

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

Gabriela de Angelis Szikszay

Uso de probióticos em dermocosméticos destinados ao tratamento de pele acneica

GOIÂNIA

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)s autor(a)(es)(as): Gabriela de Angelis Szikszay

Título do trabalho: Uso de probióticos em dermocosméticos destinados ao tratamento de pele acneica

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)s autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 19/01/2024, às 16:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gabriela De Angelis Szikszay, Discente**, em 22/01/2024, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Gabriela de Angelis Szikszay

Uso de probióticos em dermocosméticos destinados ao tratamento de pele acneica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva

GOIÂNIA

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Szikszay, Gabriela de Angelis

Uso de probióticos em dermocosméticos destinados ao tratamento de pele acneica [manuscrito] / Gabriela de Angelis Szikszay. - 2024. xxix, 29 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2024.

1. acne. 2. condição de pele. 3. microbiota. 4. probióticos tópicos. I. Silva, Luís Antônio Dantas, orient. II. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos dezoito dias do mês de janeiro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Uso de probióticos em dermocosméticos destinados ao tratamento de pele acneica”, de autoria de Gabriela de Angelis Szikszay, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva - orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto - FF/UFG e Dra. Priscila Bianca Rodrigues da Rocha Gonçalves. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0, tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 18/01/2024, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Neves Marreto, Professor do Magistério Superior**, em 18/01/2024, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **PRISCILA BIANCA RODRIGUES DA ROCHA GONÇALVES, Usuário Externo**, em 29/01/2024, às 18:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4316781** e o código CRC **691428DE**.

RESUMO

Apesar de ser uma condição de pele muito prevalente e comum, a acne ainda é uma doença que não tem seus mecanismos fisiopatológicos muito bem definidos e inteiramente compreendidos. Sua linha terapêutica convencional apresenta desafios em sua eficácia e eficiência, além de promover muitos efeitos adversos, impactando diretamente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Portanto, novas alternativas têm sido investigadas. Uma das áreas que tem sido explorada para o melhor entendimento da complexidade da acne envolve a microbiota e seu processo de disbiose. Os recentes estudos apontam a importância de se manter a homeostase da microbiota da pele para um melhor manejo das manifestações clínicas da doença. Dentre as novas alternativas terapêuticas que atuam sobre a microbiota estão os probióticos tópicos. Evidências mostram que estes desempenham atividade inibitória aos mecanismos da acne e apresentam ser uma alternativa clínica-terapêutica no manejo da acne ao prevenir o crescimento de bactérias patogênicas e o desenvolvimento de processos inflamatórios. Porém, o cenário terapêutico dos probióticos tópicos ainda está evoluindo, sendo necessário uma maior exploração e esclarecimento sobre o assunto através da promoção de estudos que demonstrem melhor capacidade clínica-terapêutica.

Palavras-chave: acne; condição de pele; microbiota; probióticos tópicos.

ABSTRACT

Despite being a very prevalent and common skin condition, acne is still a disease whose pathophysiological mechanisms are not very well defined and fully understood. Its conventional therapeutic line presents challenges in its effectiveness and efficiency, in addition to promoting many adverse effects, directly impacting the quality of life of affected individuals. Therefore, new alternatives have been investigated. One of the areas that has been explored to better understand the complexity of acne involves the microbiota and its dysbiosis process. Recent studies point to the importance of maintaining homeostasis of the skin's microbiota for better management of the clinical manifestations of the disease. Among the new therapeutic alternatives that act on the microbiota are topical probiotics. Evidence shows that these have inhibitory activity on acne mechanisms and present a clinical-therapeutic alternative in the management of acne by preventing the growth of pathogenic bacteria and the development of inflammatory processes. However, the therapeutic scenario of topical probiotics is still evolving, requiring greater exploration and clarification on the subject through the promotion of studies that demonstrate better clinical-therapeutic capacity.

Keywords: acne; skin conditions; microbiota; topical probiotics.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	METODOLOGIA	10
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
3.1	Seleção dos artigos	10
3.2	A microbiota	11
3.2.1	Estrutura e composição	12
3.2.2	Desequilíbrio da microbiota	13
3.3	A acne	14
3.3.1	Classificação e formas clínicas da acne	15
3.3.2	Fisiopatologia da acne	16
3.3.2.1	Hiperqueratinização dos folículos pilosebáceos	16
3.3.2.2	Aumento na produção de sebo	16
3.3.2.3	Aumento na secreção dos hormônios andrógenos	17
3.3.2.4	Indução da resposta inflamatória	18
3.3.2.5	Colonização da pele pela <i>Propionibacterium acnes</i>	18
3.3.3	Tratamentos convencionais	20
3.4	Probióticos	21
3.4.1	Mecanismo de ação	22
3.4.2	Potencial dos probióticos no tratamento da acne	23
3.4.3	Desafios	24
4	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

Formada por um epitélio estratificado queratinizado, a pele tem como função primária proteger o organismo humano do ambiente externo a partir da estruturação de uma barreira física, química e imunológica (LEE; KIM, 2022). Apesar de sua superfície ser um ambiente predominantemente ácido e dessecado, as invaginações existentes na pele, ocupadas principalmente por unidades pilosebáceas e glândulas, desempenham um papel umectante, uma vez que são responsáveis por produzir e secretar lipídeos além de outras substâncias como sais, enzimas e peptídeos (CHEN; FISCHBACH; BELKAID, 2018). Tais unidades são responsáveis por criar nichos capazes de abrigar uma microbiota de complexidade única (SCHOMMER; GALLO, 2013).

A microbiota da pele pode ser exemplificada como um ecossistema de microrganismos comensais determinados principalmente pela genética e fatores ambientais ao qual o indivíduo está inserido. Sabe-se que a população dos diferentes microrganismos que compõem a microbiota pode variar a depender da região do corpo e principalmente quando comparada entre indivíduos de diferentes raças, gêneros, idades e condições de saúde (YANG *et al.*, 2022). Tal ecossistema tem como principal função estimular e promover resposta imunológica em defesa à fatores externos e microrganismos patogênicos (HARRIS-TRYON; GRICE, 2022). Contudo, ainda segundo Yang *et al.* (2022), caso sofra um desequilíbrio qualitativo ou quantitativo em sua homeostase, conhecido como disbiose, a microbiota da pele pode deixar de ter um papel comensal e passar a ser patogênica, ocasionando em diversas doenças de pele.

Conhecida por ser um dos processos dermatológicos mais comuns em todo o mundo, chegando a acometer cerca de 650 milhões de pessoas a cada ano, a acne é um processo patológico crônico responsável pela inflamação da unidade pilosebácea da derme (TUCHAYI *et al.*, 2015). Por se tratar de uma doença com manifestações recorrentes, tanto de caráter agudo quanto progressivo, a acne provoca efeitos negativos na qualidade de vida dos indivíduos acometidos, principalmente relacionados à aspectos sociais e psicológicos (CHILICKA; GOLD; NOWICKA, 2023; DESSINIOTI; DRENO, 2020).

