



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**GUILHERME CARVALHO TAVARES DA SILVA**

**Avaliação de prebióticos para uso em produtos dermatológicos: atividade no  
crescimento bacteriano, proliferação e migração celular**

Campinas  
2023

GUILHERME CARVALHO TAVARES DA SILVA

**Avaliação de prebióticos para uso em produtos dermatológicos: atividade no crescimento bacteriano, proliferação e migração celular**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Ciências Farmacêuticas – Insumos farmacêuticos naturais, biotecnológicos e sintéticos

Orientadora: Profª Drª Karina Cogo Müller  
Coorientadora: Profª Drª Gislaine Ricci Leonardi

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO GUILHERME CARVALHO TAVARES DA SILVA, ORIENTADO PELA PROFª DRª KARINA COGO MÜLLER E COORIENTADA PELA PROFª DRª GISLAINE RICCI LEONARDI

Campinas  
2023

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C253a Carvalho, Guilherme, 1996-  
Avaliação de prebióticos para uso em produtos dermatológicos : atividade no crescimento bacteriano, proliferação e migração celular / Guilherme Carvalho Tavares da Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Karina Cogo Muller.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

1. Prebióticos. 2. Microbiota. 3. Tegumento comum. 4. Pele. 5. Agentes dermatológicos. I. Cogo-Mueller, Karina, 1980-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. III. Título.

Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Assessment of prebiotics for use in dermatological products : activity on bacterial growth, cell proliferation and migration

**Palavras-chave em inglês:**

Prebiotics

Microbiota

Skin

Integumentary system

Dermatologic agents

**Área de concentração:** Ciências Farmacêuticas: insumos farmacêuticos naturais, biotecnológicos e sintéticos

**Titulação:** Mestre em Ciências

**Banca examinadora:**

Karina Cogo Muller [Orientador]

Priscila Gava Mazzola

Gisele Mara Silva Gonçalves

**Data de defesa:** 08-05-2023

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Farmacêuticas

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0870-6222>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/5744569523435116>



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Autor:** Guilherme Carvalho Tavares da Silva

**Orientadora:** Profª Drª Karina Cogo Müller

**Coorientadora:** Profª Drª Gislaine Ricci Leonardi

Dissertação aprovada em 8 de maio de 2023

**Comissão Examinadora**

Profª Drª Karina Cogo Müller

Profª Drª Gisele Mara Silva Gonçalves

Profª Drª Priscila Gava Mazzola

**A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas.**

Campinas, 8 de maio de 2023.

## AGRADECIMENTOS

A **Deus** por ter me direcionado e suportado até aqui.

À **minha família**, em especial à minha mãe, **Rachel Teixeira de Carvalho**, por sempre estar me apoiando e me incentivando de todas as formas possíveis.

À **Profª Drª Karina Cogo Muller**, minha orientadora, pelo esforço dedicado a mim, pela orientação, atenção e todas as contribuições na minha formação pessoal e acadêmica.

À **Profª Drª Gislaine Ricci**, minha coorientadora, por toda direção, suporte e contribuições ao longo desse processo.

À **Profª Ana Lucia Tasca Gois Ruiz**, que colobarou imensuravelmente para o desenvolvimento do projeto e obtenção dos resultados apresentados.

A todos meus **colegas** de laboratório, pelo auxílio, ensinamentos e companheirismo

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa de estudos que tornou possível a realização deste trabalho.

À **Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)** pela oportunidade de realizar este trabalho e por toda a infraestrutura e suporte oferecidos ao longo deste processo.

À **Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF)** pela oportunidade de realizar esta pesquisa e poder concluir minha dissertação.

*O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001*

## RESUMO

O uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos e simbióticos em produtos dermatológicos e cosméticos tem sido popular para melhorar a saúde da pele, mas há pouca evidência científica para apoiar essa prática. Este estudo revisou a literatura científica e realizou um estudo *in vitro* para avaliar a atividade de substâncias comerciais de prebióticos sobre o crescimento e viabilidade bacteriana e a viabilidade e proliferação de queratinócitos. As substâncias trealose, fruto-oligossacarídeos(FOS), inulina e alfa-glucano oligossacarídeo foram avaliadas em concentrações variadas de 2% a 0,004% quanto a capacidade de promover o crescimento de espécies bacterianas presentes no microbioma cutânea, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pyogenes* e de bactérias probióticas como *Lactiplantibacillus plantarum* em uma curva de crescimento de 24 h. A trealose semelhante a inulina, favoreceu o crescimento de todas as espécies na concentração de 2% em meio básico em nutrientes, enquanto, nessa mesma concentração, suprimiu o crescimento de *L. plantarum* e *S. aureus* em meio rico em nutrientes. Alfa-glucan oligossacarídeo estimulou o crescimento na concentração de 2% de *L. plantarum*, *S. epidermidis* e *S. pyogenes* em meio básico em nutrientes e suprimiu o crescimento de *S. epidermidis* em todas as concentrações testadas e analisadas em meio rico em nutrientes. Em cultura de células de queratinócitos imortalizados HaCat nenhuma das substâncias apresentou atividade antiproliferativa e citotóxica. Em contrapartida, todas as substâncias mostraram estimular a migração celular. Em conclusão, as substâncias usadas como prébióticos estimulam o crescimento microbiano de forma inespecífica quando há menor oferta de carboidratos no meio de cultura, sem ação diferenciada em bactérias potencialmente patogênicas ou mais comensais. No entanto, essas substâncias têm potencial uso na cicatrização de feridas e renovação celular.

**Palavras-chave:** prebióticos. Cosméticos. Microbioma cutâneo. Produtos dermatológicos

## ABSTRACT

The use of prebiotics, probiotics, postbiotics and synbiotics in dermatological and cosmetic products has been popular to improve skin health, but there is little scientific evidence to support this practice. This study reviewed the scientific literature and performed an in vitro study to evaluate the activity of commercial prebiotic substances on bacterial growth and viability and keratinocyte viability and proliferation. The substances trehalose, fructooligosaccharide (FOS), inulin and alpha-glucan oligosaccharide were evaluated in varying concentrations from 2% to 0.004% for their ability to promote the growth of bacterial species present in the cutaneous microbiome, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pyogenes* and probiotic bacteria such as *Lactiplantibacillus plantarum* in a 24 h growth curve. Inulin-like trehalose favored the growth of all species at a 2% concentration in nutrient-basic medium, while at the same concentration it suppressed the growth of *L. plantarum* and *S. aureus* in nutrient-rich medium. Alpha-glucan oligosaccharide stimulated growth at 2% concentration of *L. plantarum*, *S. epidermidis* and *S. pyogenes* in nutrient-basic medium, and suppressed growth of *S. epidermidis* at all concentrations tested and analyzed in nutrient-rich medium. In cell culture of HaCat immortalized keratinocytes, none of the substances showed antiproliferative and cytotoxic activity. In contrast, all substances have been shown to stimulate cell migration. Substances used as prebiotics stimulate microbial growth in a non-specific way when there is less supply of carbohydrates in the culture medium (nutrient-based medium), with no differentiated action on potentially pathogenic or more commensal bacteria. However, these substances have potential use in wound healing and cell renewal.

**Key-words:** prebiotic, microbiome, Skin microbiota, skin, Dermatological product

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                                    | <b>9</b>  |
| <b>2 ARTIGOS .....</b>                                                                                                                       | <b>13</b> |
| 2.1 O uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos e simbióticos em cosméticos e dermatologia: revisão da literatura e perspectivas .....   | 13        |
| 2.2 Avaliação de prebióticos para uso em produtos dermatológicos: atividade no crescimento bacteriano, proliferação e migração celular ..... | 49        |
| <b>3 DISCUSSÃO GERAL .....</b>                                                                                                               | <b>87</b> |
| <b>4 CONCLUSÃO GERAL .....</b>                                                                                                               | <b>88</b> |
| <b>5 REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                                    | <b>89</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo responsável por importantes funções na saúde e fisiologia humana. A pele desempenha uma função barreira que inibe a entrada de patógenos e a saída de água, o que permite a manutenção da homeostase corporal (MADISON, 2003; BARNARD & LI, 2016).

