

A eficácia terapêutica dos probióticos na acne: revisão integrativa

Therapeutic effectiveness of probiotics in acne: integrative review

La eficacia terapéutica de los probióticos en el acné: revisión integrativa

Recebido: 20/08/2022 | Revisado: 29/08/2022 | Aceito: 31/08/2022 | Publicado: 09/09/2022

Isabela Ribeiro Nascimento de Vasconcellos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-5238>
Instituto Taubaté de Tecnologia de Ensino Superior, Brasil
E-mail: isarnvasc2013@gmail.com

Gabriela Cabett Cipolli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6966-1654>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: gabicipolli@hotmail.com

Raul Cartagena Rossi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-4140>
Instituto Taubaté de Tecnologia de Ensino Superior, Brasil
E-mail: raulcartagenarossi90@gmail.com

Resumo

Os probióticos são microrganismos vivos que afetam benéficamente o hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas, além de terem um excelente perfil de segurança. Por esse motivo, os probióticos têm sido usados como imunomoduladores em doenças inflamatórias da pele, como a acne inflamatória. Este estudo teve como objetivo avaliar a ação terapêutica do probiótico na acne. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura. Dados quantitativos e qualitativos realizados em meio de cultura e em humanos. As buscas eletrônicas foram realizadas no PubMed/MEDLINE e BIREME, considerando os estudos publicados sem limite de data. A busca ocorreu em Outubro de 2020, utilizando uma combinação dos seguintes termos e correlatos: “probiotic” e “acne”. Foram incluídos dez estudos, sendo quatro estudos *in vivo* e seis *in vitro*. Os estudos utilizaram vários probióticos conhecidos na literatura para suplementação, obtendo resultado positivo. Entretanto, ainda são escassos os estudos que utilizam o probiótico como um tratamento para acne como coadjuvante com antibiótico ou sozinho.

Palavras-chave: Dermatopatias; Pele; Acne vulgaris; Probióticos.

Abstract

Probiotics are live microorganisms that beneficially affect the host when administered in adequate amounts, in addition to having an excellent safety profile. For this reason, probiotics have been used as immunomodulators in inflammatory skin diseases such as inflammatory acne. This study aimed to evaluate the therapeutic action of probiotics in acne. An integrative literature review was carried out. Quantitative and qualitative data performed in culture medium and in humans. Electronic searches were performed on PubMed/MEDLINE and BIREME, considering published studies without date limits. The search took place in October 2020, using a combination of the following terms and correlates: “probiotic” and “acne”. Ten studies were included, four *in vivo* and six *in vitro*. The studies used several probiotics known in the literature for supplementation, obtaining a positive result. However, there are still few studies that use probiotics to acne treatment as an adjunct with antibiotics or alone.

Keywords: Skin diseases; Skin; Acne vulgaris; Probiotics.

Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos que afectan beneficiosamente al huésped cuando se administran en cantidades adecuadas, además de tener un excelente perfil de seguridad. Por este motivo, los probióticos se han utilizado como inmunomoduladores en enfermedades inflamatorias de la piel como el acné inflamatorio. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la acción terapéutica de los probióticos en el acné. Se realizó una revisión integrativa de la literatura. Datos cuantitativos y cualitativos realizados en medio de cultivo y en humanos. Se realizaron búsquedas electrónicas en PubMed/MEDLINE y BIREME, considerando estudios publicados sin límite de fechas. La búsqueda se realizó en octubre de 2020, utilizando una combinación de los siguientes términos y correlatos: "probiótico" y "acné". Se incluyeron diez estudios, cuatro *in vivo* y seis *in vitro*. Los estudios utilizaron varios probióticos conocidos en la literatura para la suplementación, obteniendo un resultado positivo. Sin embargo, todavía hay pocos estudios que usen probióticos como tratamiento para el acné como complemento de los antibióticos o solos.

Palabras clave: Enfermedades de la piel; Piel; Acné vulgaris; Probióticos.

1. Introdução

A pele é considerada o maior órgão existente no corpo humano e funciona como a primeira barreira de defesa, sendo uma forma de proteção entre o meio ambiente e o corpo (Barnard et al., 2016). Este órgão possui centenas de microrganismos acoplados, os quais funcionam como uma comunidade que protegerá o corpo contra a invasão de patógenos (Sanford, & Gallo, 2013).

Sabe-se que a pele é colonizada por grande número de microrganismos, dos quais a maioria são benéficos ou inofensivos (Grice, & Segre, 2011). Especificamente, as bactérias colonizam o estrato córneo da epiderme e apêndices da pele, como glândulas sudoríparas e folículos pilosos (Kong et al., 2012), sendo abundantes e relativamente estáveis ao longo do tempo (Paetzold et al., 2019). No entanto, doenças associadas à pele, como acne (Lomholt, & Kilian, 2010), eczema (Kong et al., 2012), psoríase (Loesche et al., 2018) ou dermatite seborreica (Wang et al., 2015), estão associadas a alterações fortes e específicas do microbioma da pele (Paetzold et al., 2019). Assim, se sabe que a condição da pele é influenciada por vários fatores internos e externos controlando a estabilidade do microbioma (Paetzold et al., 2019).

Segundo a Associação Brasileira de Dermatologia, a acne inflamatória é caracterizada pelo crescimento excessivo de *Cutibacterium acnes* (antigamente denominada *Propionibacterium acnes*) e afeta 52,33% da população brasileira (da Cunha, et al., 2013) e prevalência mundial estimada de 9,4% da quando consideradas todas as faixas etárias (Vos et al., 2012). Ao considerar o envolvimento de *C. acnes* na etiologia da *acne vulgaris* (popularmente conhecida como acne ou ainda acne vulgar), os antibióticos geralmente são a primeira escolha de tratamento (Bowman, & Sadowski, 2022). Os antibióticos orais têm sido usados para tratar um número significativo de pacientes com acne e têm propriedades anti-inflamatórias por meio da modulação da produção de citocinas e redução da quimiotaxia leucocitária (Simonart, et al., 2008; Moura et al., 2022). Porém, podem ocorrer efeitos colaterais, alguns dos quais podem levar à diminuição da adesão e / ou descontinuação do uso do antibiótico (Bhate et al., 2021). Esses efeitos adversos podem incluir: distúrbios gastrointestinais, candidíase, tontura, letargia e dores de cabeça (Bhate et al., 2021). Aparentemente os probióticos têm sido cogitados como um possível tratamento alternativo para acne a fim de reduzir o risco de *C. acnes* resistente à antibióticos (Khalfallah et al., 2021).

