

Revisão

POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PROBIÓTICOS NA ACNE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Maria Amélia da Cunha Vieira^{a*}, LÍlian de Abreu Ferreira^a^a Faculdade Patos de Minas, Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

Resumo

Estima-se que 85% da população entre 12 e 25 anos apresente um quadro de acne em algum momento de suas vidas, pois se trata de uma dermatose benigna muito comum. Novos tratamentos são constantemente propostos com a finalidade de controle desta patologia, dado o alto impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Dentro deste contexto, os probióticos surgem como uma opção terapêutica, por seus efeitos benéficos na saúde intestinal, capacidade de combater bactérias patogênicas, auxiliar a função de barreira da pele e contribuir na regulação das respostas imunes inatas e adaptativas. Neste estudo foi realizada uma revisão sistemática das evidências clínicas sobre o uso dos probióticos tópicos e orais no tratamento da acne através de uma pesquisa nos bancos de dados *PubMed*, *Science Direct*, *SciELO* e *Google Scholar*, nos últimos 10 anos. Foram selecionados ensaios clínicos que avaliaram a eficácia dos probióticos no tratamento da acne. Foram encontrados um número limitado de estudos, porém todos evidenciaram que os probióticos modulam fatores fisiopatológicos da acne, melhorando também a adesão dos pacientes ao tratamento convencional. Eles podem inibir a *Cutibacterium acnes* através da produção de substâncias semelhantes as bacteriocinas, inibir citocinas pró-inflamatórias (IL-8) nos queratinócitos e aumentar os níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-10). Quando aplicados topicamente, os probióticos melhoraram a barreira de proteção da pele, aumentando a produção de ceramidas e também a produção dos peptídeos antimicrobianos. Diante da grande popularidade que vem aumentando entre os probióticos, os dados clínicos encontrados ainda são insuficientes para demonstrar eficácia em larga escala. No entanto, todos os estudos mostraram melhoras significativas no quadro geral da acne, demonstrando o grande potencial em sua utilização no tratamento da acne.

Palavras-chave: Acne; Probióticos; Doenças da Pele.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF PROBIOTICS IN ACNE: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

It is estimated that 85% of the population between 12 and 25 years of age has acne at some point in their lives, as it is a very common benign dermatosis. New processes are constantly proposed in order to control this pathology, given the high impact on the companions' quality of life. Within this context, probiotics appear as a therapeutic option, due to their beneficial

* Autor para correspondência: maria.00956@alunofpm.com.br

effects on intestinal health, their ability to fight pathogenic bacteria, assist the skin's barrier function and contribute to the regulation of innate and adaptive immune responses. In this study a systematic review was carried out on the use of probiotics and oral in the treatment of acne through a search in the databases PubMed, Science Direct, SciELO and Google Scholar, in the last 10 years. Clinical trials that evaluate the effectiveness of probiotics in the treatment of acne were selected. A limited number have examined the effects of probiotics on the skin microbiota in acne, but all of them have shown that probiotics modulate the pathophysiological factors of acne, also improving patient compliance with conventional treatment. They can inhibit *Cutibacterium acnes* by producing similar substances like bacteriocins, inhibit pro-inflammatory cytokines (IL-8) in keratinocytes and increase levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10). When applied topically, probiotics improved the skin's protective barrier, increased production of ceramides and also the production of antimicrobial peptides. In view of the great generation that is increasing among probiotics, the clinical data found are still insufficient to demonstrate on a large scale. However, all studies demonstrated significant improvements, demonstrating the great potential of probiotics in the treatment of acne.

Keywords: Acne; Probiotics; Skin Diseases

1 Introdução

A acne é uma doença dermatológica inflamatória crônica do folículo pilosebáceo, muito comum em adolescentes e adultos jovens. Cerca de 85% da população entre 12 a 25 anos, em um certo momento de suas vidas, apresentará algum grau de acne (TAN, SCHLOSSER e PALLER, 2018). Apesar de ser uma dermatose que acomete homens e mulheres, tende a ser mais evidente no sexo masculino e a estender-se por mais tempo no sexo feminino, podendo permanecer até aos 45 anos, ou até mesmo somente surgir nessa fase (COSTA e VELHO, 2018).