Estudo recentes mostram que há um sistema complexo de simbiose entre microrganismos, residentes na pele e o hospedeiro, permitindo que esse órgão se mantenha saudável e desempenhe todas as suas funções, evidenciando o papel fundamental de um microbioma cutâneo (SANFORD & GALLO, 2013; BARNARD & LI, 2016).

Uma infinidade de fatores como gênero, idade e até hábitos de higiene podem interferir na composição do microbioma individual de cada organismo, assim como regiões do corpo, por diferentes pH, temperatura, umidade e conteúdo lipídico (LARSON, 2001; FIERER et al., 2008; SONG et al., 2013; BARNARD & LI, 2016).

O microbioma cutâneo além de promover a manutenção da saúde da pele, é também responsável por evitar diversas infecções por patógenos invasores. O entendimento da composição do microbioma não foi totalmente elucidado, porém, nos últimos anos, a acessibilidade a técnicas de sequenciamento permitiu uma visão mais ampla e completa desse sistema (BYRD et al., 2018). Em indivíduos com pele saudável evidenciou-se um certo equilíbrio de quantidade entre as espécies em diferentes partes do corpo e demonstraram a predominância das espécies bacterianas *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.* e *Propionibacterium spp.* De uma maneira geral (BYRD et al., 2018).

*Staphylococcus epidermidis* é o microrganismo mais abundante na pele, as funções dessa bactéria comensal são muitas. Entre elas se destaca o fato de que *S. epidermidis* produz e secreta vários peptídeos antimicrobianos (AMPs), como as modulinas e bacteriocinas, que podem impedir diretamente a colonização de patógenos cutâneos, incluindo *Staphylococcus aureus* e até mesmo outras cepas de *S. epidermidis* (FONTANA et al., 2006; BASTOS et al., 2009; COGEN et al., 2010; BARNARD & LI, 2017).

Apesar de ser tipicamente considerado um organismo comensal, *S. epidermidis* pode atuar como um patógeno oportunista (COGEN et al., 2010). *S. epidermidis* na pele humana possui a capacidade de formar biofilmes, resultando em uma alta prevalência desse microrganismo em infecções hospitalares, em peles feridas, queimaduras e bacteremia (WISPLINGHOFF et al., 2004; ROGER et al., 2009; BARNARD & LI, 2016).

*Micrococcus luteus* também é um microrganismo abundante no microbioma cutâneo e possui enzimas que degradam ácidos graxos presentes no estrato córneo, auxiliando no equilíbrio lipídico da pele (HUG et al., 1999) e aparece em maior abundância em relação a pele saudável em casos de dermatite atópica (BARNES et al., 2022). *Streptococcus pyogenes* está muito presente em lesões e fortemente associada a psoríase. Estudos demonstram que a presença de *S. pyogenes* em psoríase supera sua concentração em peles normais e em dermatite atópica (VALDIMARSSON et al., 1995; LEWIS et al., 2019). O gênero *Lactobacillus* também pode ser encontrado na pele íntegra ou mesmo em lesões de psoríase, no entanto, não há relação alguma estabelecida desse gênero com tal patologia (ALEKSEYENKO et al., 2013; STEHLIKOVA et al., 2019), sua função e até mesmo as espécies mais presentes ainda não foram bem estabelecidas. Esse gênero, também é conhecido por seu papel como probiótico, principalmente no trato gastrointestinal e na cavidade bucal (ALLAKER et al., 2017).

Recentemente conceitos como prebióticos, probióticos, pós bióticos e até simbióticos vêm sido incorporados em produtos dermatológicos e cosméticos, com o intuito de promover a saúde da pele, estimulando hidratação e fortalecendo sua função barreira, através da modulação e equilíbrio do microbioma cutâneo a fim de trazer benefícios a aparência da pele.

Alguns estudos demonstram potencial uso dos probióticos, microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro (MAZLOOM et al., 2019) no tratamento de DA, psoríase e acne (MOTTIN & SUYENAGA, 2018; LEWIS et al., 2019). *Lactobacillus paracasei* apresenta promover uma rápida recuperação da barreira cutânea em pacientes com DA. Além disso, os probióticos diminuem a quantidade total de bactérias presentes em feridas e aceleram a recuperação de pacientes que sofreram queimaduras e diminuem as úlceras presentes. Os probióticos, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, presentes em nossa

microflora intestinal, produzem bacteriocinas e ácidos orgânicos com propriedades antimicrobianas e competem com o *S. aureus* pela fixação aos queratinócitos (NOLE et al., 2014). O consumo de *Bifidobacterium breve 11trept (BBY)* por camundongos demonstrou aumentar a hidratação da pele e auxiliar no balanço oxidativo das células da derme (ISHII et al., 2014). O consumo de *L. plantarum* em um estudo clínico demonstrou também promover maior hidratação cutânea (ISHII et al., 2014).

Outro mecanismo que tem ganhado grande espaço nos produtos dermatológicos e cosméticos é a incorporação de prebióticos a fórmula. Em contexto gastrointestinal, os prebióticos são nutrientes para as bactérias benéficas, que normalmente são fermentados por elas e estimulam seletivamente o crescimento e/ou atividade desses microrganismos (KHANGWAL & SHUKLA, 2019). Para ser considerada prebiótico, uma substância deve resistir à acidez gástrica, à hidrólise, à ação de enzimas e não sofrer absorção gastrointestinal (GIBSON & ROBERFROID, 2004). Esse último conceito não se aplica ao uso desses em produtos dermatológicos, uma vez que a administração tópica de prebióticos não os colocará em contato com o sistema digestório. Não está bem estabelecido quais os critérios que uma substância deve atender para poder ser considerada um prebiótico de uso dermatológico, principalmente considerando critérios baseados em evidências científicas (BALASUBRAMANIAM et al., 2020), fazendo com que substâncias anteriormente não utilizadas como prebióticos, por sofrer absorção ou não resistir a digestão, possam agora ser candidatas ao uso tópico. Mas é claro que de forma geral, entende-se que um prebiótico para uso dermatológico deva atender à critérios semelhantes aos estabelecidos para prebióticos de uso intestinal como estimular seletivamente o crescimento e metabolismo de bactérias benéficas, promovendo equilíbrio microbiano na pele (MAGUIRE & MAGUIRE, 2017). A mudança desse conceito para o âmbito dermatológico ainda levanta dúvidas, como quais são as bactérias alvos, tidas como exclusivamente comensais na pele e se elas possuem metabolismo favorecido frente a outras bactérias que residem na microbiota cutânea e como se dá o crescimento desses microrganismos na presença de prebióticos utilizados no contexto gastrointestinal. Para isso, o presente estudo se propôs a avaliar o efeito dos principais prebióticos existentes em contexto gastrointestinal no crescimento de importantes espécies contidas

no microbioma cutânea, assim como a ação dessas substâncias em queratinócitos humanos

Embora seja promissor a utilização de prebióticos e probióticos na promoção e manutenção da saúde cutânea, ainda não é sólida a base na literatura científica para apoiar essa prática, pois não se sabe o impacto no microbioma cutâneo e na saúde de forma geral pelo uso desses produtos e nem se há de fato um real benefício comprovado no uso desses mecanismos. Portanto, se faz necessário mais estudos, para entender como os principais prebióticos utilizados atualmente atuam no crescimento dos principais microrganismos presentes na pele, estudos *in vivo* e clínicos que possam oferecer dados suficientes para suportar o uso dessas substâncias que é tão crescente na indústria cosmética e em produtos dermatológicos.