Probióticos, por definição, são “microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, conferem efeito à saúde do hospedeiro” (Htwe et al., 2019). São componentes da dieta e são fermentados por bactérias intestinais e elementos nutricionais que apoiam o crescimento dessas bactérias (Roudsari et al., 2015; Baldwin, & Tan, 2020).

Os gêneros probióticos bacterianos que mais demonstraram exercer efeitos benéficos sobre a saúde da pele são os *Bifidobacterium* e os *Lactobacillus* (Szántó et al., 2019). Os probióticos oferecem vantagens para a pele como equilíbrio da microflora humana, aumento da função de barreira da pele, redução da inflamação e prevenção e /ou tratamento de doenças de pele associadas à microflora alterada como acne, dermatite e psoríase (Szántó et al., 2019; Htwe et al., 2019).

Além dos probióticos, existem os prebióticos que usualmente são confundidos com probióticos. Para fim de esclarecimentos, os prebióticos são componentes alimentares que não são digeríveis e que afetam benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente a proliferação e/ ou atividade das populações de bactérias desejáveis no cólon (Saad, 2006).

Além disso, muitos investigadores levantaram a hipótese de que os probióticos podem ajudar na diminuição da proliferação da *C. acnes* tanto *in vivo* quanto *in vitro*. A acne tem complicações psicossociais no indivíduo, e assim, o uso de probióticos poderá minimizar tais complicações. A fim de investigar a ação terapêutica do uso dos probióticos na acne, realizou-se revisão integrativa da literatura para identificar se os probióticos apresentam efeitos terapêuticos *in vitro* e *in vivo* contra a acne e se ao mesmo tempo reduzem ou até mesmo zeram os efeitos colaterais causados por exemplo por antibióticos orais.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, objetivando os seguintes passos: identificação do problema (definição do propósito da revisão); busca da literatura (palavras-chaves, bases de dados); seleção dos artigos a partir de critérios pré-definidos e análise dos dados obtidos (Whittemore, & Knafl, 2005; Noble, & Smith, 2018). O principal propósito dessa revisão foi analisar quais as ações terapêuticas dos probióticos na acne em seres humanos e em meios de cultura, encontrando benefícios para o tratamento da acne.

A revisão da literatura foi realizada no período entre outubro e novembro de 2020. Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos escritos até o ano de 2020; estudos que testaram probióticos; artigos originais realizados *in vitro* e *in vivo* em inglês e português; artigos que mostraram inibição da *C. acnes* e que analisaram os dados quantitativamente e qualitativamente. Os artigos tinham que estar indexados nas bases de dados PubMed/MEDLINE e BIREME.

Para a realização da busca foram utilizados os seguintes descritores no MeSH (*Medical Subject Headings*): “probiotic” e “acne” foram combinados usando o operador booleano ‘AND’ para encontrar estudos relevantes. Esta pesquisa foi limitada a artigos que testaram probióticos na ação contra a acne tanto *in vitro* como *in vivo*. Além disso, buscamos nas referências dos artigos escolhidos para estudos adicionais. A Figura 1 descreve as etapas de identificação e seleção dos artigos encontrados.

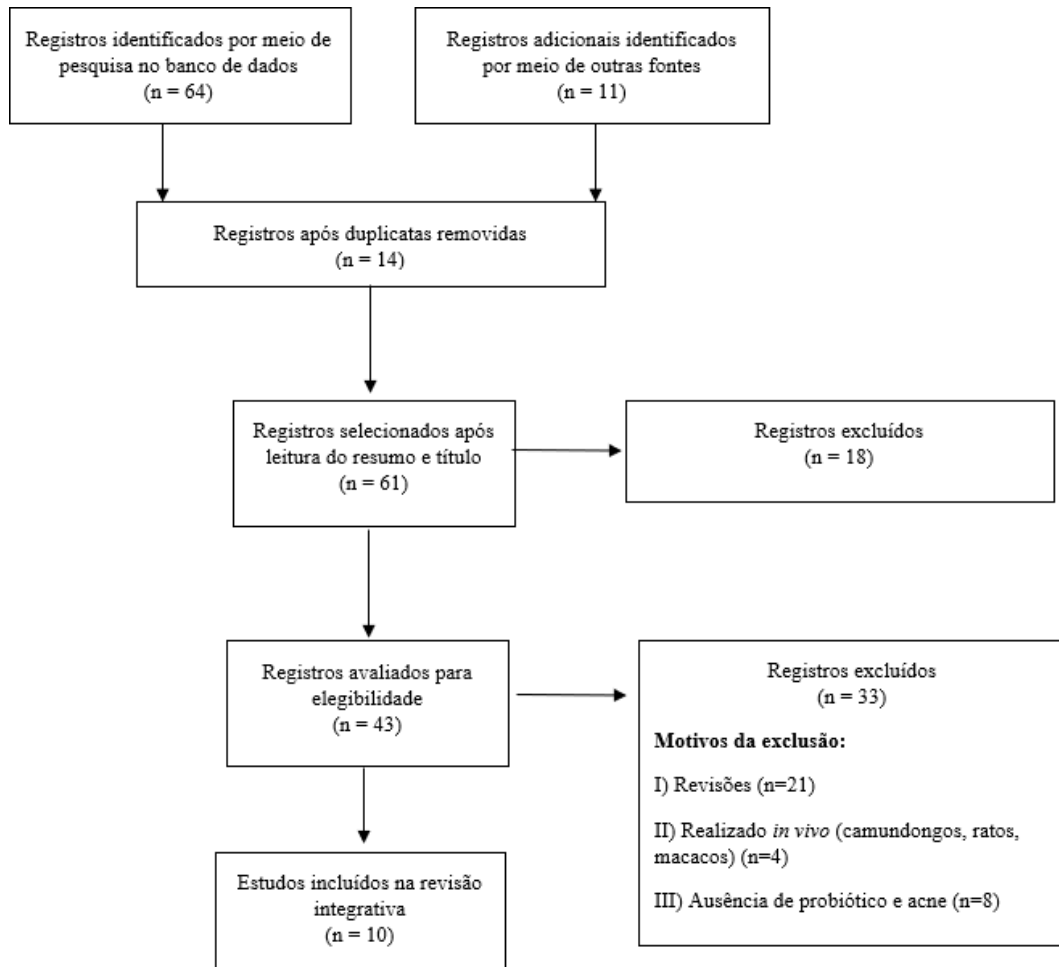
Para a seleção dos artigos lidos na íntegra usou-se o método híbrido (indutivo e dedutivo) (Braun, & Clarke, 2006). Os critérios utilizados para seleção dos artigos, consistiram na identificação dos temas que estivessem associados ao propósito da pesquisa: ações terapêuticas dos probióticos na acne. Em seguida, realizou-se a leitura dos resumos selecionados e, mais uma vez, o método híbrido foi eleito, em busca de respostas para a questão norteadora do estudo. Foram excluídos os artigos que abordassem somente os probióticos sem a ação na acne, artigos que não fizessem menção ao probiótico ou acne, ou que trouxessem o conceito de probiótico, sem associá-lo aos benefícios no tratamento da acne.