Tal dado é de extrema importância psicossocial uma vez que o grupo com a maior prevalência das condições fisiopatológicas da acne diz respeito aos adolescentes. Sabe-se que o desenvolvimento e a gravidade do estágio da acne estão diretamente relacionados com os

níveis hormonais presentes na fase da puberdade, de modo que níveis mais leves de acne prevalecem nos anos da pré-adolescência, enquanto que a acne inflamatória é desenvolvida primordialmente no período da adolescência (LAYTON; RAVENSCROFT, 2023; TAN; BHATE, 2015). Além disso, Tan e Bhate (2015) também relatam que, durante a puberdade, são os meninos que apresentam acne com maior incidência e gravidade, ao mesmo tempo que as meninas são mais acometidas nos períodos referentes à antes e depois da puberdade.

Por muitos anos a recomendação de tratamento para a acne tem sido uma combinação de produtos que sejam capazes de tratar as diferentes origens e formas de sua patologia. Uma vez que a resistência bacteriana tem se tornado um problema constante em todo o mundo nas últimas décadas, a monoterapia com antibióticos tópicos ou orais não tem sido a primeira opção de escolha para a terapia da acne (LEE; BYUN; KIM, 2019). Dessa forma, o tratamento indicado para as condições clínicas mais leves parte da escolha de um antibiótico tópico em conjunto com o uso de um retinóide tópico, enquanto que as formas moderadas a severas da acne são tratadas com um antibiótico oral em conjunto com um retinóide tópico. Contudo, o uso prolongado de múltiplos medicamentos, a insatisfação com a falta de resultados imediatos e o descontentamento com efeitos adversos são alguns dos problemas encontrados que fazem com que a adesão ao tratamento convencional não seja satisfatória (HABESHIAN; COHEN, 2020).

Levando em conta as limitações encontradas no tratamento convencional da acne, uma possível abordagem para a melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas por essa condição de pele está no reestabelecimento da homeostase da microbiota da pele, segundo Mottin e Suyenaga (2018). Sabe-se que a transição da pele para seu estado pró-inflamatório está ligada às mudanças na quantidade e uniformidade da sua microbiota, e que os metabólitos de microrganismos comensais da microbiota colaboram para a homeostase local por meio da expressão genética em células hospedeiras. Portanto, intervenções que possuem como objetivo reparar tais microrganismos para um estado anti-inflamatório, a fim de tratar doenças inflamatórias como a acne, têm sido um foco dermatológico de grande interesse. Dentre essas alternativas de tratamento entram os probióticos, os quais têm demonstrado resultados terapêuticos promissores (WOO; SIBLEY, 2020).

Os resultados apresentados pelos probióticos na terapia da acne ocorrem, principalmente, em detrimento de sua atividade imunomoduladora em queratinócitos e células

epiteliais. Sua capacidade de inibir o crescimento de determinados microrganismos causadores da acne, além de provocar a diminuição da resposta inflamatória, apresentando poucos efeitos adversos, possibilitaria a troca de tratamentos convencionais por terapias menos agressivas (GOODARZI *et al.*, 2020; MOTTIN; SUYENAGA, 2018). Dessa forma, considerando o que foi dito, e que, segundo estudos, os probióticos demonstraram redução de lesões inflamatórias, diminuição do tamanho das glândulas sebáceas e da quantidade de sebo excretado, estes seriam componentes ativos muito úteis em formulações de dermocosméticos para o tratamento de pele acneica (ARAVIISKAIA; DRÉNO, 2016).

Portanto, esse trabalho procurou descrever sobre a microbiota cutânea e seu papel na homeostase da pele, bem como os mecanismos e substâncias envolvidos na fisiopatologia da acne. Além disso, teve como objetivo principal explorar e discorrer sobre o potencial uso de probióticos em produtos dermocosméticos como uma possível abordagem para o manejo clínico-terapêutico da pele acneica através de um estudo da literatura.

2 METODOLOGIA

A metodologia de pesquisa desta revisão da literatura iniciou-se a partir da necessidade em responder a seguinte pergunta “seria possível a utilização de probióticos em dermocosméticos para o tratamento de acne?”. Artigos científicos de revisão e de estudos experimentais foram pesquisados no banco de dados do PubMed, Science Direct e Web of Science. Utilizou-se como critério de escolha inicial trabalhos apenas na língua inglesa e com data de publicação a partir de 2014. Além disso, a busca nos bancos de dados citados anteriormente foi feita a partir de diferentes combinações das palavras-chave “acne”, “skin conditions”, “microbiome”, “microbiota”, “probiotics”, “topical formulation” e “cosmetic”.

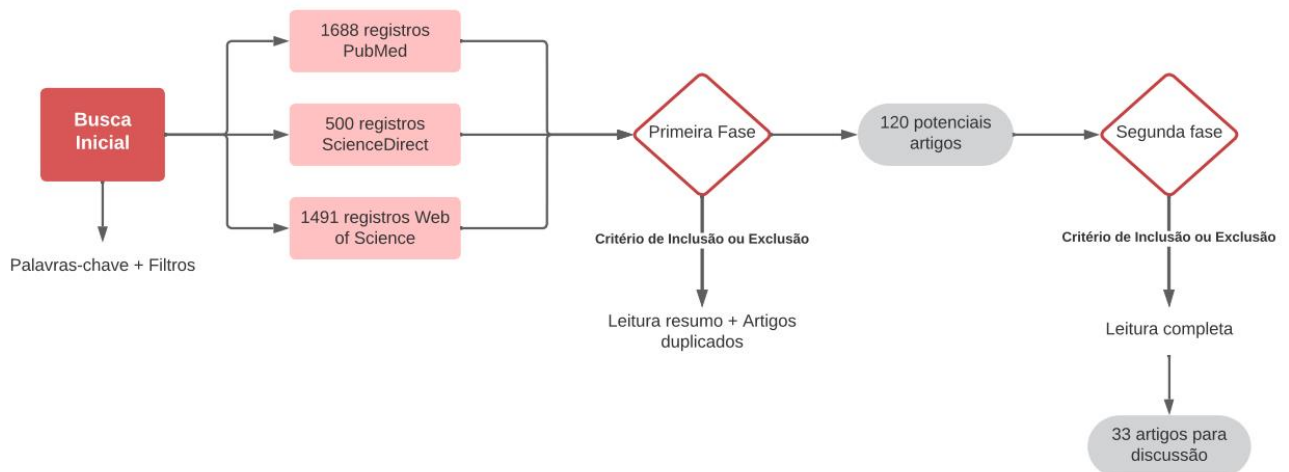
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Seleção dos artigos

A busca inicial feita a partir das diferentes combinações das palavras-chave e filtros aplicados resultou em 1688 registros no banco de dados do PubMed, 500 na plataforma do Science Direct e 1491 no Web of Science. A seleção dos artigos foi realizada por etapas, sendo a leitura do título o primeiro critério de inclusão ou exclusão. Vale ressaltar que, durante essa etapa, artigos duplicados também foram excluídos. Ao final da primeira etapa, foram

selecionados 120 potenciais artigos. Após leitura completa dos estudos seguiu-se com 33 artigos a serem discutidos neste trabalho (Figura 1).