Embora seja uma mudança dermatológica benigna, tem um enorme impacto na qualidade de vida do paciente que, a longo prazo, inclui problemas no desenvolvimento psicossocial, baixa autoestima e estresse emocional. A demora na busca por tratamentos agrava as lesões físicas e também as psicológicas, por isso é pertinente desmistificar a doença e destacar as potenciais formas de tratamento e sua eficácia (BATISTA e FONSECA, 2016).

Quatro processos patogênicos chave levam à formação da acne: alteração da queratinização folicular, formando os comedões; produção aumentada e alterada de sebo sob controle de andrógenos; colonização folicular por *Cutibacterium acnes*; e mecanismos inflamatórios complexos que envolvem imunidade inata e adquirida. A genética, dieta e fatores ambientais também contribuem para a patogênese da acne (TAN, SCHLOSSER e PALLER, 2018).

A crescente compreensão da fisiopatologia da acne contribuiu para os avanços nos estudos de sua terapêutica. Ainda que não esteja bem elucidada a real causa da acne, muito se sabe de sua etiologia multifatorial, incluindo sua relação com uma dieta desequilibrada. O consumo de poucas fibras e alta concentração de gordura provoca modificações significativas na microbiota do intestino, refletindo em doenças metabólicas e inflamatórias na pele (LEE, BYUN e KIM, 2019). Situações como depressão e ansiedade também podem alterar a microbiota, aumentando a permeabilidade intestinal favorecendo o processo inflamatório sistêmico e problemas de pele, como a acne. Muitos estudos já sugerem que há uma conexão direta entre trato gastrointestinal e o surgimento de acne (KNACKSTEDT, KNACKSTEDT e GATHERWRIGHT, 2019).

Diante do conhecimento adquirido por pesquisadores ao longo dos anos sobre a importância de uma microbiota intestinal saudável para o um bom funcionamento sistêmico e a preocupação dos consumidores em manter uma dieta saudável e equilibrada, os probióticos se tornaram cada vez mais populares (LOLOU e PANAYIOTIDIS, 2019). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os probióticos são microrganismos

vivos que “quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (BRASIL, 2018).

Mais comumente formulado como produtos de fermentação, os probióticos são capazes de combater bactérias patogênicas, auxiliar a função de barreira da pele e contribuir na regulação das respostas imunes inatas e adaptativas. Atualmente, na área farmacêutica, os probióticos podem ser encontrados em itens que variam de nutracêuticos a cosméticos (KNACKSTEDT, KNACKSTEDT e GATHERWRIGHT, 2019).

Assim, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática das evidências científicas sobre uso de probióticos orais e tópicos no tratamento da acne.

2 Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática através de uma pesquisa nos bancos de dados PubMed, Science Direct, SciELO e Google Scholar, utilizando os descritores *probiotic* e *acne*, em um período compreendido entre 2010 a 2020. Foram incluídos ensaios clínicos com a população-alvo sendo pacientes com acne, envolvendo o uso de probióticos orais ou tópicos isolados em comparação com placebo ou qualquer outra intervenção de ativo. A bibliografia dos estudos mais relevantes foi consultada para artigos adicionais. Todos os estudos sem intervenção experimental em humanos foram excluídos, bem como os relatos de caso. Não foram incluídos estudos em outros idiomas além do inglês e português, resumos e pôsteres de congressos.

Inicialmente, para melhor compreensão da temática, é apresentada uma breve revisão sobre a acne e probióticos. Posteriormente, são apresentados na seção dos resultados e discussão os estudos clínicos encontrados na pesquisa que exploram o uso dos probióticos no tratamento da acne.