Após a etapa de leitura integral dos trabalhos uma nova seleção foi feita e desta vez com maior rigor nos critérios de seleção. Os estudos incluídos foram os que: (1) realizaram tratamento com probiótico a partir de suplementação ou dosagens em cepas (2) utilizaram um método validado e padronizado para quantificar os efeitos dos probióticos *in vivo* e *in vitro*. Os estudos foram excluídos quando: (1) não estava bem definida a ação do probiótico na acne; (2) não relataram qual meio de cultura utilizado; (3) quando o estudo foi realizado em ratos, camundongos, porcos e qualquer tipo de animal sem ser o humano e (4) editoriais, comentários, estudos de revisão, teses e dissertações.

3. Resultados

A busca sistemática da literatura identificou 75 artigos, sendo PubMed = 28; BIREME= 36 e outras fontes de dados = 11. Destes, dezoito artigos foram excluídos por não terem acesso, sendo que dois artigos eram de língua estrangeira (alemão) e um comentário. Dos 57 artigos considerados válidos, quatorze foram excluídos por serem duplicados. Vinte e um estudos foram excluídos por serem revisões de qualquer natureza (ex: da literatura, sistemática, *scoping*). Estudos realizados *in vivo* por outros meios diferentes do humano (n=4). A não utilização de probióticos e acne (n=8). Os dez artigos restantes foram considerados de qualidade metodológica adequada e foram incluídos na revisão da integrativa. O Fluxograma com a seleção dos artigos incluídos nessa revisão são apresentados na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de estudo.



Fonte: Elaborado pelos autores

Observa-se na Tabela 1 e na Tabela 2 a descrição dos estudos incluídos, os dados foram selecionados pelos autores para descrever os principais interesses para essa revisão. Além de sumarizar os principais resultados encontrados nos estudos incluídos. Desta forma, dentre os estudos selecionados na revisão, quatro foram realizados em humanos (*in vivo*). Os estudos foram realizados em adolescentes e adultos jovens com faixa de idade entre 14 e 42 anos. Somando todos os estudos obtêm-se um total de 114 indivíduos. Um estudo utilizou em sua amostra apenas mulheres (Jung et al., 2013). Os demais trabalhos não utilizaram critérios de inclusão por distinção de sexo/gênero.

Foram realizados dois estudos de intervenção (Paetzold et al., 2019; Fabbrocini et al., 2016), um estudo clínico (Rahmayani, et al., 2019) e um randomizado (Jung et al., 2013). Dos quatro estudos, dois estudos dividiram os sujeitos em grupos de intervenção (Jung et al., 2013; Fabbrocini et al., 2016), e os outros dois estudos utilizaram apenas em indivíduos saudáveis (Paetzold et al., 2019) e indivíduos com acne (Rahmayani, et al., 2019).

Somente um estudo utilizou as cepas da bactéria *C. acnes* para formular o probiótico administrado (Paetzold et al., 2019). O estudo de Jung et al. (2013) utilizou uma combinação de probióticos (*L. acidophilus*; *L. delbrueckii* e *B. bifidum*) para a ação terapêutica na acne. Em comparação, o estudo de Rahmayani, et al., (2019) também utilizou o probiótico *L. acidophilus*. O estudo de Fabbrocini et al. (2016) suplementa os sujeitos da pesquisa com *Lactobacillus rhamnosus*. Rahmayani, et al., (2019) combina quatro probióticos (*B. lactis*; *L. acidophilus*; *L. casei*; *L. salivarius*; *L. lactis*). Por fim, além do uso de probióticos, um estudo (Jung et al., 2013) utilizou como tratamento os medicamentos minociclina e doxiciclina.

Tabela 1: Características dos estudos *in vivo* incluídos na revisão integrativa (N=4).