Com base nisto, esta dissertação foi dividida em dois capítulos, sendo o capítulo 1, O uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos e simbióticos em cosméticos e dermatologia: revisão da literatura e perspectivas, um artigo de revisão narrativa sobre a visão que a literatura científica traz a respeito do uso de pré e probióticos em produtos cosméticos e o capítulo 2, Avaliação de prebióticos para uso em produtos dermatológicos: atividade no crescimento bacteriano, proliferação e migração celular, os resultados do desenvolvimento bacteriano, *in vitro*, frente aos principais prebióticos presentes atualmente no mercado cosmético.

## **2. ARTIGOS**

### **2.1 O uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos e simbióticos em cosméticos e dermatologia: revisão da literatura e perspectivas**

**Guilherme Carvalho Tavares da Silva**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Kátia de Pádua Silva**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Ana Carolina Furian da Silva**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Andréa Fernandes Eloy Costa da França**

Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Gislaine Ricci Leonardi**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Karina Cogo Müller**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

## RESUMO

O presente estudo teve como objetivo investigar se a literatura científica pode fornecer subsídios para o uso crescente de ingredientes pré e probióticos em produtos cosméticos e dermatológicos. Para tanto, realizou-se uma pesquisa bibliográfica em bases de dados, PubMed e Scielo, utilizando-se de *MeSH terms* como *prebiotic and skin*, *probiotic and skin*, *prebiotics and cosmetics*. Um total de oito estudos que relacionaram o uso de prebióticos com microbioma cutâneo e cinco estudos que relacionaram o uso de probióticos com microbioma cutâneo foram selecionados. Esses estudos utilizaram tais ingredientes tanto por via tópica quanto oral e mediram parâmetros relacionados à saúde e estética da pele, assim como quais produtos com a utilização de pré e probióticos são encontrados atualmente no mercado. Os resultados obtidos indicam que as evidências científicas sobre o tema ainda são incipientes e que há poucas evidências que possam suportar as alegações de eficácia e segurança desses ingredientes em produtos de cuidados com a pele. Os dados mais relevantes dos estudos mostram os efeitos na pele, como diminuição da perda transepidermal de água, aumento da matriz lipídica e regulação do pH cutâneo, porém esses mesmos estudos não trazem dados estruturado da mudança ocorrida no microbioma cutâneo, como alteração no número de espécies bacterianas e espécies predominantes. Com isso, torna-se importante o desenvolvimento de mais estudos para compreender as limitações e benefícios desse novo mecanismo atuante no microbioma cutâneo e promover uma abordagem mais crítica em relação aos produtos cosméticos e dermatológicos que fazem uso desses ingredientes. Em síntese, este estudo apresenta uma revisão crítica da literatura científica disponível sobre as tendências e perspectivas de uso de pré, pró, pós e simbióticos em produtos cosméticos e dermatológicos

## Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo responsável por importantes funções na saúde e fisiologia humana. A pele desempenha uma função barreira que inibe a entrada de patógenos e a saída de água, o que permite a manutenção da homeostase corporal (MADISON, 2003; BARNARD & LI, 2016).

Na superfície da pele, juntamente com as secreções oriundas deste órgão, estão também milhares de microrganismos, que juntos formam um complexo sistema ecológico. Recentemente a ciência vem elucidando o papel desempenhado por microrganismos em doenças da pele e na manutenção da sua saúde (SANFORD & GALLO, 2013). Na maioria dos quadros do desenvolvimento de um problema de saúde, a remoção desses patógenos é a forma mais eficaz de tratamento. A remoção de microrganismos é utilizada a muito tempo, como práticas comuns de higiene, mas estudos recentes mostram que a utilização de alguns ingredientes como detergentes e álcool etílico tem sido um dos fatores que podem causar danos e disbiose no microbioma cutâneo (TWO et al., 2016).

Porém, estudos recentes mostram que há um sistema complexo de simbiose entre o microbioma e o hospedeiro, permitindo que a pele se mantenha saudável e desempenhe todas as suas funções, evidenciando o papel fundamental do microbioma cutâneo (SANFORD & GALLO, 2013; BARNARD & LI, 2016).

O microbioma cutâneo além de promover a manutenção da saúde da pele, é também responsável por evitar diversas infecções por patógenos invasores. O entendimento da composição do microbioma não foi totalmente elucidado, porém, nos últimos anos, a acessibilidade a técnicas de sequenciamento permitiu uma visão mais ampla e completa desse sistema (BYRD et al., 2018). Para melhor entendimento do papel do microbioma da pele, estudos foram conduzidos em pacientes com peles saudáveis e evidenciaram um certo equilíbrio entre as espécies em diferentes partes do corpo, com diferentes níveis de oleosidade e umidade, e demonstraram a predominância das espécies bacterianas *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.* e *Propionibacterium spp.* De uma maneira geral (BYRD et al., 2018).

Em certos momentos, bactérias que antes desempenhavam um papel comensal, passam a ser patógenos causadores de complicações como acne (*P. acnes*), dermatite atópica (*S. aureus*) e infecções crônicas (*Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.*). Esse desbalanço

no microbioma, com predominância de microrganismos potencialmente patogênicos, é conhecido como disbiose (BYRD et al., 2018).

Uma infinidade de fatores como gênero, idade e até hábitos de higiene podem interferir na composição do microbioma individual de cada organismo, assim como regiões do corpo, por diferentes pH, temperatura, umidade e conteúdo lipídico (BARNARD & LI, 2016).

Com o intuito de manter o equilíbrio, ou até mesmo reequilibrar o microbioma cutâneo, para que ele desempenhe seu papel apropriadamente, algumas ferramentas passam a ser desenvolvidas. Os prebióticos, probióticos, simbióticos e pós bióticos já muito utilizados em contexto intestinal, começaram a ser propostos pela indústria cosmética principalmente, como alternativas para o uso tópico na pele

Prebióticos são açúcares ou fibras que promovem o crescimento seletivo de bactérias benéficas ao hospedeiro, possibilitando o crescimento e desempenho da função de espécies de microrganismos específicos. Já os probióticos são microrganismos vivos que visam a melhoria da saúde do hospedeiro (BYRD et al., 2018). Simbióticos são a união de pré e probióticos em um só produto, contanto que o prebiótico seja específico para o microrganismo veiculado (OLVEIRA & GONZALEZ-MOLERO, 2016). Pós-bióticos são produtos do metabolismo de probióticos, que por sua biocompatibilidade e atividade, podem ser usados quando o probiótico possa apresentar algum tipo de restrição de uso (ŻÓŁKIEWICZ et al., 2020).

Com isso, observa-se atualmente uma crescente utilização de substâncias que atuam sobre a microbiota em produtos cosméticos e dermatológicos. Uma emergente classe de produtos vem sendo empregados pela indústria cosmética como prebióticos, probióticos, pós bióticos e simbióticos com os objetivos controle, adequação e até mesmo de reequilíbrio do microbioma cutâneo para manutenção de uma pele saudável e de boa aparência.

Os prebióticos, probióticos, pós-bióticos e até mesmo os simbióticos vem sendo estudados e utilizados para tratamento de condições intestinais. Muitas desordens metabólicas como obesidade, hiperglicemia, resistência à insulina, hipertensão, entre outras, estão relacionadas com o intestino e seu microbioma (ROBERFROID et al., 2010; KOUTNIKOVA et al., 2019). Recentes estudos mostram que o uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos e simbióticos são muito efetivos no tratamento de obesidade, diabetes mellitus tipo 2 entre outras desordens metabólicas (GOWD et al., 2019).