3 Revisão de literatura

3.1 Acne

A acne é uma das dermatoses mais comuns com uma prevalência de aproximadamente 85%, maior incidência na adolescência e mais evidente no sexo masculino. Entretanto, pode permanecer ou mesmo surgir na idade adulta com uma prevalência maior em mulheres (80%), sendo 50,9% destes casos em mulheres de 20 a 29 anos, contra 26,3% dos casos em mulheres de 40 a 49 anos. Tal fato pode ser explicado pelo papel que os andrógenos exercem sobre a acne. Estudos recentes revelam que mulheres com distúrbios de hiperandrogenismo ou em tratamentos hormonais foram as que apresentaram quadros de acne mais grave (COSTA e VELHO, 2018; TAN, SCHLOSSER e PALLER, 2018).

É uma condição cutânea que possui um curso de longa duração e apresenta recidivas. A acne se manifesta por lesões não inflamatórias, que são lesões comedogênicas (comedões abertos e fechados); lesões inflamatórias de grau leve, moderado ou grave (pápulas, pústulas, nódulos e quisto) e consequente possibilidade de aparecimento de cicatrizes residuais. Estas condições isoladas ou em conjunto definem o tipo e a gravidade da acne (TAN, SCHLOSSER e PALLER, 2018).

Embora benigna, a acne está associada a distúrbios psicológicos e sociais, como por exemplo, baixa autoestima, depressão e ansiedade, causando um impacto negativo na qualidade de vida da pessoa acometida (BERBEL *et al.*, 2016).

A patogênese é multifatorial, mas envolve quatro processos fisiológicos primários: Produção exacerbada de sebo pelas glândulas sebáceas, estimulada pelo aumento de hormônios androgênicos. Nos receptores da glândula sebácea, estes hormônios (testosterona, DHEA-S e androstenediona) são convertidos

pela enzima 5 α -redutase em di-hidrotestosterona (DHT), principal responsável pelas alterações seborreicas (FONSECA e BATISTA, 2016); hiperqueratinização folicular com formação de comedões, também sob influência dos hormônios andrógenos com consequente obstrução do folículo e proliferação intensa da bactéria *Cutibacterium acnes* (LEE, BYUN e KIM, 2019); colonização folicular por *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*; reclassificação da *Propionibacterium acnes*), bactéria gram-positiva anaeróbica naturalmente presente no folículo piloso. Essa bactéria hidrolisa triglicérides da secreção sebácea em ácidos graxos livres, que possuem atividade pró-inflamatória e irritam a parede folicular. Juntamente com a hiperqueratinização, levam a um desequilíbrio da homeostasia da pele, resultando em uma cascata da resposta imunológica (BATISTA e FONSECA, 2016); mecanismos inflamatórios complexos causados por *C. acnes* envolvendo imunidade inata e adquirida. Neste processo há formação de pápula (eritema e edema) e pústula (pus e inflamação), devido à migração de mediadores inflamatórios (linfócitos e neutrófilos), podendo haver a formação de nódulos ou até mesmo de cistos se o grau desta inflamação for mais profundo. Com o aumento local de interleucinas e a produção de citocinas pelos macrófagos, marcadores inflamatórios são atraídos para ao redor dos folículos, favorecendo o processo inflamatório (KNACKSTEDT, KNACKSTEDT e GATHERWRIGHT, 2019; LEE, BYUN e KIM, 2019).

O *Cutibacterium acnes* sempre foi reconhecidamente como um dos principais estímulos da acne. No entanto, o aumento no conhecimento do microbioma cutâneo levanta questões sobre o papel de outros comensais da pele, como *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), na fisiopatologia dessa doença. A disbiose cutânea em pacientes com acne está associada a um número reduzido de *S. epidermidis* e a uma colonização excessiva de *C. acnes* na unidade sebácea, levando a ativação da imunidade inata, resultando em diferentes níveis de gravidade da acne inflamatória. É uma interação que ainda permanece pouco elucidada, porém, pesquisas recentes parecem confirmar o papel benéfico da *S. epidermidis* na fisiopatologia da acne, limitando a colonização da pele induzida por *C. acnes* e a inflamação, o que permite que outras opções de tratamento sejam consideradas, como os probióticos, a fim de restaurar o equilíbrio da microbiota (CHRISTENSEN *et al.*, 2016; CLAUDEL *et al.*, 2019).