Autor (ano)	Tipo do estudo	Amostra (N)	Grupos	Idade	Ferramenta de avaliação	Tipo de Probiótico	Principais resultados
Paetzold et al. (2019)	Estudo de intervenção	18 indivíduos de ambos os sexos	Saudáveis: n=18	22 a 42 anos	Preparo de soluções probióticas de microbiomas da pele de doadores e aplicação em voluntários saudáveis, sendo monitorados durante e após o tratamento	<i>C. acnes</i>	Após aplicações sequenciais do microbioma doador, o microbioma receptor se torna mais semelhante ao doador.
Jung et al. (2013)	Estudo randomizado	43 mulheres	Probiótico: n=15 Minociclina: 13 Probiótico e minociclina: n= 15	18 a 35 anos	Utilizou-se suplementação de probióticos e antibiótico minociclina	<i>L. acidophilus</i> ; <i>L. delbrueckii</i> ; <i>B. bifidum</i>	Todos os pacientes demonstraram uma melhora significativa na contagem total de lesões após 4 semanas.
Fabbrocini et al. (2016)	Estudo de intervenção	20 indivíduos de ambos os sexos	Probiótico: n=10 Placebo: n=10	30 a 37 anos	Biópsias de pele pareadas de 4 mm em áreas de acne nas costas - uma obtida antes do início do tratamento e outra obtida no final do período de tratamento de 12 semanas - foram coletadas para extração de RNA e análises de expressão gênica.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Em comparação com a linha de base, o grupo probiótico mostrou redução de 32% na pele. No entanto, essa redução não foi observada no grupo placebo.
Rahmayani, Putra, & Jusuf (2019)	Estudo clínico	33 indivíduos de ambos os sexos	Acne: n=33	17 a 35 anos	Os níveis séricos de IL-10 foram medidos pelo método ELISA antes e depois da administração de probiótico oral por 30 dias	<i>B. lactis</i> ; <i>L. acidophilus</i> ; <i>L. casei</i> ; <i>L. salivarius</i> ; <i>L. lactis</i>	Aumento nos níveis séricos de IL-10 após probiótico oral na acne vulgar.

Nota: RNA: Ácido ribonucleico. IL-10: Interleucina 10. ELISA: Ensaio enzima-ligado da imunabsorção. Fonte: Elaborado pelos autores

Dentre os dez estudos selecionados para a revisão, seis foram realizados em células de cultura (in vitro), de acordo com a Tabela 2. Dos seis estudos, três foram de grupos de pesquisa da Ásia (Kang et al., 2012; Lee et al., 2012; Hsiao, et al., 2018) e três da Europa (Khmaldze et al., 2019; Deidda et al., 2018; Al- Ghazzewi, & Tester, 2010). A Tabela 2 sumariza os dados encontrados nos artigos incluídos nessa revisão integrativa.

Os estudos foram realizados em ensaios clínicos, apenas um foi feito em ELISA (Deidda et al., 2018) e outro em Espectrofotometria (Hsiao, Huang, & Lee, 2018). Três estudos realizaram o meio de cultura do probiótico em MRS (De Man, Rogosa e Sharpe) (Al- Ghazzewi, & Tester, 2010; Kang et al., 2012; Deidda et al., 2018; Khmaladze et al., 2019). Sendo que o estudo de Al- Ghazzewi, e Tester (2010) utilizou o MRS para testar os *Lactobacillus* (*L. casei spp*, *Acidophilus*, *Plantarum*, *Gasseri*, *Lactis*). Kang et al. (2012) e Khmaladze et al. (2019) testaram as cepas de *L. reuteri*. Deidda et al. (2018) cultivou a cepa *L. salivarius*. Em contrapartida, apenas o estudo de Lee et al. (2012) utilizou o meio de cultura com BHI para *S. aureus* e outro estudo para *S. epidermidis* (Kang et al., 2012).

Para o cultivo da *C. acnes* um estudo utilizou infusão de BHI com ágar RCA (Ágar clostridial reforçado) (Al- Ghazzewi, & Tester, 2010). Um estudo cultivou em *Actinomyces* (Kang et al., 2012) e outro em caldo RC (Caldo clostridial) (Lee et al., 2012). Um estudo utilizou o RCM (Meio reforçado clostridial) para o cultivo de *C. acnes*. Por fim, apenas um estudo utilizou o WC (Ágar sangue anaeróbio) para o cultivo da bactéria (Hsiao, et al., 2018). As informações suplementares podem ser observadas na Tabela 2, onde os autores inseriram os principais resultados dos estudos incluídos na revisão.

Em relação aos estudos selecionados, Jung et al. (2013) mostraram que os antibióticos e os probióticos (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii* e *B. bifidum*) orais podem fornecer um efeito sinérgico, especialmente na acne inflamatória. Em contrapartida, verificou-se que ao associar o *L. acidophilus* com outros probióticos, por exemplo, *B. lactis*, *L. casei*, *L. salivarius* e *L. lactis*, notou-se aumento nos níveis séricos de IL-10, uma citocina anti-inflamatória conhecida por induzir a produção de anticorpos para combater uma inflamação, mostrando então eficácia na administração desses probióticos para combater a acne (Rhamayani, et al., 2019). *L. casei* e *L. lactis* também foram usados por Al-Ghazzewi e Tester (2010) em conjunto com extrato de *Glucomannan konjac* para inibir o crescimento de *C. acnes*, tendo sido os resultados iniciais indicativos para iniciar o desenvolvimento de um tratamento alternativo na redução de episódios da acne. Estudos apontaram que extratos de *Glucomannan konjac* têm uso potencial como prebiótico e estimulam o crescimento de microrganismos probióticos, incluindo lactobacilos (Al- Ghazzewi, & Tester, 2010).

Deidda et al. (2018) usou o *L. salivarius* na inibição da IL-8, citocina que costuma ser aumentada pelo estresse oxidativo, tornando-se um parâmetro-chave na inflamação e sendo de fundamental importância na limitação da ação pró-inflamatória no sítio-alvo e na infecção pelo *C. acnes*. Dois estudos mostraram eficiência do probiótico quando usaram *L. reuteri*. O estudo de Khmaladze et al. (2019) demonstrou que *L. reuteri* pode fornecer proteção contra a resposta inflamatória induzida por raios UVB (ultravioleta B), podendo ser relevante na prevenção da inflamação mediada por UV (ultravioleta), bem como outras doenças inflamatórias da pele. Kang et al. (2012) pontuou que LAB (bactérias de ácido láctico) e outros ácidos orgânicos podem exibir atividade antimicrobiana, e conseguiu no estudo examinar a atividade antibacteriana de cepas de *L. reuteri* sobre as bactérias envolvidas no desenvolvimento da acne.