Figura 1 – Esquema da seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria (2024). Realizado com o aplicativo LucidChart.

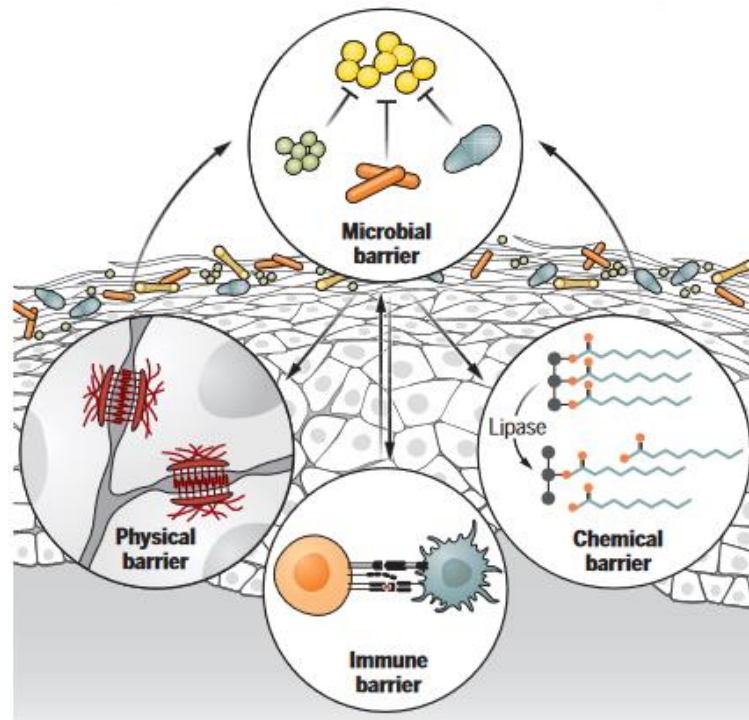
3.2 A microbiota

Possuindo uma superfície de aproximadamente 2m² como seu habitat, a microbiota existente na pele exerce um papel fundamental no processo de proteção do organismo em combate aos invasores presentes no ambiente. É por meio do estímulo e capacitação do sistema defensivo que a microbiota, composta primordialmente por bactérias, fungos e vírus comensais, molda e mantém os processos fisiológicos essenciais para o funcionamento e diferenciação da pele (BOXBERGER *et al.*, 2021; BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018; HARRIS-TRYON; GRICE, 2022).

O estímulo e capacitação os quais os microrganismos presentes na microbiota são capazes de ocasionar no sistema defensivo da pele ocorrem através de determinados mecanismos envolvendo, primordialmente, a barreira física e química da pele, e o sistema imune, como mostra a Figura 2. Tal conjunto microbiano é capaz de potencializar a função de barreira física da pele a partir do aumento da queratinização e diferenciação da mesma e, conseqüentemente, diminuição da permeabilidade à agentes externos. Certas bactérias são responsáveis por diminuir o pH da pele ao secretarem lipases que hidrolisam ácidos graxos, ocasionando, assim, uma maior proteção química. Além dessas funções, o complexo da

microbiota é responsável por estimular uma extensa resposta imune inata, mantendo sua simbiose com a pele quando há algum distúrbio externo (HARRIS-TRYON; GRICE, 2022; LEE; KIM, 2022).

Figura 2 – Mecanismos provocados pela microbiota nas funções protetivas da pele



Fonte: Harris-Tryon e Grice (2022)

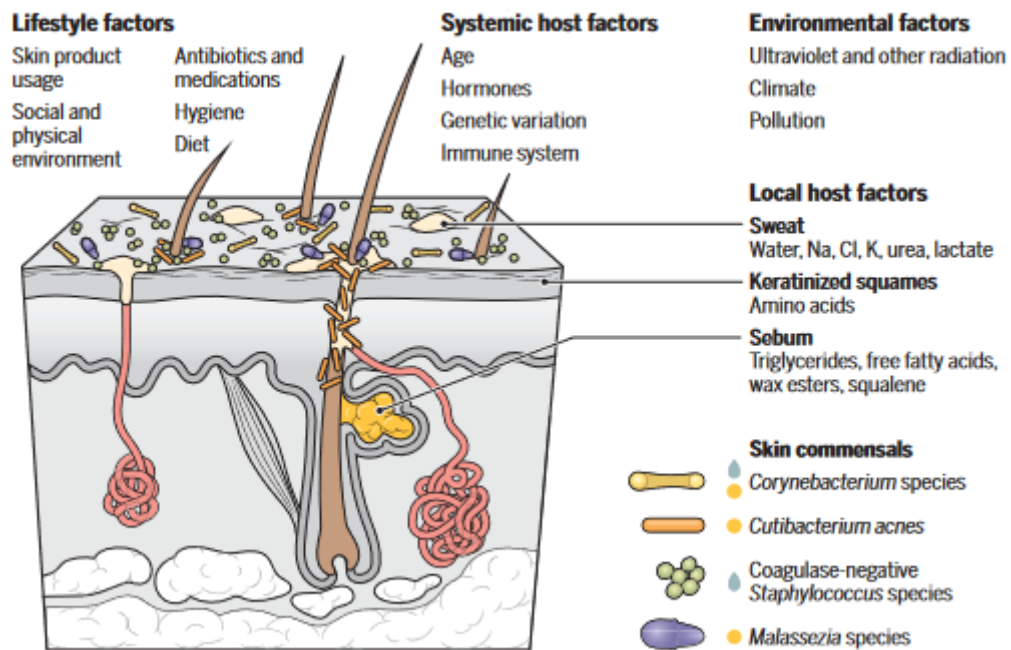
3.2.1 Estrutura e composição

A diversidade envolvida na composição e estrutura da microbiota deve-se, principalmente, aos diversos nichos de características fisiológicas distintas existentes na pele humana. Sabe-se que os nichos em questão estão em diferentes partes do corpo e podem ser divididos em: sítios de conteúdo sebáceo (como a testa); de conteúdo seco (como o antebraço) e de conteúdo úmido (como a dobra do cotovelo). Portanto, é a variabilidade nas características e nas localidades dos nichos que permite com que diferentes tipos de microrganismos cresçam em proporções heterogêneas por toda a extensão da pele (LEE; KIM, 2022).

As principais cepas de bactérias encontradas na superfície da pele são pertencentes às espécies *Betaproteobacteria*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Cutibacterium*

(*Propionibacterium*), sendo a última a mais incidente independente do nicho, enquanto que o fungo com maior prevalência pertence à espécie *Malassezia*. (BELKAID; SEGRE, 2014; CHEN; FISCHBACH; BELKAID, 2018; HARRIS-TRYON; GRICE, 2022; ROZAS *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2022). A incidência e o funcionamento adequado dessa comunidade de microrganismos comensais depende de diversos fatores que podem ser observados na Figura 3, como por exemplo: fatores ambientais, como clima e poluição; fisiologia do hospedeiro, como idade, hormônios e variação genética; e o estilo de vida, envolvendo principalmente a dieta, higiene, uso de medicamentos (HARRIS-TRYON; GRICE, 2022; LEE; KIM, 2022).