Outros fatores também contribuem para a patogênese da acne, como menstruação, gravidez, sudorese, estresse, radiação ultravioleta; tabagismo; uso de cosméticos oclusivos; higienização em excesso; uso de alguns medicamentos (lítio, esteroides e anticonvulsivantes); e desordens endócrinas, como a síndrome do ovário policístico. Outro fator exacerbador da acne, muito discutido, é a dieta hiperglicêmica, incluindo o consumo de chocolate e laticínios (TAN, SCHLOSSER e PALLER, 2018; MOHIUDDIN, 2019).

Acredita-se que níveis altos de glicose elevam os níveis de androgênios, refletindo em um aumento da secreção sebácea; além disso, como há maior liberação de insulina, sabe-se que esta estimula a sebogênese ao aumentar a sinalização do fator de crescimento tipo insulina I (IGF-1) (MOHIUDDIN, 2019).

O diagnóstico clínico e a classificação do grau de severidade da acne são feitos por meio de inspeção visual das lesões. Ainda não há um padrão de classificação universalmente aceito. No Brasil, essa classificação é baseada em escalas encontradas na literatura internacional. Assim, de acordo com o tipo da lesão, forma e quantidade, a acne é classificada clinicamente em cinco níveis (BATISTA e FONSECA, 2016; MOHIUDDIN, 2019; SBP, 2019): Grau I - lesão mais leve da acne, não inflamatória, caracterizada por comedões fechados e abertos; Grau II - Acne inflamatória pápulo-pustulosa, apresenta além dos comedões, pápulas (lesões sólidas) e pústulas (lesões líquidas com conteúdo purulento); Grau III - Nódulo-cística e inflamatória. Há presença de comedões, pápula, pústula, cistos e nódulos repletos de corneócitos degenerados e, portanto, repleto de pus; Grau IV - Acne conglobata, apresenta múltiplos nódulos inflamatórios, abscessos, gerando lesões queiloideanas e fístulas; Grau V - Acne Fulminante: extremamente rara, mais frequente no sexo masculino. Processo inflamatório com necrose em algumas lesões, presença de febre e aumento de leucócitos no sangue.

3.2 Probióticos

O conceito probiótico é recente, no entanto, o consumo por alimentos fermentados faz parte da nossa dieta há milhares de anos, como por exemplo, o vinho, pães e produtos lácteos (iogurte). Estes passaram a ser mais conhecidos e comercializados após o conhecimento de suas propriedades funcionais e a criação do termo “probiótico” (LOLOU e PANAYIOTIDIS, 2019). Probióticos são microrganismos vivos que são benéficos para a saúde. Após a administração de quantidades corretas, eles fornecem um equilíbrio e proteção na mucosa intestinal. As cepas mais utilizadas pertencem a família de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus* (LOLOU e PANAYIOTIDIS, 2019; GOODARZI, *et al.*, 2020).

Para serem classificadas como probióticos, estas cepas devem ter origem humana, não serem patogênicas, serem resistentes ao processamento, serem estáveis e permanecerem viáveis após contato com o suco digestivo, aderir-se as células epiteliais, serem capazes de persistir no trato gastrointestinal e também serem capazes de influenciar a atividade metabólica local (RAHMAYANI, PUTRA e JUSUF, 2019).

Estas bactérias podem ser consumidas na alimentação, através da ingestão de produtos fermentados, como por exemplo produtos lácteos (queijo, iogurte e leite acidófilo) ou em fórmulas farmacêuticas, sendo geralmente liofilizados, e dispensados em sachês ou cápsulas (BERBEL *et al.*, 2016).