Embora haja uma quantidade considerável de estudos que atestam os bióticos como agentes de promoção de saúde, principalmente em âmbito intestinal, poucos são os estudos que os apontam como promotores de aparência e estética para a pele e os indicam com um bom desempenho como *anti-aging* ou como componentes de produtos de *skincare*, principalmente se pensarmos em seu uso tópico. Esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura e análise crítica sobre estudos e o potencial uso dos pré, pró, pós e simbióticos na manutenção e recuperação da saúde da pele, a fim de fundamentar a eficácia e segurança desses produtos no uso em cosméticos.

### **Microbioma cutâneo em condições saudáveis e em doenças da pele**

A pele é a primeira barreira do corpo humano contra patógenos e lesões que possibilitam diferentes tipos de infecções que podem ou não estar associadas a doenças crônicas. Ela abriga microrganismos comensais, como bactérias e fungos que auxiliam na resposta imune e anti-inflamatória (GRICE et al., 2010).

Esse microbioma cutâneo começa a ser definido no momento do nascimento e sofre influências inclusive em relação ao tipo de parto em que o recém-nascido é exposto. No parto natural predominam os microrganismos vaginais na pele do bebê, como *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Serrathia*, enquanto na cesárea a pele do bebê passa a se assemelhar a pele adulta, com a presença de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Cutibacterium*, antigo *Propionibacterium* (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010).

Os filos bacterianos predominantes na pele saudável são *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Bacteroidetes* (BAURECHT et al., 2018; KEISHA et al., 2013). Em relação aos fungos, a maioria das espécies pertence ao gênero *Malassezia* (KAMAMOTO et al., 2017; FINDLEY et al., 2013). O que se sabe até o momento é que a diversidade de microrganismos está relacionada não somente com fatores individuais, como idade, práticas de higiene e gênero, por exemplo, (YING et al., 2015) mas também a outros fatores como a profundidade e localização anatômica juntamente com a composição fisiológica da pele (BAY et al., 2020; GRICE et al., 2009).

Estudos que avaliaram diferentes regiões da pele em pessoas saudáveis, caracterizando o microbioma por filotipagem do gene 16S ribossomal bacteriano sequenciadas (V1-V3/ V3-V5) apontam que nas regiões sebáceas há um predomínio de

*Cutibacterium* e *Staphylococcus*. Já o gênero *Corynebacterium* é um dos mais abundantes em locais úmidos e *β-Proteobacteria* e *Flavobacteriales* em locais mais secos (GRICE et al., 2009).

Apesar de conservado na maior parte das condições fisiológicas, a microbiota sofre alterações em algumas condições patológicas cutâneas, com redução da diversidade bacteriana, promovendo a disbiose. No Quadro 1, encontram-se algumas condições patológicas da pele e as alterações na composição microbiana em relação a pessoas saudáveis.

Na dermatite atópica (DA), parece existir uma estreita relação entre o aumento dos níveis de *S. aureus* e a piora das lesões eczematosas (Kong et al., 2012; Baurecht et al., 2018; Kwon et al., 2019; Khadka et al., 2021). Em um estudo com crianças com quadro de DA verificou-se um aumento de *S. aureus* durante o período de crise da doença (*disease flares*) acompanhado do aumento de *S. epidermidis*, uma bactéria considerada comensal na pele (KONG et al., 2012). Na psoríase, nota-se também aumento de *Staphylococcus* e diminuição de *Cutibacterium*, assim como na DA.

**Quadro 1. Relação entre o microbioma da pele saudável e em diferentes doenças cutâneas**

| <b>Doenças associadas à pele</b> | <b>Microrganismos mais abundantes em relação à pele saudável</b>                                                                                                                                                                | <b>Microrganismos menos abundantes em relação à pele saudável</b>                                                                                                                      | <b>Referências</b>                                                                                                                         |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dermatite Atópica                | <i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Staphylococcus epidermidis</i><br><i>Pseudomonas</i><br><i>Lactobacillus</i><br><i>Moraxella osloensis</i><br><i>Micrococcus luteus</i>                                                      | <i>Staphylococcus hominis</i><br><i>Streptococcus</i><br><i>Corynebacterium</i><br><i>Cutibacterium</i><br>( <i>Cutibacterium acnes</i> )<br><i>Kocuria</i><br><i>Chryseobacterium</i> | Gong et al., 2006;<br>Kong et al., 2012;<br>Baurecht et al., 2018;<br>Kwon et al., 2019;<br>Fyhrquist et al., 2019;<br>Khadka et al., 2021 |
| Dermatite Seborréica             | <i>Malassezia</i><br><i>Staphylococcus</i><br>( <i>Staphylococcus aureus</i> )<br><i>Pseudomonas</i>                                                                                                                            | <i>Cutibacterium</i>                                                                                                                                                                   | Lin et al., 2020; Tao et al., 2022                                                                                                         |
| Psoríase                         | <i>Streptococcus</i><br><i>Staphylococcus</i><br><i>Firmicutes</i><br><i>Corynebacterium</i><br><i>Neisseria</i><br><i>Finnegoldia</i><br><i>Burkholderia</i><br><i>Lactobacillus</i><br><i>Psychrobacter</i><br><i>Candida</i> | <i>Cutibacterium</i><br><i>Actinobacteria</i>                                                                                                                                          | Fahlén et al., 2012;<br>Langan et al., 2019<br>Fyhrquist et al., 2019<br>Quan et al., 2020; Tao et al., 2022                               |

|                                     |                                                                                                                           |                                                                       |                                                                |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Foliculite                          | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                                             | -                                                                     | Yu et al., 2007                                                |
| Lúpus eritematoso sistêmico         | <i>Firmicutes</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Staphylococcus epidermidis</i>                                    | <i>Acidobacteria</i><br><i>Gemmatimonadetes</i><br><i>Tenericutes</i> | Huang et al., 2019                                             |
| Penfigóide bolhoso e Pênfigo vulgar | <i>Staphylococcus</i><br><i>Corynebacterium</i><br><i>Firmicutes</i>                                                      | –                                                                     | Scaglione et al., 2019                                         |
| Hidradenite supurativa              | <i>Porphyromonas</i><br><i>Prevotella</i><br><i>Fusobacteria phylum</i><br><i>Corynebacterium</i><br><i>Peptoniphilus</i> | <i>Cutibacterium</i><br>( <i>Cutibacterium acnes</i> )                | Naik et al., 2019;<br>Jørgensen et al., 2020                   |
| Úlcera por pressão                  | <i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Enterococcus</i>                                                                       | –                                                                     | De Wert et al., 2020                                           |
| Úlcera por diabetes                 | <i>Firmicutes</i><br><i>Staphylococcus</i><br><i>Aerococcus</i>                                                           | –                                                                     | De Wert et al., 2020                                           |
| Queratose actínica                  | <i>Staphylococcus</i>                                                                                                     | <i>Cutibacterium</i><br><i>Malassezia</i>                             | Wood et al., 2018                                              |
| Leishmaniose cutânea                | <i>Staphylococcus</i><br><i>Streptococcus</i>                                                                             | –                                                                     | Gimblet et al., 2017                                           |
| Acne                                | <i>Cutibacterium acnes</i><br><i>Streptococcus</i><br><i>Staphylococcus</i><br><i>Malassezia globosa</i>                  | <i>Lactobacillus</i>                                                  | Dreno et al., 2017;<br>Chien et al., 2019;<br>Kim et al., 2021 |
| Rosácea                             | <i>Staphylococcus</i><br>( <i>Staphylococcus epidermidis</i> )<br><i>Streptococcus</i>                                    | <i>Cutibacterium</i>                                                  | Wang et al., 2020;                                             |

*Cutibacterium acnes*, uma bactéria que parece ser menos abundante em condições de DA, está relacionada a outras condições patológicas da pele, como a acne e a rosácea (GOLLNICK et al., 2003; WILLIAMS et al., 2012). No entanto, essa espécie também desempenha um papel importante na manutenção da saúde da pele ao metabolizar sebo e produzir ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), manter o pH ligeiramente ácido da pele e produzir bacteriocinas, impedindo o crescimento de possíveis patógenos (MAYSLICH et al., 2021).