Figura 3 – Fatores que influenciam a colonização microbiana da pele



Fonte: Harris-Tryon e Grice (2022)

3.2.2 Desequilíbrio da microbiota

Sabe-se que as interações entre os componentes da microbiota não só moldam a composição da comunidade microbiana residente, mas também servem como mecanismo de defesa do organismo, evitando a colonização de bactérias e outros microrganismos patogênicos através de um processo conhecido como “resistência à colonização”. Contudo, em certas circunstâncias, tal conjunto microbiano, que normalmente proporciona benefícios e proteção ao

seu hospedeiro, pode desenvolver um papel patogênico e, conseqüentemente, iniciar um quadro disfuncional (BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018).

O desequilíbrio da microbiota vem acompanhado de diversas alterações, que conseqüentemente geram um impacto no sistema imune do hospedeiro. Todas essas mudanças são reconhecidas como possíveis contribuintes para o aumento de doenças inflamatórias e autoimunes. Mesmo que estas estejam muitas vezes atreladas à mecanismos biológicos específicos, há uma grande parcela que estão diretamente associadas a alterações na microbiota, provocando a transição do estado da microbiota de “saudável” para “doente” (BELKAID; SEGRE, 2014).

Tais alterações são comumente chamadas de “disbioses”. O progresso dessa condição é frequentemente atrelado a espécies comensais da microbiota que, particularmente, costumam ter alta prevalência em casos de acne, eczema, feridas crônicas e outras doenças de pele. Acredita-se que os fatores subjacentes que contribuem na evolução de doenças cutâneas, sejam elas raras ou comuns, decorrem tanto da intervenção de microrganismos pontuais, bem como de alterações na comunidade microbiana em geral (BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018; HARRIS-TRYON; GRICE, 2022; ROZAS *et al.*, 2021).

De uma perspectiva ecológica, a microbiota está inerentemente propensa a mudanças em sua estrutura e função quando seu nicho é perturbado. Dessa forma, é possível afirmar que um microbioma alterado é observado com muito mais frequência do que um inalterado em um contexto de doenças de pele. Portanto, a exploração das interações entre a pele humana e a microbiota, seja ela funcional ou disfuncional, juntamente com a compreensão dos fatores que perturbam esse ambiente e o papel microbiano na recuperação da pele acometida pela doença cutânea, desempenham relevante interesse (HARRIS-TRYON; GRICE, 2022; YANG *et al.*, 2022).

3.3 A acne

Sabe-se que a acne vulgaris é uma doença cutânea persistente e inflamatória que afeta os folículos pilossebáceos, podendo sua ocorrência estar diretamente associada a diversos fatores, incluindo predisposição genética, estímulo de hormônios andrógenos sobre a queratinização anormal das glândulas sebáceas, colonização por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) ou mesmo uma resposta imune à inflamação (GREYDANUS *et al.*, 2021; ZAENGLIN

et al., 2016). O desenvolvimento da acne é marcado por fatores individuais e específicos do sítio, sendo que apenas folículos selecionados sofrem inflamação, mesmo em casos graves (O'NEILL; GALLO, 2018). Sua natureza crônica pode apresentar padrões recorrentes e manifestações variadas, desde surtos agudos até uma progressão lenta, podendo acometer indivíduos de todas as faixas etárias, mas prevalecendo em maior número em grupos em suas três primeiras décadas de vida (TUCHAYI *et al.*, 2015).

A comum formação de cicatrizes e hiperpigmentação pós-inflamatória nos casos de acne acaba impactando significativamente na qualidade de vida, uma vez que, essas consequências físicas provocam muitos efeitos psicológicos e sociais negativos (TUCHAYI *et al.*, 2015; ZAENGLEIN *et al.*, 2016). É possível afirmar que 80 a 90% dos adolescentes, e uma parcela significativa de 50% dos adultos, compõem o grupo de indivíduos acometidos pela acne (DESSINIOTI; DRENO, 2020; TUCHAYI *et al.*, 2015). As diferenças nas manifestações da doença entre os gêneros são evidentes, uma vez que as mulheres geralmente apresentam acne leve duradoura, enquanto que os homens muitas vezes enfrentam acometimentos mais graves em regiões como as costas e o peito (ZAENGLEIN *et al.*, 2016). Vários fatores como a idade, cor da pele, gordura corporal, dieta e tabagismo, foram examinados e estudados como potenciais fatores de risco para a manifestação da acne (PEREIRA DUQUIA *et al.*, 2017).

3.3.1 Classificação e formas clínicas da acne

É possível afirmar que não há uma única classificação para as formas clínicas da acne visto que uma grande discordância e variação acerca do assunto ocorreu nas últimas décadas. Sabe-se que a primeira forma clínica da acne é caracterizada pelo aparecimento de um microcomedão, estrutura imperceptível à olho nu. À medida que a acne progride, lesões não inflamatórias, mais conhecidas como comedões fechados (pontos brancos) e comedões abertos (pontos pretos), surgem na pele. Posteriormente, essas lesões podem se desenvolver em lesões inflamatórias, abrangendo manifestações como pápulas e pústulas superficiais, assim como pústulas ou nódulos mais profundos (GREYDANUS *et al.*, 2021). O diagnóstico dessa condição cutânea depende do resultado de um exame clínico e pode ser categorizado com base na gravidade, tipo de lesão e idade do indivíduo acometido (TUCHAYI *et al.*, 2015).

Com base na gravidade das lesões predominantes, a acne pode ser classificada como leve, moderada e severa. Dentre os tipos de lesões, estão: a acne comedonal, papulopustulosa, nodular, nodulocística ou conglobata. Desses tipos, é possível afirmar que a acne conglobata é

a mais severa, possuindo característica crônica e persistente, afetando em sua maioria homens adultos. Além disso, a classificação da acne pode se estender à idade de início da manifestação da doença cutânea. Nesse caso, categoriza-se como acne neonatal àquela que ocorre antes das primeiras 4 semanas de vida; como acne infantil quando é manifestada entre 3 e 16 meses de vida; acne intermediária para indivíduos entre 1 e 7 anos; acne pré-púbere quando ocorre entre 7 e 9 anos; acne adolescente para indivíduos entre 10 e 18 anos e acne adulta quando é manifestada após os 25 anos (TUCHAYI *et al.*, 2015)

3.3.2 Fisiopatologia da acne

Por ser uma condição que envolve mecanismos multifatoriais, a fisiopatologia da acne ainda é um processo muito estudado por pesquisadores. Dentre as estruturas e fatores mais prevalentes no desenvolvimento da acne, estão: a estrutura do folículo pilossebáceo e sua hiperqueratinização; a diferenciação nas glândulas sebáceas e o aumento da produção de sebo; a ativação do sistema imune e a resposta inflamatória; o papel dos hormônios andrógenos e a colonização da pele por *Propionibacterium acnes* (WOO; SIBLEY, 2020).