Como esses microrganismos são encontrados naturalmente na microbiota intestinal, a maioria dos estudos concentra-se em seus efeitos no contexto da função natural no intestino e também como agentes preventivos ou terapêuticos contra o desenvolvimento de doenças. Inúmeras são as vantagens ao organismo humano, tais como: diminuição da proliferação de microrganismos patogênicos, efeito imunomodulador e restaurador da permeabilidade intestinal, melhorando assim a absorção e aproveitamento dos nutrientes oriundos da dieta, como por exemplo, vitaminas (BERBEL *et al.*, 2016; LEE, BYUN e KIM, 2019).

Para a pele, existe uma forte relação simbiótica entre os microrganismos que constituem a sua microbiota. Esta microflora natural modula o sistema imunológico de várias maneiras, incluindo a produção de compostos antimicrobianos, bem como a inativação de várias vias de sinalização e modulação da resposta inflamatória (GOODARZI, *et al.*, 2020).

4 Resultados e Discussão

Ao todo, 414 artigos foram identificados por meio da busca nos bancos de dados. Após análise do título e resumo e exclusão das duplicatas, 32 artigos foram acessados integralmente. Ao final da análise, 05 artigos foram incluídos na revisão.

As evidências encontradas indicam que os probióticos modificam os fatores fisiopatológicos que contribuem para a acne, o que pode melhorar a adesão do paciente ao tratamento convencional. Os probióticos inibem diretamente *C. acnes* através da produção de substâncias antimicrobianas. Em um estudo *in vitro*, *Streptococcus salivarius* suprimiu o crescimento de *C. acnes* pela secreção de uma substância inibidora semelhante à bacteriocina. Da mesma forma, as cepas de *Lactococcus sp.* HY449 bloqueou *C. acnes* através da liberação de bacteriocinas (LEE, BYUN e KIM, 2019).

Os probióticos, quando aplicados topicamente, também melhoram a barreira da pele e produziram aumento dos peptídeos antimicrobianos. *Streptococcus thermophiles*, por exemplo, demonstrou aumentar a produção de ceramida tanto *in vitro* quanto *in vivo* quando aplicado como um creme por uma semana. As ceramidas são bem conhecidas por reter água na pele, mas além disso, certos esfingolipídeos de ceramida (fitoesfingosina) exibem atividade antimicrobiana contra *C. acnes*, melhorando assim a acne. Além disso, esse aumento da produção de ceramidas fortalece a barreira da pele, o que é benéfico para pacientes com acne, pois acalma a irritação causada por muitos agentes tópicos (DI MARZIO *et al.*, 2008; GOODARZI, *et al.*, 2020).

Ademais, os probióticos também possuem propriedades imunomoduladoras nos queratinócitos e nas células epiteliais. A cepa *S. salivarius* inibiu a liberação de citocina pró-inflamatória IL-8 dos queratinócitos. Da mesma forma, *L. paracasei* suprimiu a inflamação cutânea induzida pela substância P em culturas de pele humana. Como pacientes com acne possuem expressão aumentada do neuropeptídeo substância P em torno das

glândulas sebáceas, sua supressão pelos probióticos pode diminuir a produção de sebo e a inflamação, sugerindo que estes podem funcionar como adjuvantes no tratamento (RIBEIRO *et al.*, 2015; LEE, BYUN e KIM, 2019).

Mudanças nas características do trato gastrointestinal podem ser alteradas por vários fatores, como o estresse por exemplo, aumentando o crescimento bacteriano dificultando o trânsito intestinal, e assim comprometendo a proteção ativa da barreira intestinal. Estas mudanças na microflora do intestino foram observadas em pacientes com acne ativa, percebendo a relação entre pacientes com constipação e acne (GOODARZI, *et al.*, 2020).

Dos ensaios clínicos que avaliaram o efeito dos probióticos na acne, apenas um estudo que avaliou a aplicação tópica de probióticos foi encontrado no período dos últimos 10 anos. Foi utilizado um extrato de 5% de *Lactobacillus plantarum*, que reduziu significativamente a gravidade da acne e melhorou a barreira cutânea (MUIZZUDDIN *et al.*, 2012).