Paetzold et al. (2019) foi mais além, mostrando que a composição da pele humana pode ser modificada pela aplicação de determinadas cepas de *C. acnes*, sendo selecionadas as cepas com características positivas que foram isoladas de indivíduos saudáveis, realçando que o uso de bactérias vivas pode modular a composição do microbioma da região e reduzir o problema da acne. Hsiao, et al., (2018) utilizaram associação de antibiótico com probiótico FPM (produtos da fermentação de *S. epidermidis*), fornecendo um meio viável para a inibição do *C. acnes*. Ambos os estudos utilizaram técnicas de seleção e fermentação para conseguirem modular/alterar propriedades de microrganismos atrelados à patogenia da acne.

O estudo exploratório-clínico de Fabbrocini et al. (2016), examinou os efeitos da suplementação com *L. rhamnosus* em pacientes adultos com acne e mostrou que com a administração deste probiótico houve normalização da expressão insulínica de genes na área acneica, apresentando melhora significativa da aparência cutânea. Atualmente, sabe-se que elevadas cargas de glicose são capazes de induzir a produção de insulina e consequentemente do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, os quais promovem a proliferação de sebócitos e queratinócitos e induzem a produção de lipídeos nas glândulas sebáceas (Biswal et al., 2016). Lee et al. (2012) aponta que as bifidobactérias aparentemente aumentam inúmeros processos de resposta imunológica, incluindo a ativação de macrófagos e linfócitos e beneficiam a saúde do hospedeiro ao equilibrar a microbiota intestinal, fermentando oligossacarídeos que não são digeridos e absorvidos no trato gastrointestinal superior e que afetam adversamente outras bactérias. Utilizou das *Bifidobacterium*, cepas *B. adolescentis* e *B. longum* conseguindo sugerir que elas conseguem inibir o crescimento de *C. acnes*, e reduzir o processo de resposta inflamatória sendo possível que eles possam fornecer benefícios promissores para pacientes com acne vulgar.

Tabela 2: Características dos estudos *in vitro* incluídos na revisão integrativa (N=6).

Estudo	País	Metodologia	Meio de cultura	Principais resultados
Al-Ghazzewi eTester (2010)	Reino Unido	Ensaio	Ágar MRS e Caldo MRS para <i>Lactobacillus</i> ; Infusão de BHI com ágar RCA suplementado com Tween 80 para <i>C. acnes</i> .	Todas as cepas dos probióticos testados (<i>L. casei</i> spp, <i>Acidophilus</i> , <i>Plantarum</i> , <i>Gasseri</i> , <i>Lactis</i>) inibiram o crescimento de <i>C. acnes</i> usando os métodos de espalhamento em placa. A inibição foi ainda mais favorável quando foi utilizado <i>Glucomanan konjac</i> .
Kang <i>et al.</i> (2012)	Coreia	Ensaio	Caldo MRS para <i>L. reuteri</i> ; Caldo BHI para <i>S. epidermidis</i> ; Caldo Actinomyces para <i>C. acnes</i> .	As cepas de <i>L. reuteri</i> foram excelentes produtoras de ácidos orgânicos como agentes antimicrobianos inibindo <i>C. acnes</i> e <i>S. epidermidis</i> . Houve diminuição de atividade antimicrobiana de <i>L. reuteri</i> que só foi revertida quando se ajustou o pH neutralizando-o e inibindo crescimento de <i>S. epidermidis</i> .
Lee <i>et al.</i> (2012)	Coreia	Ensaio	Caldo BHI para <i>S. aureus</i> ; Caldo RC para <i>C. acnes</i> ; Caldo GAM para <i>Bifidobacterium</i> ; Ágar Muller-Hinton para testar atividade antibacteriana de <i>Bifidobacterium</i> contra <i>S. epidermidis</i> .	Na primeira etapa, testou-se para atividade antibacteriana, cepas de <i>Bifidobacterium</i> , mostrando teste positivo em uma parte contra <i>S. epidermidis</i> e outra parte contra <i>S. aureus</i> . Na segunda etapa, testou-se para viabilidade de atividade antimicrobiana, cepas de <i>Bifidobacterium</i> , mostrando que houve diminuição da <i>C. acnes</i> quando se utilizou <i>B. adolescentes</i> .
Hsiao, Huang e Lee (2018)	Taiwan	Ensaio; Espectrofotometria	Ágar RCM diferencial para cultivo de <i>C. acnes</i> ; Caldo TSB para cultivo de <i>S. epidermidis</i> .	Com base nas análises de índice de população microbiana, <i>C. acnes</i> podem ser completamente erradicado por operação com co-cultura de 12 h com o meio de produto de fermentação seguida pelo tratamento de RIF e ICG - RIPNDs ($\geq 20\text{-}\mu\text{M}$ ICG / $3,8\text{-}\mu\text{M}$ RIF) + NIR (808 nm, 6 W / cm ²) por 5 min em fotoquimioterapia.
Deidda <i>et al.</i> (2018)	Itália	Ensaio; ELISA	Cepa de <i>L. salivarius</i> foi cultivada em caldo MRS; <i>C. acnes</i> foi espalhada em placas de base de Ágar de isolamento <i>Propionibacter</i> .	No ensaio de inibição, o <i>L. salivarius</i> conseguiu exercer capacidade inibitória satisfatória contra o <i>C. acnes</i> . Sugeriu-se também que algumas cepas de <i>L. salivarius</i> foram capazes de inibir a liberação de IL-8 produzida por células mononucleares de sangue periférico, mostrando ser um tratamento alternativo válido à terapia antibiótica / anti-inflamatória em indivíduos com acne.
Khmaladze <i>et al.</i> (2019)	Suécia	Ensaio	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> e <i>S. pyogenes</i> foram cultivados em meio TS e <i>C. acnes</i> foi cultivada em caldo WC. <i>L. reuteri</i> foi reidratado em solução salina tamponada com fosfato e cultivadas em meio MRS.	<i>L. reuteri</i> pode proteger contra respostas anti-inflamatórias induzidas por UVB, que pode ser relevante no envelhecimento, a prevenção da inflamação mediada por UV, bem como outras doenças inflamatórias

Nota: Ágar e Caldo MRS: Caldo para *Lactobacillus* segundo DE MAN, ROGOSA e SHARPE. BHI: Caldo infusão cérebro-coração. Ágar RCA: Ágar clostridial reforçado. Caldo e Ágar RCM: Meio clostridial reforçado. Caldo GAM: Meio anaeróbico geral. Caldo TSB: Caldo triptico de soja. Meio TSA: Ágar tripton de soja. Caldo WC: Caldo de Wilkins-Chalgren. UVB: Raio ultravioleta. RIF: Rifampicina. ICG: Indocianina verde. NIR: Infravermelho próximo. ELISA: Ensaio enzima-ligado da imunossorção. IL-8: Interleucina 8.