3.3.2.1 Hiperqueratinização dos folículos pilossebáceos

O surgimento da formação inicial da acne, mais conhecida como comedões, decorre principalmente do bloqueio e expansão dos folículos pilossebáceos devido à uma obstrução queratinosa. Tal processo de obstrução é desenvolvido a partir do crescimento excessivo e da diferenciação anormal dos queratinócitos. Estes queratinócitos desempenham um papel crucial na função imunológica da pele, expressando diversos receptores de reconhecimento padrão (PRRs), como os receptores Toll-like (TLRs), capazes de identificar uma variedade de bactérias que entram em contato com a pele e o organismo. O recrutamento e modulação de células imunológicas acontece em decorrência da ativação dos receptores e da atividade dos queratinócitos em gerar peptídeos e citocinas antimicrobianas. Contudo, a sequência exata dos eventos ainda é desconhecida, não havendo evidências precisas se a hiperqueratinização dos queratinócitos procede ou segue o início de uma resposta inflamatória (SÁNCHEZ-PELLICER *et al.*, 2022; TUCHAYI *et al.*, 2015)

3.3.2.2 Aumento na produção de sebo

A produção excessiva de sebo possui um papel crucial no desenvolvimento inicial e na progressão da acne, atuando como fator determinante e de risco significativo para acne grave.

Contudo, vale ressaltar que nem todos indivíduos que apresentam hiperseborreia irão desenvolver necessariamente a doença. O sebo, produto das glândulas sebáceas existentes na pele, é composto por ácidos graxos livres juntamente com outras substâncias como o esqualeno. Tal secreção oleosa participa ativamente de diversos processos celulares, como diferenciação, proliferação, lipogênese e secreção de citocinas, sendo a regulação hormonal um dos fatores que mais influenciam a sua produção (DRÉNO, 2017; ROCHA; BAGATIN, 2018; SÁNCHEZ-PELLICER *et al.*, 2022).

A acne está ligada a alterações no perfil de ácidos graxos livres do sebo. O sebo de pacientes com acne contém níveis mais baixos de ácidos graxos essenciais (incluindo ácido linoleico), que não podem ser sintetizados pelo organismo e devem ser obtidos na dieta. As frações lipídicas pró-inflamatórias do sebo, como ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs) e lipoperóxidos, têm sido associadas à formação de lesões de acne (SÁNCHEZ-PELLICER *et al.*, 2022). A proporção de oxidantes lipídicos da superfície da pele em relação aos antioxidantes é outro fator que influencia o desenvolvimento da acne (TUCHAYI *et al.*, 2015). Além disso, tanto os lipoperóxidos quanto os MUFAs impactam a proliferação e diferenciação dos queratinócitos, contribuindo significativamente para a hiperqueratinização folicular (DRÉNO, 2017; ROCHA; BAGATIN, 2018; SÁNCHEZ-PELLICER *et al.*, 2022; TUCHAYI *et al.*, 2015).

3.3.2.3 Aumento na secreção dos hormônios andrógenos

Tradicionalmente, o aparecimento da acne costuma estar associado à fase da adolescência. Marcada por alterações hormonais significativas tanto em homens como em mulheres, este período testemunha um aumento sistêmico na produção de andrógenos a partir de fontes adrenais e gonadais, juntamente com um aumento localizado na produção destes hormônios ao nível da pele. Em circunstâncias normais, os andrógenos circulantes primários incluem sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S), desidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, testosterona (T) e diidrotestosterona (DHT). DHEA-S, DHEA e androstenediona atuam como pró-hormônios para os hormônios ativos T e DHT, que, após interação com o receptor de andrógeno encontrado em várias células da pele, como sebócitos e queratinócitos foliculares, levam a um aumento na produção de sebo e na proliferação da glândula sebácea (HU *et al.*, 2021; SÁNCHEZ-PELLICER *et al.*, 2022; TUCHAYI *et al.*, 2015).

3.3.2.4 Indução da resposta inflamatória

Dentre as inúmeras células pertencentes ao sistema imune, são os linfócitos Th17 presentes nas lesões de acne que desempenham um papel fundamental no início do processo inflamatório. Os mesmos são responsáveis pela ativação de citocinas derivadas que, posteriormente, promovem a infiltração e ativação de neutrófilos no folículo pilosebáceo (SÁNCHEZ-PELLICER *et al.*, 2022; TUCHAYI *et al.*, 2015). Além disso, a ativação e indução da expressão dos receptores Toll-like TLR2 e TLR4, precursores do desencadeamento da resposta inflamatória, pode ser promovida tanto pela presença da *P. acnes* (LEE; KIM, 2022) quanto pela presença de ácidos graxos saturados presentes no sebo, que funcionam como padrões moleculares associados a danos (PAMPs) (SÁNCHEZ-PELLICER *et al.*, 2022). Por fim, em paralelo aos demais eventos, a enzima ciclooxigenase 2 (COX2) é ativada seletivamente por lipídios inflamatórios existentes nas glândulas sebáceas de indivíduos com acne. Essa ativação está intrinsecamente envolvida na síntese de prostaglandinas, que contribuem ainda mais para o ambiente inflamatório associado à acne (SÁNCHEZ-PELLICER *et al.*, 2022; TUCHAYI *et al.*, 2015).

3.3.2.5 Colonização da pele pela *Propionibacterium acnes*

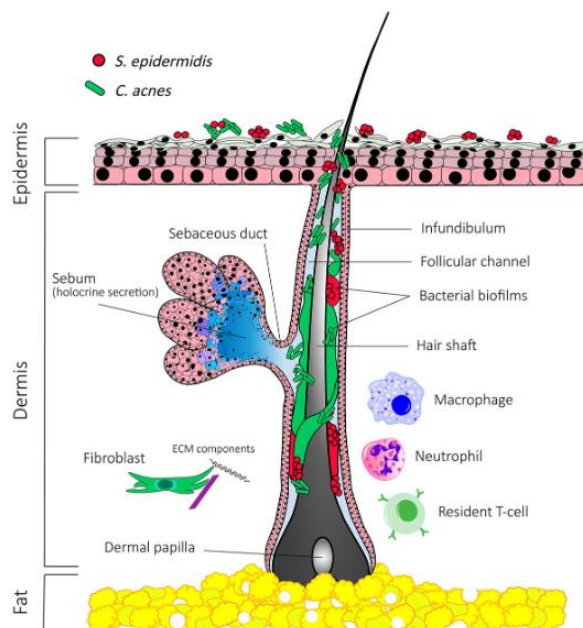
Embora a quantidade de *P. acnes* na pele permaneça comparável entre indivíduos com acne e indivíduos saudáveis, notavelmente, certas cepas de *P. acnes* exibiram uma forte associação com acne, enquanto cepas distintas foram mais prevalentes em pele saudável. Pesquisadores identificaram diferentes cepas/filotipos de acne, sendo eles IA1, IA2, IB, IC, II e III. Essas classificações são significativas, pois estudos recentes propõem que *P. acnes* pode funcionar como um potencial comensal ou patógeno, dependendo do tipo de cepa e da presença de elementos metagenômicos específicos (LEE; KIM, 2022; OMER; MCDOWELL; ALEXEYEV, 2017; TUCHAYI *et al.*, 2015).