No Brasil, em relação aos cosméticos, ainda não se tem uma legislação definida. Não é permitida a incorporação tópica dos microrganismos vivos nesses produtos. O que se encontra atualmente no mercado são fórmulas com ingredientes que modulam a microbiota, reestabelecendo o equilíbrio, ou com partes de bactérias probióticas (RODRIGUES, 2020).

O uso de probióticos orais para tratar acne foi relatado em quatro estudos. No primeiro, os pacientes com acne foram tratados com probióticos isolados, antibióticos isolados ou terapia combinada. O probiótico continha uma combinação de *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* e *B. bifidum*. A terapia combinada foi capaz de reduzir o número de lesões significativamente em comparação com as outras duas coortes de pacientes, além de diminuir os efeitos colaterais associados a antibióticos sistêmicos (JUNG *et al.*, 2013). No outro estudo, placebo controlado, o grupo do probiótico recebeu um suplemento líquido contendo *Lactobacillus rhamnosus* SP1. Houve normalização da sinalização cutânea de insulina e significativa melhora da aparência da acne (FABBROCINI *et al.*, 2016).

Já em um ensaio clínico pré-experimental, a administração oral de probiótico contendo *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W55, *L. casei* W56, *L. salivarius* W57, *L. lactis* W58, aumentou os níveis séricos de Interleucina-10 (citocina anti-inflamatória) (RAHMAYANI, PUTRA e JUSUF, 2019).

Por fim, no último estudo, pacientes com dermatoses de origem intestinal, incluindo a acne, foram tratados com suplementos orais de *Escherichia coli* Nissle associados ao tratamento tópico convencional e comparados ao grupo controle que somente recebeu tratamento tópico convencional. Houve melhora significativa com recuperação completa de 89% dos pacientes no grupo experimental (MANZHALLI, HORNUSS e STREMMEL, 2016).

Tomados em conjunto, os resultados sugerem que a microbiota desempenha um papel importante na patogênese da acne e pode ser modulada para a melhora clínica, entretanto esforços devem ser feitos para identificar os mecanismos exatos e os efeitos terapêuticos dos probióticos orais/tópicos na acne.

5 Conclusão

Os tratamentos propostos com probióticos são uma alternativa inovadora. Há ainda poucas evidências sobre o uso dessa categoria de tratamento na acne, porém, nos estudos encontrados, tanto o uso oral quanto o tópico foram eficientes e mostraram melhora significativa do quadro geral da acne e ainda apresentaram efeitos de sinergismo e redução de efeitos colaterais quando utilizados com terapias convencionais. Diante da popularidade crescente do uso de probióticos, os dados clínicos encontrados ainda são insuficientes para demonstrar eficácia em larga escala, porém os resultados encontrados até o momento sugerem que a microbiota desempenha um papel importante na patogênese da acne e que pode ser modulada para a melhora clínica. São

necessários mais esforços para identificar os mecanismos exatos e os efeitos terapêuticos dos probióticos orais/tópicos na acne.