4. Discussão

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão a verificar as ações terapêuticas dos probióticos na acne. Nota-se que foi encontrado um número limitado de publicações sobre este tema, o que pode sugerir que as evidências nesta área ainda são escassas. Apesar do pequeno número de artigos incluídos, os resultados desta revisão possibilitaram caracterizar a produção científica quanto aos aspectos metodológicos dos estudos sobre a ação terapêutica do probiótico contra a acne. No total, dez artigos preencheram os critérios de inclusão e fizeram parte desta revisão integrativa.

A *acne vulgaris* é considerada uma das doenças mais comuns entre adolescentes e jovens adultos, sendo uma de suas características afetar as glândulas sebáceas da pele (Biswal et al., 2016). O indivíduo acometido pela doença sabe que não é fatal, porém a qualidade de vida e o bem-estar psicológico podem ser prejudicados devido à exposição de diversas lesões na face, tórax, ombros e costas (Hsieh, & Chen, 2011). Sabe-se que *C. acnes* é um dos principais causadores da progressão da acne vulgar inflamatória em humanos, essa bactéria gram-positiva é considerada oportunista e está presente de forma ubíqua nos folículos sebáceos da pele humana (Biswal et al., 2016).

Estudos têm demonstrado que a suplementação de probióticos como ação terapêutica alternativa ou conjuntamente com antibióticos podem favorecer a melhora da acne vulgar inflamatória em humanos (Fabbrocini et al., 2016; Fortuna et al., 2016). Assim, é importante destacar que os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, podem apresentar efeito positivo com repercussões saudáveis nos pacientes (Fuchs-Tarlovsky, et al., 2016). Além disso, os probióticos têm sido extensivamente investigados devido aos efeitos no sistema gastrointestinal e na função digestiva, mas esses microrganismos podem ser aplicados de forma mais ampla com base nas evidências da teoria intestino-cérebro-pele, que foi declarada há 80 anos (Rahmayani, et al., 2019).

A capacidade dos probióticos de modificar o estado inflamatório do hospedeiro sugere que os probióticos podem ter um papel no tratamento de condições inflamatórias crônicas, variando de doença inflamatória intestinal a condições inflamatórias da pele (McLoughlin et al., 2022). Por exemplo, existe forte evidência para o uso potencial do probiótico, *L. reuteri*, administrados por via oral na saúde da pele, mas os mecanismos exatos não são bem compreendidos (Kang et al., 2012). Exemplificando, *L. reuteri* em geral são bactérias de ácido láctico fermentativas, produzindo muitos ácidos e metabólitos sob condições fermentativas, incluindo ácido láctico, ácido acético e na presença de glicerol podem produzir reuterina, onde seus efeitos antimicrobianos e anti-inflamatórios foram descritos anteriormente (Khmaladze et al., 2019).

Estudos corroboram com a ideia de que certas cepas de *Lactobacillus* mantêm os hábitos intestinais do indivíduo em relação ao placebo quando administradas durante o uso de antibióticos para uma infecção do trato respiratório (Song et al., 2010; Jung et al., 2013; Rahmayani, et al., 2019). Portanto, o tratamento medicamentoso da acne com a administração concomitante de probióticos pode reduzir os efeitos adversos gastrointestinais intoleráveis, melhorando a adesão do paciente (Jung et al., 2013).

Embora o mecanismo exato dos probióticos permaneça desconhecido, eles são hipotetizados para exercer efeitos anti-inflamatórios, estimulando células T reguladoras e liberação de citocinas anti-inflamatórias como IL-10, competindo com patógenos por nutrientes e agregando e deslocando patógenos (Puebla-Barragan, & Reid, 2021). Cepas probióticas contendo microrganismos cutâneos comensais, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, demonstraram efeitos imunorreguladores cutâneos por meio da inibição da formação de biofilme, redução de citocinas inflamatórias sistêmicas e inibição direta e competitiva de sítios de ligação (Flohr, et al., 2005; Lopes et al., 2017). Os *Lactobacillus* exibem atividade antimicrobiana especificamente contra patógenos da pele, incluindo *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *patobiontes* (micróbios residentes com potencial patogênico), como *Propionibacterium acnes* (Lopes et al., 2017).

Todavia, a maioria dos estudos encontrados na literatura ainda pontuam sobre o tratamento de medicamento contra a acne. Sabe-se que o uso de antibióticos crônicos pode ter efeitos colaterais de longo prazo e efeitos prejudiciais no microbioma

do hospedeiro, incluindo a seleção de bactérias multirresistentes na pele e no intestino (Bowman, & Sadowski, 2022; Bhate et al., 2021). Por esse motivo, salienta-se a importância de mais estudos que tenham como objetivo os métodos terapêuticos.