Esta distinção é particularmente crucial uma vez que várias filotipos de *P. acnes* apresentam diferentes potenciais inflamatórios. Curiosamente, a gravidade da acne parece estar mais intimamente ligada a uma redução na diversidade de filotipos de *P. acnes* do que a uma mera proliferação de *P. acnes*. Esta redução na diversidade é caracterizada pela colonização de cepas específicas de *P. acnes*, notadamente o filotipo IA1 associado à acne, um fenômeno exacerbado por um ambiente hiperseborreico. Nas lesões inflamatórias acneicas, há uma

mudança notável na proporção do filotipo IA de *P. acnes*, que aumenta, enquanto os filotipos IB e II diminuem. Cepas pertencentes ao filotipo IA ou IA1, provenientes de pacientes acneicos, exibem produção aumentada de fatores de virulência, quando comparado com outros filotipos saudáveis. Esses fatores de virulência, interagindo com o oxigênio molecular, dão origem a espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres, causando subsequentemente danos aos queratinócitos e, assim, promovendo a inflamação folicular presente na acne (FOURNIÈRE *et al.*, 2020).

O'Neill e Gallo (2018) propõem que a natureza persistente da acne vulgar pode ser atribuída a *P. acnes* colonizando a unidade sebácea dentro de uma estrutura de biofilme, evitando a erradicação por antibióticos. Dentro da unidade pilossebácea, uma matriz de biofilme serve como adesivo biológico, exercendo restrições físicas na passagem do sebo para o infundíbulo (Figura 4). Esse processo culmina na formação de comedões e pode facilitar a retenção e acúmulo de corneócitos na luz, levando ao desenvolvimento de tampões queratináceos e comedões. A prevalência de cepas formadoras de biofilme de *P. acnes* em microambientes específicos pode ser responsável pela redução da eficácia dos tratamentos com antibióticos, observada em alguns pacientes com acne, e pode servir como base para o desenvolvimento de agentes terapêuticos inovadores direcionados à formação de biofilme (BRANDWEIN; STEINBERG; MESHNER, 2016; O'NEILL; GALLO, 2018).

Figura 4 – Biofilme de *P. acnes* e *S. epidermidis* presente no folículo pilossebáceo



Fonte: O'Neill; Gallo (2018)

3.3.3 Tratamentos convencionais

Dada a sua natureza multifatorial, uma abordagem terapêutica combinada surge como a estratégia mais racional no tratamento da acne na maioria dos casos. As recomendações das diretrizes são sistematicamente organizadas com base na gravidade da acne e na presença ou ausência de inflamação. A recomendação de terapia de primeira linha envolve a combinação de um retinóide tópico e um agente antimicrobiano para a maioria dos pacientes com acne. Esta combinação tem como alvo vários fatores patológicos presentes em lesões de acne inflamatórias e não inflamatórias. No entanto, existem dois casos notáveis que são a exceção desta abordagem geral, sendo elas a acne grave e a acne comedogênica (acne leve não-inflamatória) (TUCHAYI *et al.*, 2015).

Para casos de acne comedogênica, o início do tratamento padrão envolve o uso isolado de um retinóide tópico (TUCHAYI *et al.*, 2015). Segundo Greydanus *et al.* (2021), os retinóides tópicos são frequentemente a primeira opção de tratamento imediato e prolongado da acne entre os médicos, e as opções de escolha destes retinóides normalmente variam entre tretinoína, adapaleno e tazaroteno, que em sua maioria, são aplicados em conjunto com peróxido de benzoíla, ácido azelaico e outras opções.

Para casos de acne moderada a grave, recomenda-se terapia com antibióticos tópicos e orais (TUCHAYI *et al.*, 2015). Além do seu impacto antimicrobiano direto sobre *P. acnes*, os antibióticos orais também exercem efeitos anti-inflamatórios através da modulação das respostas imunes do hospedeiro. De acordo com as diretrizes de tratamento e documentos de consenso de especialistas estão os macrolídeos, clindamicina e tetraciclina, como agentes terapêuticos de primeira linha recomendados durante a fase inflamatória aguda da acne (YANG *et al.*, 2022). Contudo, a questão do desenvolvimento de resistência de *P. acnes* aos antibióticos representa um desafio significativo e, conseqüentemente, os antibióticos, quer administrados sistemicamente ou topicamente, são recomendados apenas em conjunto com retinóides e/ou peróxido de benzoíla, e a sua utilização deve ser limitada, não excedendo 12-16 semanas tanto para antibióticos tópicos quanto orais (GREYDANUS *et al.*, 2021).

Já em casos de acne grave, a terapia com antibióticos, sejam eles tópicos ou orais, é desencorajada, levando em conta o desenvolvimento de resistência bacteriana. Portanto,

principalmente em casos em que não há mais resposta a outros tratamentos, recomenda-se a prescrição da terapia com isotretinoína oral. Contudo, apesar da isotretinoína ser o principal tratamento de escolha para acne grave, medidas de precaução rigorosas devam ser observadas durante o tratamento com tal medicamento, uma vez que o mesmo apresenta alto potencial no desenvolvimento de numerosos efeitos adversos, incluindo riscos teratogênicos notáveis (DESSINIOTI; DRENO, 2020; GREYDANUS *et al.*, 2021; TUCHAYI *et al.*, 2015).

Portanto, essas recomendações apresentam certas limitações. Os possíveis riscos teratogênicos e as restrições de prescrição associadas à isotretinoína oral, a elevada probabilidade *P. acnes* desenvolver resistência a antibióticos tópicos e as baixas taxas de adesão observadas dos pacientes aos agentes tópicos, desempenham fatores preocupantes na eficácia e eficiência das linhas terapêuticas para acne nos dias atuais. Além disso, existe uma lacuna notável entre as sugestões das diretrizes e a prática clínica, em que a duração do uso de antibióticos orais muitas vezes excede o limite recomendado de 3 meses, ressaltando a necessidade de descoberta de outros tipos de terapias no tratamento da acne (DESSINIOTI; DRENO, 2020).

Uma das possíveis novas terapias contra a acne incluem a utilização de probióticos. A ideia de antagonismo bacteriano entre *P. acnes* e *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) através da fermentação é uma promessa para o desenvolvimento de probióticos tópicos direcionados à acne e outras doenças de pele (WANG *et al.*, 2014). Certos comensais da pele exibem a capacidade de gerar metabólitos anti-inflamatórios e antimicrobianos, que por sua vez, podem impedir o crescimento de *P. acnes* e atenuar a inflamação induzida pelo mesmo (O'NEILL; GALLO, 2018).