Já a rosácea é uma inflamação crônica da pele caracterizada por rubor facial, eritema, pápulas e pústulas, cuja fisiopatologia ainda está em debate, mas já se sabe que fatores

genéticos, desregulação na imunidade e alteração na microbiota da pele estão associados à essa doença (DAOU et al., 2021). *Staphylococcus* e *Streptococcus* foram os gêneros mais abundantes nessa inflamação, e o gênero *Cutibacterium* que vem sendo associado à pele saudável, encontra-se diminuído na Rosácea (WANG et al., 2020).

Na psoríase, uma doença sistêmica inflamatória crônica, foi observado que além das respostas imunes inatas e/ou adaptativas desreguladas, o microbioma cutâneo também se encontra desequilibrado (HEDRICH, 2016; FAHLÉN et al., 2011). Nela foi observado que o gênero *Staphylococcus* é mais abundante, assim como espécies do gênero *Streptococcus*, e nos locais das lesões também houve um aumento de *Corynebacterium* enquanto a proporção de *Cutibacterium* diminuiu em comparação à pele saudável (FAHLÉN et al., 2011).

Sendo assim, apesar de algumas espécies serem potencialmente patogênicas, parece que a grande maioria pode desempenhar em algum momento, papéis importantes para a manutenção da saúde da pele. Dessa forma, o desequilíbrio nas proporções desses microrganismos é o principal responsável pelo desbalanço microbiano e consequentemente, alterações na pele podendo promover ou agravar doenças cutâneas.

### **O papel do microbioma na manutenção da saúde da pele**

O microbioma na pele saudável é muito mais diverso em termos de filos e gêneros predominantes do que em condições patológicas (KONG, 2011; SCHARSCHMIDT et al., 2015; SCHOCH et al., 2019). Os microrganismos parecem desempenhar um papel importante na manutenção da saúde da pele, com importância desde a infância, já que o sistema imune de bebês e crianças é maturado pelo contato com os micro-organismos (KONG et al., 2011; SCHARSCHMIDT et al., 2015; SCHOCH et al., 2019).

Algumas bactérias parecem também desempenhar papéis importantes tanto na proteção da pele quanto em condições patológicas. Como exemplo, as bactérias do gênero *Cutibacterium* que se encontram em menores proporções em diferentes condições imuno-inflamatórias como na psoríase, dermatite atópica, dermatite 20treptococ, queratose actínica, hidradenite supurativa, entre outras (GONG et al., 2006; KWON et al., 2019; LIN et al., 2020; NAIK et al., 2019), assim como podem estar envolvidas na patogenia de condições dermatológicas, como a acne e rosácea (WANG et al., 2020; CHIEN et al., 2019).

Outras espécies potencialmente patogênicas, como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas 20treptococ*, também podem estar presentes na pele saudável e podem

progredir em condições favoráveis, com a capacidade de auxiliar no desenvolvimento de algumas inflamações crônicas (BAY et al., 2020).

No caso da espécie *C. acnes*, seu papel na manutenção da saúde da pele já foi investigado, assim como sua patogenicidade (FITZ-GIBBON et al., 2013). Já foi demonstrado que *C. acnes* têm a capacidade de metabolizar triglicerídeos em ácidos graxos de cadeia curta e que esses por sua vez, agem como antimicrobianos impedindo a colonização da pele por outras espécies (SHU et al., 2013). As espécies de *Staphylococcus* também desempenham um papel importante no quesito saúde e doença da pele. *S. epidermidis* se mostrou menos patogênica em comparação à *S. aureus* e isso tem relação com a sua capacidade de secretar bacteriocinas que impedem a colonização por outros microrganismos (COGEN et al., 2010). Já a *Malassezia*, não sintetizam ácidos graxos e, portanto, precisam de muitas enzimas como lipases e fosfolipases para auxiliar no metabolismo dos lipídeos do hospedeiro, essa atividade enzimática acaba também por secretar alérgenos e subprodutos com ação antimicrobiana como o ácido azeláico, o que pode trazer uma melhor compreensão de seu envolvimento em doenças de pele (XU et al., 2007; ANDERSSON et al., 2003; DAWSON et al., 2007; LEEMING et al., 1986).

Todas essas informações corroboram então com evidências de que de fato o microbioma da pele é sim muito importante para a manutenção da saúde dela. A pele abriga redes complexas de comunidades e habitats de microrganismos que ainda são pouco compreendidos (PRESCOTT et al., 2017). O que já se sabe, no entanto, é que as interações entre o microbioma “imune” na pele são essenciais na formação de uma barreira eficiente de defesa contra patógenos e na produção de compostos anti-inflamatórios e antimicrobianos que mantêm a homeostase da pele (PRESCOTT et al., 2017).

### **Prebiótico, probiótico, pós-biótico e simbiótico**

Tendo em vista todas as influências do microbioma na saúde e consequentemente na estética da pele, ferramentas e estratégias para evitar ou recompor a disbiose e manter os microrganismos desse órgão em equilíbrio surgem no mercado farmacêutico e cosmético com a proposta do emprego de prebióticos, probióticos, pós bióticos e simbióticos. A utilização desses produtos veio originalmente dos estudos e do uso clínico dessas substâncias para equilibrar a microbiota intestinal e promover benefícios no controle imunológico, e hoje vem sendo empregados em estudos dermatológicos.

Uma das formas encontradas para melhorar a microbiota intestinal é a entrega de microrganismos vivos e selecionados ao trato gastrointestinal nas quantidades que podem promover um resultado positivo na saúde do hospedeiro. Os gêneros mais utilizados na prática clínica são os *Lactobacillus*, *bifidobacterium* e *streptococcus*. (ŻÓŁKIEWICZ et al., 2020)

Para a efetividade do microrganismo probiótico, ele deve chegar até o cólon e colonizar o epitélio intestinal, lá ele encontrará condições adversas, como competir por nutrientes e locais de colonização com milhares de outros microrganismos de diversas espécies. Caso isso não ocorra ele é eliminado e não cumpre o seu papel. Frente a esses problemas o uso dos prebióticos se mostrou eficiente, para proporcionar um ambiente favorável ao crescimento, desenvolvimento e atividade dos microrganismos comensais. (GIBSON & ROBERFROID, 1995)

Ao metabolizar carboidratos complexos e proteínas, as bactérias produzem ácidos graxos de cadeia curta e a absorção destes pelo hospedeiro resulta em um armazenamento de energia e uma regulação metabólica. A partir disso, surge um interesse em modular a microbiota intestinal, aumentando o número e a atividade de grupos bacterianos que possuem propriedades promotoras de saúde (MACFARLANE & CUMMINGS, 1999; GIBSON & ROBERFROID, 1995).