Esta revisão apresenta alguns pontos fortes. O foco na ação terapêutica dos probióticos e/ou o meio de cultura em que foi realizado, ainda é considerado um tema que ainda recebe pouca atenção, como o pequeno número de artigos incluídos pode sugerir. No entanto, embora esta revisão tenha tentado ser a mais sistemática e abrangente possível, existem algumas limitações a considerar. Em primeiro lugar, limitar as buscas a artigos publicados apenas em duas bases de dados e não considerar a literatura cinzenta pode ter deixado de lado possíveis estudos relacionados. No entanto, considerando que as ações terapêuticas dos probióticos é um tema recente, os estudos podem ainda estar sendo realizados. Em segundo lugar, as buscas foram realizadas em apenas bases de dados de saúde. No entanto, dada a variedade de fatores que podem impactar na saúde das pessoas e comunidades, pode valer a pena buscar outros exemplos de ações focadas em determinantes psicossociais relacionados às ações terapêuticas, que podem não ter sido identificados nesta revisão.

5. Considerações Finais

A revisão integrativa da literatura mostrou que a suplementação de probióticos, seja conjuntamente com antibióticos ou isolados, são agentes terapêuticos eficazes contra a acne. A pele humana diariamente defende nosso organismo contra microrganismos externos, mantendo a homeostase corporal. No entanto, alguns microrganismos se transformam em patógenos oportunistas sob certas condições e causam doenças de pele como a acne. Desta maneira, é interessante utilizar probióticos como uma opção terapêutica ou coadjuvante para *acne vulgaris*, proporcionando um efeito anti-inflamatório sinérgico com antibióticos sistêmicos, ao mesmo tempo que reduzem os eventos adversos potenciais secundários ao uso crônico de antibiótico. Assim, o indivíduo que apresenta acne poderá se beneficiar amplamente da utilização de probióticos, não tendo efeitos colaterais pelo uso de medicamentos e com a melhora da sua qualidade de vida e aumento da autoestima.

Revisitando a literatura científica para esse estudo, nota-se a escassez de estudos que investiguem os potenciais de ação do probiótico *in vitro* e *in vivo*, assim, faz-se necessário novos métodos para substituir e modular nossa flora bacteriana. No entanto, estudos futuros deverão tentar detectar a eficácia dos métodos trabalhados principalmente *in vitro*, será necessário a realização de estudos multicêntricos para avaliar e comparar a eficácia de diferentes cepas ou combinações de probióticos para acne vulgar antes de seu uso regular como agente terapêutico. Por fim, espera-se que a metodologia possa ser usada para estudar e modificar os componentes microbianos da pele e ter amplas implicações para futuras terapias e pesquisas em microbioma da pele e doenças relacionadas.

Referências

- Al-Ghazzewi, F. H., & Tester, R. F. (2010). Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium *Propionibacterium acnes* in vitro. *International journal of cosmetic science*, 32(2), 139–142. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2009.00555.x>
- Baldwin, H., & Tan, J. (2021). Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. *American journal of clinical dermatology*, 22(1), 55–65. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00542-y>
- Barnard, E., Shi, B., Kang, D., Craft, N., & Li, H. (2016). The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Scientific reports*, 6, 39491. <https://doi.org/10.1038/srep39491>
- Bhate, K., Lin, L. Y., Barbieri, J. S., Leyrat, C., Hopkins, S., Stabler, R., Shallcross, L., Smeeth, L., Francis, N., Mathur, R., Langan, S. M., & Sinnott, S. J. (2021). Is there an association between long-term antibiotics for acne and subsequent infection sequelae and antimicrobial resistance? A systematic review. *BJGP open*, 5(3). <https://doi.org/10.3399/BJGPO.2020.0181>
- Biswal, I., Gaiind, R., Kumar, N., Mohanty, S., Manchanda, V., Khunger, N., V, R., & Deb, M. (2016). In vitro antimicrobial susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. *Journal of infection in developing countries*, 10(10), 1140–1145. <https://doi.org/10.3855/jidc.6862>
- Bowman, S., & Sadowski, C. K. (2022). Antibiotic use and bacterial resistance in patients with acne vulgaris. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 35(8), 34–39. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000840500.37136.e5>