3.4 Probióticos

Os probióticos são categorizados pela agência americana *Food and Drugs Administration* (FDA) em várias classes, incluindo suplementos dietéticos, alimentos, aditivos alimentares, cosméticos ou medicamentos, dependendo da natureza específica de cada produto. Apesar disso, existe uma lacuna regulatória para probióticos tópicos uma vez que tais produtos permanecem sem aprovação pela FDA. Isto evidencia a necessidade de melhorar as regulamentações que regem estes produtos. É crucial destacar que os probióticos aplicados topicamente podem funcionar adicionalmente como uma barreira protetora a medida que atuam como inibidores competitivos nos locais de ligação, previnem eficazmente a colonização de

potenciais agentes patogénicos, reforçando o seu papel como barreira contra ameaças externas (FRANÇA, 2021).

Os probióticos referem-se a microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, desempenham um papel fundamental na manutenção da saúde geral dos hospedeiros (HABEEBUDDIN *et al.*, 2022; KNACKSTEDT; KNACKSTEDT; GATHERWRIGHT, 2020; PLAZA-DIAZ *et al.*, 2019). Um probiótico autêntico é idealmente proveniente de humanos, sem vetores capazes de transferir resistência a antibióticos ou abrigar fatores de patogenicidade ou toxicidade. Além disso, o mesmo deve possuir capacidade de sobrevivência robusta sob diversas condições existentes no organismo, incluindo pH, presença de enzimas, sais, entre outros. Deve não apenas resistir, mas também demonstrar propriedades antagônicas contra patógenos, estimular o sistema imunológico e, em última análise, produzir efeitos benéficos ao hospedeiro (PLAZA-DIAZ *et al.*, 2019)

Esses microrganismos se enquadram em duas categorias: cepas naturais, classificadas como probióticos de primeira geração, e variantes geneticamente modificadas, identificadas como probióticos secundários. Reconhecidos pela sua eficácia clínica, os probióticos mostraram-se promissores no tratamento de várias doenças da pele, apresentando um potencial substancial para a prevenção e tratamento destas condições (HABEEBUDDIN *et al.*, 2022).

3.4.1 Mecanismo de ação

Apesar do mecanismo de ação dos probióticos tópicos ainda não ser muito bem definido, segundo Gao *et al.* (2023), o processo de restauração promovido pelos probióticos na mucosa intestinal pode ser estendido para as manifestações cutâneas. Dentre os mecanismos multifacetados dos probióticos em reestabelecer a homeostase da pele estão a inibição do estresse oxidativo, através da redução das respostas inflamatórias e imunológicas, impedindo a remodelação da matriz extracelular da pele (MEC).

Ademais, o impacto imunomodulador dos probióticos nos queratinócitos e células epiteliais indica um mecanismo fisiológico, reforçando a capacidade de sua aplicação como tratamento complementar para a acne. Os probióticos exibem um potencial afirmativo considerável em vias diretas e indiretas para abordar esta condição. De forma direta, os mesmos são responsáveis por dificultarem a proliferação de *P. acnes*, diminuindo significativamente as respostas inflamatórias ocasionadas pela presença do microrganismo e, indiretamente,

desempenham um papel na amenização dos efeitos colaterais ocasionados pelos tratamentos convencionais para terapia da acne, proporcionando uma abordagem de duas vertentes para melhores resultados terapêuticos (GOODARZI *et al.*, 2020).

3.4.2 Potencial dos probióticos no tratamento da acne

Apesar da literatura apresentar poucos estudos sobre a capacidade terapêutica dos probióticos tópicos, existem alguns trabalhos que evidenciam essa atividade *in vitro* e *in vivo*. Karoglan *et al.* (2019) realizou um estudo que investigou a utilização dos probióticos a partir da aplicação de uma mistura de cepas probióticas derivadas da bactéria comensal *P. acnes* presente na pele em 14 pacientes com acne. Para que fosse otimizado o processo de potencial de transplantes dessas cepas, a comunidade microbiana presente na microbiota dos indivíduos foi reduzida utilizando peróxido de benzoíla. Apenas duas misturas de cepas foram selecionadas e avaliadas. Ambas desempenharam uma redução substancial no total de lesões em comparação com a linha de base de cada indivíduo. Além disso, nenhum evento adverso foi relatado pelos pacientes e, curiosamente, os probióticos aplicados persistiram e foram detectados após o tratamento em 50% dos pacientes tratados, indicando a capacidade dessas cepas probióticas se fixarem na pele.

Wang *et al.* (2014) isolou cepas de *S. epidermidis* de um indivíduo sem acne e as cultivou para crescimento para avaliação *in vitro* da capacidade desse microrganismo em inibir o crescimento de *P. acnes*. Após realização do estudo foi possível afirmar que o potencial de *S. epidermidis* em promover a fermentação do glicerol desempenhou uma resposta de inibição ao crescimento de *P. acnes*. Portanto, a existência de *S. epidermidis* pode estar diretamente ligada a um mecanismo inerente de defesa da pele contra a acne, e aumentar a sua presença através do uso de probióticos pode levar a resultados mais favoráveis para os pacientes acometidos pela acne.

Khmaladze *et al.* (2019) utilizou cepas vivas e lisadas da bactéria *L. reuteri* DSM 17938 em um agente tópico e demonstrou que tanto a forma probiótica quanto a pós-biótica apresentaram atividade anti-inflamatória, atuando principalmente na cascata de citocinas IL-6 e IL-8. O estudo apresentou resultados promissores sobre a melhoria na barreira física desempenhada pela pele e demonstrou ligeira ação inibitória contra microrganismos patogênicos que atuam sobre a pele. Dessa forma, os autores chegaram à conclusão que a cepa

em questão deve ser mais explorada para aplicação em tratamentos para diferentes condições de pele inflamatórias.

Além disso, existem outros estudos precursores no assunto. Alguns trabalhos relatam a utilização da bactéria *Streptococcus thermophiles* em creme para o aumento de produção de ceramidas e seus esfingolípídeos . Tais ceramidas, e seus respectivos produtos, seriam capazes de desempenhar atividade antiinflamatória e antimicrobiana contra *P. acnes* quando a aplicação do creme for realizada por pelo menos 7 dias (HABEEBUDDIN et al., 2022; KNACKSTEDT; KNACKSTEDT; GATHERWRIGHT, 2020). Outro relato citado envolve uma loção contendo o probiótico de *Enterococcus faecalis*, que quando comparado com uma loção placebo, apresentou uma considerável redução nas pústulas presentes em casos de acne grave devido à atividade antimicrobiana apresentada pela cepa específica SL-5 de *Enterococcus faecalis* (FRANÇA, 2021; GOODARZI et al., 2020). Por fim, há relatos que uso de *Streptococcus salivarius* e cepas de *Lactococcus* sp. HY 449 tenha demonstrado também uma capacidade inibitória contra *P. acnes* através da secreção e produção da substância inibidora semelhante à bacteriocina (substância BLIS-like) (KOBBER; BOWE, 2015; MOTTIN; SUYENAGA, 2018; SÁNCHEZ-PELLICER et al., 2022).