A primeira definição de prebiótico surge em 1995: “suplementos alimentares microbianos que beneficiam o hospedeiro, melhorando sua capacidade microbiana intestinal”. (GIBSON & ROBERFROID, 1995). Os prebióticos são ingredientes alimentares que não podem ser digeridos pelo ser humano e estimulam seletivamente o crescimento e/ou atividade de um número limitado de espécies bacterianas que residem no cólon do hospedeiro, melhorando assim sua saúde. (GIBSON & ROBERFROID, 1995)

A maior parte dos açúcares simples e oligossacarídeos são absorvidos no intestino delgado (GIBSON & ROBERFROID 1995) porém, algumas substâncias como lactose, rafinose, fruto-oligossacarídeos e inulina, podem chegar até o cólon de forma intacta, podendo assim serem fermentados pelo microbioma intestinal (ROBERFROID et al., 2010, GIBSON & ROBERFROID, 1995). Em síntese, os prebióticos são ingredientes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e/ou atividade de bactérias benéficas no trato gastrointestinal, melhorando a saúde do hospedeiro. Eles são considerados como “alimentos

funcionais”, pois além de fornecerem nutrientes para o organismo, também possuem benefícios adicionais para a saúde. (DAVANI-DAVARI et al., 2019)

Com base nos novos dados fornecidos por novas técnicas de sequenciamento, a comunidade científica pode deduzir que os prebióticos não eram tão específicos como se imaginava, promovendo o crescimento de outras espécies fora as comensais. Na tentativa de compreender de melhor forma a nova descoberta, estudos propuseram que as definições de prebióticos sejam ainda mais amplas e não tenha foco apenas na funcionalidade da microbiota, mas sim na sua relevância na fisiologia do hospedeiro, garantindo um ecossistema diverso, uma alta complexidade de microrganismos e a produção de ácidos graxos de cadeia curta (BINDELS et al., 2015). Essas novas descobertas possibilitam estender o âmbito de aplicação e dos benefícios dos prebióticos para além do cólon, como por exemplo na cavidade oral, trato urogenital e até na pele. Esse último sendo a partir de então alvo de interesse da cosmetologia e dermatologia. (VALCHEVA & DIELEMAN, 2016).

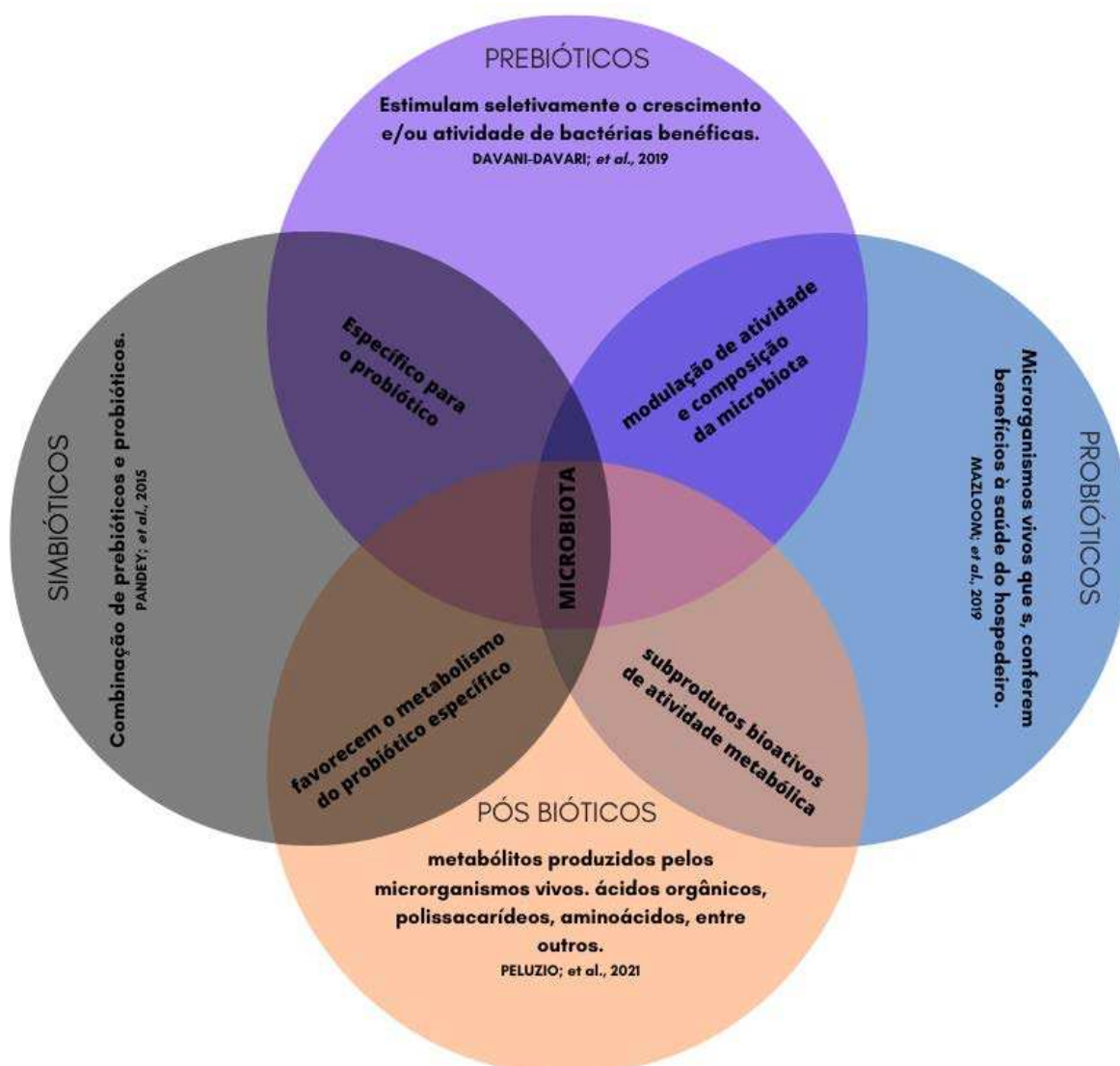
Os pós-bióticos, por sua vez, são produtos do metabolismo de probióticos, que devido sua bioatividade e sua biocompatibilidade, podem mimetizar os benefícios proporcionados pelos microrganismos, porém sendo uma alternativa mais segura e eficaz. Esses produtos metabólicos podem incluir ácidos orgânicos, peptídeos, vitaminas, aminoácidos, polissacarídeos, entre outras substâncias. (ŻÓŁKIEWICZ et.al., 2020; TSINLINGIRI & RESCIGNO, 2013; PELUZIO et al., 2021).

Os posbióticos têm como fundamento o entendimento que o benefício ao hospedeiro criado pelo microbioma baseia-se nos metabólitos que são por ele produzido e secretado, portanto, o posbiótico pode ser definido como qualquer substância que produzida pela atividade metabólica de microrganismos tem papel de auxiliar direta ou indiretamente a saúde do hospedeiro (ŻÓŁKIEWIC et.al., 2020; TSINLINGIRI & RESCIGNO, 2013).

Já os simbióticos, consistem no uso de prebiótico e probiótico juntos em um só produto, sendo que o prebiótico deve ser ideal para favorecer o crescimento do microrganismo veiculado juntamente a ele, auxiliando na proliferação e metabolismo do probiótico (OLVEIRA & GONZALEZ-MOLERO, 2016; PANDEY et al., 2015).

Portanto, o uso desses produtos parece plausível para o cenário cosmético e dermatológico, já que eles podem ser uma ferramenta útil ao apresentar uma interação e modulação no microbioma da pele, promovendo benefícios direta ou indiretamente, como estabilização do pH, evitar a colonização de patógenos e até mesmo auxiliando nas respostas inflamatórias da pele. Busca-se então, entender como os estudos suportam essas suposições propostas pelo mercado e quais as perspectivas do uso tópico dessas moléculas e microrganismos.

**Figura 1. Diagrama de Venn com principais definições sobre prebióticos, probióticos, pós bióticos, simbióticos e suas possíveis relações**



### **Emprego de pré, pró, pós e simbióticos no mercado de produtos cosméticos**

Por definição da food and drug administration (FDA), os cosméticos são produtos destinados à aplicação no corpo humano para manutenção, embelezamento ou alteração de aparência (FDA, 2021).