- Braun, V., & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative research in psychology*, 3(2), 77-101.
- da Cunha, M. G., Fonseca, F. L., & Machado, C. D. (2013). Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 226(2), 167-171. <https://doi.org/10.1159/000347196>
- Deidda, F., Amoroso, A., Nicola, S., Graziano, T., Pane, M., & Mogna, L. (2018). New Approach in Acne Therapy: A Specific Bacteriocin Activity and a Targeted Anti IL-8 Property in Just 1 Probiotic Strain, the *L. salivarius* LS03. *Journal of clinical gastroenterology*, 52 Suppl 1, *Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017*, S78-S81. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001053>
- Fabbrocini, G., Bertona, M., Picazo, Ó., Pareja-Galeano, H., Monfrecola, G., & Emanuele, E. (2016). Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Beneficial microbes*, 7(5), 625-630. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0089>
- Flohr, C., Pascoe, D., & Williams, H. C. (2005). Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true?. *The British journal of dermatology*, 152(2), 202-216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06436.x>
- Fortuna, M. C., Garelli, V., Pranteda, G., Romaniello, F., Cardone, M., Carlesimo, M., & Rossi, A. (2016). A case of Scalp Rosacea treated with low dose doxycycline and probiotic therapy and literature review on therapeutic options. *Dermatologic therapy*, 29(4), 249-251. <https://doi.org/10.1111/dth.12355>
- Fuchs-Tarlovsky, V., Marquez-Barba, M. F., & Sriram, K. (2016). Probiotics in dermatologic practice. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(3), 289-295. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.001>
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature reviews. Microbiology*, 9(4), 244-253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>
- Hsiao, K. H., Huang, C. M., & Lee, Y. H. (2018). Development of Rifampicin-Indocyanine Green-Loaded Perfluorocarbon Nanodroplets for Photo-Chemo-Probiotic Antimicrobial Therapy. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1254. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01254>
- Hsieh, M. F., & Chen, C. H. (2011). Delivery of pharmaceutical agents to treat acne vulgaris: current status and perspectives. *J Med Biol Eng*, 32(4), 215-224.
- Htwe, M. M., Teanpaisan, R., Khongkow, P., & Amnuaitit, T. (2019). Liposomes of probiotic's lyophilized cell free supernatant; a potential cosmeceutical product. *Die Pharmazie*, 74(8), 462-466. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.9030>
- Jung, G. W., Tse, J. E., Guiha, I., & Rao, J. (2013). 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*, 17(2), 114-122. <https://doi.org/10.2310/7750.2012.12026>
- Kang, M. S., Oh, J. S., Lee, S. W., Lim, H. S., Choi, N. K., & Kim, S. M. (2012). Effect of *Lactobacillus reuteri* on the proliferation of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*, 50(1), 137-142. <https://doi.org/10.1007/s12275-012-1286-3>
- Khalfallah, G., Gartzten, R., Möller, M., Heine, E., & Lütticken, R. (2021). A New Approach to Harness Probiotics Against Common Bacterial Skin Pathogens: Towards Living Antimicrobials. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 13(6), 1557-1571. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09783-7>
- Khmaladze, I., Butler, É., Fabre, S., & Gillbro, J. M. (2019). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938-A comparative study on the effect of probiotics and lysates on human skin. *Experimental dermatology*, 28(7), 822-828. <https://doi.org/10.1111/exd.13950>
- Kong, H. H., Oh, J., Deming, C., Conlan, S., Grice, E. A., Beatson, M. A., Nomicos, E., Polley, E. C., Komarow, H. D., NISC Comparative Sequence Program, Murray, P. R., Turner, M. L., & Segre, J. A. (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research*, 22(5), 850-859. <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
- Lee, D. K., Kim, M. J., Ham, J. W., An, H. M., Cha, M. K., Lee, S. W., Park, C. I., Shin, S. H., Lee, K. O., Kim, K. J., & Ha, N. J. (2012). In vitro evaluation of antibacterial activities and anti-inflammatory effects of *Bifidobacterium* spp. addressing acne vulgaris. *Archives of pharmacal research*, 35(6), 1065-1071. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0614-9>
- Loesche, M. A., Farahi, K., Capone, K., Fakharzadeh, S., Blauvelt, A., Duffin, K. C., DePrimo, S. E., Muñoz-Elías, E. J., Brodmerkel, C., Dasgupta, B., Chevrier, M., Smith, K., Horwinski, J., Tyldsley, A., & Grice, E. A. (2018). Longitudinal Study of the Psoriasis-Associated Skin Microbiome during Therapy with Ustekinumab in a Randomized Phase 3b Clinical Trial. *The Journal of investigative dermatology*, 138(9), 1973-1981. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1501>
- Lomholt, H. B., & Kilian, M. (2010). Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS one*, 5(8), e12277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012277>
- Lopes, E. G., Moreira, D. A., Gullón, P., Gullón, B., Cardelle-Cobas, A., & Tavaría, F. K. (2017). Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays. *Journal of applied microbiology*, 122(2), 450-461. <https://doi.org/10.1111/jam.13349>
- McLoughlin, I. J., Wright, E. M., Tagg, J. R., Jain, R., & Hale, J. (2022). Skin Microbiome-The Next Frontier for Probiotic Intervention. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 14(4), 630-647. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09824-1>
- Moura, I. B., Grada, A., Spittal, W., Clark, E., Ewin, D., Altringham, J., Fumero, E., Wilcox, M. H., & Buckley, A. M. (2022). Profiling the Effects of Systemic Antibiotics for Acne, Including the Narrow-Spectrum Antibiotic Sarecycline, on the Human Gut Microbiota. *Frontiers in microbiology*, 13, 901911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.901911>
- Noble, H., & Smith, J. (2018). Reviewing the literature: choosing a review design. *Evidence-based nursing*, 21(2), 39-41.
- Paetzold, B., Willis, J. R., Pereira de Lima, J., Knödsleder, N., Brüggemann, H., Quist, S. R., Gabaldón, T., & Güell, M. (2019). Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome*, 7(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0709-3>

- Puebla-Barragan, S., & Reid, G. (2021). Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products: Trends and Challenges. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(5), 1249. <https://doi.org/10.3390/molecules26051249>
- Rahmayani, T., Putra, I. B., & Jusuf, N. K. (2019). The Effect of Oral Probiotic on the Interleukin-10 Serum Levels of Acne Vulgaris. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(19), 3249–3252. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.718>
- Roudsari, M. R., Karimi, R., Sohrabvandi, S., & Mortazavian, A. M. (2015). Health effects of probiotics on the skin. *Critical reviews in food science and nutrition*, 55(9), 1219–1240. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.680078>
- Saad, S. M. I. (2006). Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [online]*, 42 (1), 1-16. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>
- Sanford, J. A., & Gallo, R. L. (2013). Functions of the skin microbiota in health and disease. *Seminars in immunology*, 25(5), 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005>
- Simonart, T., Dramaix, M., & De Maertelaer, V. (2008). Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *The British journal of dermatology*, 158(2), 208–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08286.x>
- Song, H. J., Kim, J. Y., Jung, S. A., Kim, S. E., Park, H. S., Jeong, Y., Hong, S. P., Cheon, J. H., Kim, W. H., Kim, H. J., Ye, B. D., Yang, S. K., Kim, S. W., Shin, S. J., Kim, H. S., Sung, J. K., & Kim, E. Y. (2010). Effect of probiotic Lactobacillus (Lacidofil® cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Journal of Korean medical science*, 25(12), 1784–1791. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.12.1784>
- Szántó, M., Dózsa, A., Antal, D., Szabó, K., Kemény, L., & Bai, P. (2019). Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management?. *Experimental dermatology*, 28(11), 1210–1218. <https://doi.org/10.1111/exd.14016>
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., & Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, 380(9859), 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Wang, L., Clavaud, C., Bar-Hen, A., Cui, M., Gao, J., Liu, Y., Liu, C., Shibagaki, N., Guéniche, A., Jourdain, R., Lan, K., Zhang, C., Altmeyer, R., & Breton, L. (2015). Characterization of the major bacterial-fungal populations colonizing dandruff scalps in Shanghai, China, shows microbial disequilibrium. *Experimental dermatology*, 24(5), 398–400. <https://doi.org/10.1111/exd.12684>
- Whittemore, R., & Knaf, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>