3.4.3 Desafios

Dada a novidade dos probióticos tópicos nos setores cosméticos e dermatológicos, a sua classificação regulamentar permanece ambígua e pouco clara, abrangendo potencialmente os domínios dos cosméticos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos. Embora critérios rigorosos para a seleção de cepas específicas com base na segurança, funcionalidade e viabilidade técnica tenham sido firmemente estabelecidos para os probióticos intestinais através de extensa pesquisa e desenvolvimento, o cenário para os probióticos tópicos ainda está evoluindo e exige mais exploração e esclarecimento. Portanto, desafios envolvendo a funcionalidade e segurança, e a parte regulatória, serão encontrados (ROZAS et al., 2021).

4 CONCLUSÃO

O número de estudos que buscam uma alternativa para o manejo e tratamento da acne tem sofrido um aumento significativo nas últimas décadas, uma vez que o bem-estar do paciente têm sido uma preocupação constante dentro do cenário terapêutico. Os trabalhos que abordam

a capacidade dos probióticos sobre a acne têm passado por esse processo de crescimento, sendo um assunto cada vez mais presente nas linhas de pesquisa.

A partir das evidências apresentadas neste trabalho conclui-se que os probióticos tópicos apresentam ser uma alternativa clínica-terapêutica no manejo da acne ao prevenir o crescimento de bactérias patogênicas e o desenvolvimento de processos inflamatórios. Contudo, a partir dos desafios apresentados, uma maior exploração sobre as atividades e mecanismos dos probióticos tópicos, além da apresentação das suas vantagens e desvantagens, seriam necessárias a fim de se obter maior esclarecimento sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

- ARAVIISKAIA, E.; DRÉNO, B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 6, p. 926–935, jun. 2016.
- BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. Dialogue between skin microbiota and immunity. **Science**, v. 346, n. 6212, p. 954–959, 21 nov. 2014.
- BOXBERGER, M. et al. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. **Microbiome**, v. 9, n. 1, p. 125, 30 maio 2021.
- BRANDWEIN, M.; STEINBERG, D.; MESHNER, S. Microbial biofilms and the human skin microbiome. **npj Biofilms and Microbiomes**, v. 2, n. 1, p. 1–6, 23 nov. 2016.
- BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 143–155, mar. 2018.
- CHEN, Y. E.; FISCHBACH, M. A.; BELKAID, Y. Skin microbiota–host interactions. **Nature**, v. 553, n. 7689, p. 427–436, 24 jan. 2018.
- CHILICKA, K.; GOLD, M. H.; NOWICKA, D. Acne vulgaris and the most popular and new cosmetological treatments. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 7, p. 1946–1950, 2023.
- DESSINIOTI, C.; DRENO, B. Acne treatments: future trajectories. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 45, n. 8, p. 955–961, dez. 2020.
- DRÉNO, B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. S5, p. 8–12, 2017.
- FOURNIÈRE, M. et al. Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1752, 7 nov. 2020.
- FRANÇA, K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. **Dermatology and Therapy**, v. 11, n. 1, p. 71–77, fev. 2021.
- GAO, T. et al. The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut-Skin Axis: A Review. **Nutrients**, v. 15, n. 14, p. 3123, 13 jul. 2023.
- 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, maio 2020.
- GREYDANUS, D. E. et al. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. **Disease-a-Month**, Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. v. 67, n. 4, p. 101103, 1 abr. 2021.

- HABEEBUDDIN, M. et al. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, p. 557, mar. 2022.
- HABESHIAN, K. A.; COHEN, B. A. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. **Pediatrics**, v. 145, n. Supplement 2, p. S225–S230, maio 2020.
- HARRIS-TRYON, T. A.; GRICE, E. A. Microbiota and maintenance of skin barrier function. **Science**, v. 376, n. 6596, p. 940–945, 27 maio 2022.
- HU, T. et al. Sex hormones and acne: State of the art. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG**, v. 19, n. 4, p. 509–515, abr. 2021.
- I, K. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938-A comparative study on the effect of probiotics and lysates on human skin. **Experimental dermatology**, v. 28, n. 7, jul. 2019.
- KAROGLAN, A. et al. Safety and Efficacy of Topically Applied Selected Cutibacterium acnes Strains over Five Weeks in Patients with Acne Vulgaris: An Open-label, Pilot Study. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 99, n. 13, p. 1253–1257, 1 dez. 2019.
- 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, jan. 2020.
- KOBER, M.-M.; BOWE, W. P. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 1, n. 2, p. 85–89, 1 jun. 2015.
- LAYTON, A. M.; RAVENSCROFT, J. Adolescent acne vulgaris: current and emerging treatments. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 7, n. 2, p. 136–144, 1 fev. 2023.
- LEE, H.-J.; KIM, M. Skin Barrier Function and the Microbiome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 13071, 28 out. 2022.
- 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. E987, 7 jul. 2019.
- MOTTIN, V. H. M.; SUYENAGA, E. S. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 12, p. 1425–1432, dez. 2018.
- OMER, H.; MCDOWELL, A.; ALEXEYEV, O. A. Understanding the role of Propionibacterium acnes in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. **Clinics in Dermatology**, v. 35, n. 2, p. 118–129, mar. 2017.
- O'NEILL, A. M.; GALLO, R. L. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 177, 2 out. 2018.
- PEREIRA DUQUIA, R. et al. Epidemiology of Acne Vulgaris in 18-Year-Old Male Army Conscripts in a South Brazilian City. **Dermatology**, v. 233, n. 2–3, p. 145–154, 2017.

- PLAZA-DIAZ, J. et al. Mechanisms of Action of Probiotics. **Advances in Nutrition**, v. 10, p. S49–S66, 1 jan. 2019.
- ROCHA, M. A.; BAGATIN, E. Skin barrier and microbiome in acne. **Archives of Dermatological Research**, v. 310, n. 3, p. 181–185, 1 abr. 2018.
- ROZAS, M. et al. From Dysbiosis to Healthy Skin: Major Contributions of Cutibacterium acnes to Skin Homeostasis. **Microorganisms**, v. 9, n. 3, p. 628, 18 mar. 2021.
- SÁNCHEZ-PELLICER, P. et al. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut–Skin Axis. **Microorganisms**, v. 10, n. 7, p. 1303, jul. 2022.
- SCHOMMER, N. N.; GALLO, R. L. Structure and function of the human skin microbiome. **Trends in microbiology**, v. 21, n. 12, p. 660–668, dez. 2013.
- TAN, J. K. L.; BHATE, K. A global perspective on the epidemiology of acne. **The British Journal of Dermatology**, v. 172 Suppl 1, p. 3–12, jul. 2015.
- TUCHAYI, S. M. et al. Acne vulgaris. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15029, 17 dez. 2015.
- WANG, Y. et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 98, n. 1, p. 411–424, jan. 2014.
- WOO, T. E.; SIBLEY, C. D. The emerging utility of the cutaneous microbiome in the treatment of acne and atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 1, p. 222–228, jan. 2020.
- YANG, Y. et al. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. **Microbial Cell Factories**, v. 21, n. 1, p. 176, 29 ago. 2022.
- ZAENGLEIN, A. L. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 5, p. 945- 973.e33, 1 maio 2016.