Ao realizar uma pesquisa dos produtos cosméticos disponíveis no mercado que afirmam conter prebióticos, probióticos, pós-bióticos ou simbióticos em sua fórmula ou proposta de uso, foram encontrados muitos exemplos. Algumas fontes não acadêmicas e populares, como o Ulprospector, Cosing, Cosmetic and Toiletries e My Microbiome (produtos microbiome-friendly), foram utilizadas para buscar ingredientes e produtos cosméticos que já estão disponíveis no mercado e que fazem uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos ou simbióticos em sua alegação de ação ou proposta de uso dermatológico (UL PROSPECTOR, 2023; MY MICROBIOME, 2023; COSING, 2023; COSMETIC AND TOILETRIES, 2023).

Foi encontrada uma grande diversidade de produtos para pele e cabelos que contém pró, pré, pós ou simbióticos. Entre eles, cremes hidratantes e produtos para limpeza da pele são os que mais se destacam no uso de prebióticos, propondo nutrição, reequilíbrio ou balanço do microbioma cutâneo, assim como sua conservação através de uma limpeza mais suave. Nesses produtos, os prebióticos que mais se destacam são a trealose, oligossacarídeos e inulina (quadro 2). Já os produtos que usam probióticos ainda são menos comuns no mercado e geralmente se apresentam como hidratantes, propondo também o reequilíbrio ou balanço do microbioma (quadro 3). Entre os probióticos mais utilizados estão os *Lactobacillus sp.*, *Micrococcus luteus*, *Nitrosomonas eutropha*.

**Quadro 2. Cosméticos com prebióticos, seus usos e apelos**

| <b>Prebiótico</b>                                                               | <b>Cosmético de uso tópico</b>                                                 | <b>Apelos</b>                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trealose</b>                                                                 | Creme hidratante<br>Corpo e face                                               | Nutrição e maciez<br>Reequilíbrio do microbioma cutâneo, auxilia a barreira cutânea                                                                                       |
| <b>Alfa- glucano oligossacarídeo</b>                                            | Shampoo<br>Loção                                                               | Repara sensibilidade, pele irritada e sensibilizada<br>Shampoo de nutrição                                                                                                |
| <b>Alfa-glucano oligossacarídeo e Cichorium Intybus (Chicoria) Root Extract</b> | Creme de limpeza                                                               | Para pele propensa a desequilíbrios bacterianos ou fúngicos, como foliculite, Candida cutânea ou erupção cutânea sob as mamas                                             |
| <b>Alfa-glucano oligosaccarídeo, ácido láctico e Inulina</b>                    | Sabonete facial<br>Tonificante<br>Espuma de limpeza facial<br>Barra de limpeza | Ajuda a suavizar a pele e a nutrir o ecossistema protetor da pele, reduz a vermelhidão em peles sensíveis, purifica e esfolia a pele oleosa<br>Lavagem facial ultra suave |
| <b>Alfa-glucano oligosaccarídeo, Inulina</b>                                    | Body spray<br>Hidratante para as mãos                                          | Pele sensível<br>Luz e condicionamento para todos os tipos de pele                                                                                                        |
| <b>Alfa-glucano oligosaccarídeo, Inulina e Xylitol</b>                          | Pasta de dente                                                                 | Limpa suavemente os dentes enquanto apoia o microbioma oral                                                                                                               |
| <b>Extrato de aveia prebiótico</b>                                              | Hidratante                                                                     | Eczema                                                                                                                                                                    |
| <b>Propanediol and Saccharide Isomerate</b>                                     | Shampoo                                                                        | Limpa eficazmente o couro cabeludo da descamação e da acumulação de oleosidade, ao mesmo tempo que o hidrata e fortalece e diminui a caspa                                |
| <b>Epilobium Fleischeri / Flower / Leaf / Stem Extract</b>                      | Mousse de limpeza                                                              | Remove a maquiagem e outras impurezas, regula o excesso de sebo                                                                                                           |

**Quadro 3. Cosméticos com probióticos, seus usos e apelos**

| <b>Prebiótico</b>            | <b>Cosmético de uso tópico</b> | <b>Apelos</b>                                                                                                                                              |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Nitrosomonas eutropha</i> | Body spray                     | Restaura o equilíbrio de todas as peles, melhora a clareza e suavidade da pele, combate as bactérias causadoras de manchas e equilibra o Ph no manto ácido |
| <i>Lactobacillus sp.</i>     | Hidratante                     | Hidratação intensa                                                                                                                                         |
| <i>Micrococcus luteus</i>    | Serum<br>Hidratante            | Acne<br>Hidratação<br>Pele seca                                                                                                                            |

Os produtos que utilizam pós-bióticos são inúmeros, cremes hidratantes, higienizantes, esfoliantes, desodorantes, balms e emulsões fazem uso, em sua maior parte de microrganismos lisados ou dos metabólitos gerados através da fermentação desses microrganismos, propondo renovação celular e efeitos anti-aging.

Já o uso de simbióticos, nos cosméticos encontrados, se distancia do conceito original. Os produtos, em sua maior parte, não veiculam os microrganismos de forma ativa, apenas seus lisados ou resultados de sua fermentação, juntamente com os prebióticos. Os microrganismos que se destacam são os *Lactobacillus sp.* E os prebióticos destacados ainda são a inulina e os oligossacarídeos. Esses produtos propõem também a renovação celular e efeito anti-aging.

#### **Estudos científicos avaliando o potencial de pré, pró, pós e simbióticos em cosméticos**

Ao revisar a literatura, muitos trabalhos trazem o uso de prebióticos e probióticos para o tratamento de doenças cutâneas, mas poucos estudos verificaram os efeitos e mecanismos dessas substâncias na manutenção da saúde da pele, embelezamento e alteração da aparência. Um resumo sobre o delineamento experimental, métodos e principais achados desses estudos encontra-se nos quadros 4 e 5.

Entre as substâncias com potencial prebiótico, foram encontrados os galactooligossacarídeos, 2-butyloctanol e aveia coloidal. Esses estudos verificaram os possíveis efeitos dessas substâncias na diversidade da microbiota da pele (HONG et al., 2020) e/ou no crescimento *in vitro* de microrganismos presentes na microbiota deste órgão (PETROV et al., 2022; LI M et al., 2021; LIU-WALSH et al., 2021). Esses estudos, em geral, mostraram uma redução no crescimento de espécies potencialmente patogênicas, como *S. aureus* e *Corynebacterium* (HONG et al., 2020; PETROV et al., 2022; LI M et al., 2021; LIU-WALSH et al., 2021), aumento na diversidade do microbioma da pele (HONG et al., 2020), com aumento de crescimento ou não alteração para a espécie mais comensal, *S. epidermidis* (PETROV et al., 2022; LI M et al., 2021; LIU-WALSH et al., 2021).

Em relação aos possíveis efeitos diretos sobre a pele, o uso tópico de galactooligossacarídeo a 7%, apresentou resultado de redução da perda transepidermal e diminuição da profundidade das rugas (HONG KB et al., 2020). Já com o uso da aveia coloidal, houve aumento da produção de ácido láctico na pele, um fator natural de hidratação (FNH), levando a uma melhora na função barreira (LIU-WALSH et al., 2021).

Nos estudos de administração tópica, as espécies com potencial probiótico estudadas foram *Streptococcus thermophilus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis* e *Nitrosomas eutropha* com administração tópica na pele humana, em regiões como face (NODAKE et al., 2015; NOTAY et al., 2020) e antebraço (MARZIO et al., 1999; LEE et al., 2018). Grande parte dos estudos utilizou esses microrganismos na forma liofilizada e incorporados em cremes e loções (MARZIO et al., 1999; NODAKE et al., 2015), porém, em um dos estudos, o microrganismo foi administrado vivo na forma de aerossol (NOTAY et al., 2020). Quanto ao aspecto microbiológico, um estudo verificou que a aplicação tópica de *E. faecalis* promoveu a redução de *C. acnes* na pele com lesão acneica (KANG et al., 2009). Nos outros estudos, verificou-se aspectos relacionados a integridade da pele como nível de ceramidas no estrato córneo, promoção de hidratação e função barreira da pele, diminuição de rugas, eritemas e inflamações provocadas por acne, com resultados positivos para esses parâmetros (KANG et al., 2009; NOTAY et al., 2020 NODAKE et al., 2015 MARZIO et al., 1999).