Referências

- BATISTA, A.; FONSECA, A. Types of Acne and Associated Therapy: A Review. **American Research Journal Of Pharmacy**, Coimbra, v. 01, p. 1-9, 2016. Disponível em: <http://www.ci.uc.pt/qfm/wp-content/uploads/2017/08/Types-of-Acne-and-Associated-Therapy-A-Review.pdf>. Acesso em: 20/02/2019
- BERBEL, C.Z. *et al.* PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA E ACNE. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.17, 2016. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/47545>. Acesso em: 20/02/2019
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 243, de 26 de julho de 2018**: Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**. 144. ed., 27 jul. 2018. Seção 1. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917. Acesso em: 27/08/2020.
- CHRISTENSEN, G. J. *et al.* Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. **BMC Genomics**. v.17, n.152, p. 12-22 2016. Disponível em: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-016-2489-5>. Acesso em: 20/02/2019
- CLAUDEL, J.-P. *et al.*, *Staphylococcus epidermidis*: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? **Dermatology**, v.235, n.4, p. 287-294, 2019. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/499858#>. Acesso em: 05/12/2019.
- COSTA, I. V.; VELHO, G. M. C. C. Acne Vulgar no Adulto. **Journal Of The Portuguese Society Of Dermatology And Venereology**, v. 76, n. 3, p. 299-312, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.3.953>. Acesso em: 20/02/2019
- DI MARZIO L. *et al.* Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from *Streptococcus thermophilus*. **Int. J. Immunopathol. Pharmacol.** [S.L], v.21, n.1, p.137-43, 2008. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463200802100115>. Acesso em: 20/02/2019
- FABBROCINI, G. *et al.* Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. **Beneficial Microbes**, [S.L], v.7, n.5, p. 625 – 630, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3920/BM2016.0089>. Acesso em: 05/06/2020
- GOODARZI, A. *et al.* The potential of probiotics for treating acne vulgaris: a review of literature on acne and microbiota. **Dermatologic Therapy**, [S.L], v. 33, n. 3, p. 1-6, 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13279>. Acesso em: 20/06/2020
- 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. **J. Cutan. Med. Surg.** [S.L], v. 17, n.2, p.114–122, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2310/7750.2012.12026>. Acesso em: 20/06/2020
- 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**, [S.L], v. 29, n. 1, p. 15-21, 2019. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14032>. Acesso em: 20/03/2020
- LEE, Y.B.; BYUN, E.J.; KIM, H.S. Potential Role of the Microbiome in Acne: a comprehensive review. **Journal of Clinical Medicine**, [S.L], v. 8, n. 7, p. 987-1012, 7 jul. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8070987>. Acesso em: 05/03/2020
- LOLOU, V.; PANAYIOTIDIS, M.I. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. **Fermentation**, [S.L], v. 5, n. 2, p. 41-58, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/fermentation5020041>. Acesso em: 05/03/2020
- MANZHALLI, E., HORNUSS, D., STREMMEL, W. Intestinal-borne dermatoses significantly improved by oral application of *Escherichia coli* Nissle 1917. **World J Gastroenterol.** [S.L], v.22, n.23, p.5415-5421, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910662/>. Acesso em: 05/06/2020

- MUIZZUDDIN, N. *et al.* Physiological effect of a probiotic on skin. **J. Cosmet. Sci.**, [S.L], v.63, n.6, p. 385–395, 2012.
- MOHIUDDIN, A. A Comprehensive Review of Acne Vulgaris. **Journal Of Clinical Pharmacy**, [S.L], v. 1, n. 1, p. 17-45, 2019. Disponível em: <https://symbiosisonlinepublishing.com/dermatology/dermatology86.php>. Acesso em: 02/03/2020
- RAHMAYANI, T.; PUTRA, I.; JUSUF, N.K. The Effect of Oral Probiotic on the Interleukin-10 Serum Levels of Acne Vulgaris. **Macedonian Journal Of Medical Sciences**, [S.L], v. 7, n. 19, p. 3249-3252, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953923/>. Acesso em: 20/06/2020
- RIBEIRO, B.M. *et al.* Etiopatogenia da acne vulgar: uma revisão prática para o dia a dia do consultório de dermatologia. **Surg Cosmet Dermatol.** [S.L], v.7, n.Supl 1, p.S20-6, 2015. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015731682>. Acesso em: 03/03/2020
- RODRIGUES, M. Microbiota da pele e cosméticos pré e pró-bióticos. **A naturalíssima**, 2020. Disponível em: <http://anaturalissima.com.br/microbiota-da-pele-e-cosmeticos-pre-e-pro-bioticos/>. Acesso em: 10/09/2020
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Acne na adolescência. Guia Prático de Atualização. **Departamento Científico de Adolescência**. [S.L], v. 01, n. 9, nov. 2018. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_21370c-GPA_-_Acne_na_adolescencia.pdf. Acesso em: 02/03/2020
- TAN, A. U.; SCHLOSSER, B. J.; PALLER, A. S. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. **International Journal Of Women's Dermatology**, [S.L], v. 4, n. 2, p. 56-71, jun. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.10.006>. Acesso em: 20/02/2019