Em relação ao uso oral, foram desenvolvidos estudos em ratos avaliando a ingestão dos probióticos, especialmente, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus johnsonii* e

*Bifidobacterium breve* (Yakult) avaliando espessura, ciclo celular no folículo piloso e reações inflamatórias na pele de ratos, além da resposta à exposição à radiação UV (GUÉNICHE et al., 2006; LEVKOVICH et al., 2012; ISHII et al., 2014). Apenas um estudo referente ao consumo de prebióticos com objetivo de avaliar a aparência cutânea foi encontrado, o consumo de GOS e lactulose mostrou potencial efeito anti-aging (JUNG et al., 2017). Os principais achados se resumem no Quadro 5. Não foram encontrados estudos com pós-bióticos ou simbióticos na literatura.

**Quadro 4. Estudos com pré e probióticos com proposta de uso tópico na manutenção da saúde cutânea**

| Objetivo do estudo                                                                                                           | Pré e probiótico          | Tipo de Estudo                                          | Concentração                                                                                                                                       | Metodologia                                                                                                                                                                            | Atividade microbiológica (resultados)                                                      | Atividade nos tecidos (Resultados)                                                                                                                                                     | Referências           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>GOS tópico pode promover equilíbrio no microbioma</b>                                                                     | Galacto – oligossacarídeo | randomizado duplo cego ensaio clínico (n=60)            | 7% GOS em sêrum                                                                                                                                    | Uso do sêrum 0,5 mL manhã e noite                                                                                                                                                      | ↑ diversidade de espécies no microbioma<br>↑ <i>Pediococcus</i><br>↓ <i>S. aureus</i>      | ↓ TEWL<br>↓ pigmentos de melanina na pele,<br>↓ profundidade de rugas.                                                                                                                 | Hong KB, et al., 2020 |
| <b>Como o GOS influencia o crescimento de <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i></b>                                       | Galacto – oligossacarídeo | <i>In vitro</i>                                         | 5% em caldo em formulações gel e emulsão.                                                                                                          | Crescimento das cepas em 24h.                                                                                                                                                          | ↑ crescimento de <i>S. epidermidis</i><br>↓ <i>S. aureus</i>                               | —                                                                                                                                                                                      | Petrov A et al., 2022 |
| <b>Avaliar o efeito do 2-butyloctanol na inibição do mau odor das axilas sem afetar o crescimento de bactérias benéficas</b> | 2 –butyloctanol (BO)      | <i>Estudo clínico controlado in vitro e randomizado</i> | <i>In vitro</i> -0,16 – 5.12% of BO<br><br>Estudo clínico – base desodorante roll-on à base de emulsão (placebo) e a mesma base contendo 3% de BO. | <i>In vitro</i> – crescimento microbiano em 48 h<br><br>Estudo clínico – dois desodorantes roll-on (randomizados para axila esquerda x direita) – aplicação diária por quatro semanas. | <i>In vitro</i> – inalterado crescimento de <i>S. epidermidis</i> ↓ <i>Corynebacterium</i> | <i>Clínico</i> – 3% 2-butyloctanol reduziu relativamente a abundância de <i>corinebacterium</i> (causador de mau odor) enquanto aumenta a abundância relativa de <i>Staphylococcus</i> | Li M, et al., 2021    |

| Objetivo do estudo                                                                                                | Pré e probiótico                  | Tipo de Estudo                                   | Concentração                                                                                                                          | Metodologia                                                                                                                                              | Atividade microbiológica (resultados)                          | Atividade nos tecidos (Resultados)               | Referências             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|
| Avaliar atividade e crescimento de <i>S. epidermidis</i> frente a <i>S. aureus</i> na presença de aveia coloidal. | Colloidal oat                     | <i>In vitro e clínico</i> (n=6)                  | <i>In vitro</i> -1% aveia 31akult31l em meio de cultivo bacteriano<br><br>Estudo clínico – 1% aveia 31akult31l em hidratante corporal | <i>In vitro</i> – ensaio de crescimento e competição bacteriana –<br>Estudo clínico – loção hidratante diária contendo aveia coloidal (2x/dia 6 semanas) | <i>S. epidermidis</i> cresceu mais rápido que <i>S. aureus</i> | O uso tópico demonstrou ↑ ácido láctico na pele. | Liu-Walsh, et al., 2021 |
| Avaliar o efeito do uso tópico de <i>Streptococcus</i> no nível de ceramidas do estrato córneo.                   | <i>Streptococcus thermophilus</i> | <i>in vitro</i> duplo cego ensaio clínico (n=17) | 1.7g de microrganismo, liofilizados e sonificados em 5 mL de PBS e 20 mL de creme                                                     | Aplicado 0,5g 2x dia por 7 dias. (n=17)                                                                                                                  | —                                                              | ↑ nível de ceramidas no estrato córneo           | Marzio L, et al., 1999  |
| Efeitos do uso tópico de <i>S. epidermidis</i>                                                                    | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | duplo cego ensaio clínico (n=21)                 | 1,36 x 10 <sup>9</sup> células, liofilizadas amostras feitas a partir de isolados individuais da testa de cada paciente               | <i>S. epidermidis</i> liofilizada em gel – 2x por semana durante 4 semanas                                                                               | —                                                              | ↑ matriz lipídica, ↓ TEWL e da acidez da pele.   | Nodake Y, et al., 2015  |

| Objetivo do estudo                                             | Pré e probiótico             | Tipo de Estudo                                             | Concentração                                                                                                                                     | Metodologia                                                                              | Atividade microbiológica (resultados) | Atividade nos tecidos (Resultados)     | Referências           |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| Efeitos do uso tópico de <i>Enterococcus faecalis</i> em acne  | <i>Enterococcus faecalis</i> | Estudo clínico (n=70),                                     | Sobrenadante de cultura, filtrado e liofilizado. 6,4% da composição da loção.                                                                    | Sobrenadante de <i>Enterococcus faecalis</i> liofilizada em creme. 2 x dia por 8 semanas | ↓ <i>C. acnes</i>                     | ↓ das lesões, inflamação e eritema.    | Kang BS, et al., 2009 |
| Efeitos do uso tópico de <i>Nitrosomonas eutropha</i> em rugas | <i>Nitrosomonas eutropha</i> | Estudo clínico (n=29) 2 grupos (baixa e alta concentração) | Microrganismo vivo aerossolizado 2x dia. 1x10 <sup>9</sup> células/mL (baixa concentração) e 8 × 10 <sup>9</sup> células/ mL (alta concentração) | <i>Nitrosomonas eutropha</i> aerolizada viva 2x dia 1 semana                             | —                                     | ↓ profundidade das rugas e pigmentação | Notay M, et al., 2020 |

Quadro 5. Uso oral de pré e probióticos em doenças e manutenção da saúde cutânea

| Objetivo do estudo                                                                               | Pré e probiótico                                                    | Estudo                                                            | Concentração                           | Metodologia                                                                                          | Atividade microbiológica (Resultados) | Atividade nos tecidos (Resultados)                                                                                                                               | Referências               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Efeito nos pelos e pele após ingestão de <i>Lactobacillus reuteri</i> e <i>Lactobacillus sp.</i> | iogurte com <i>Lactobacillus reuteri</i> e <i>Lactobacillus sp.</i> | <i>In vivo</i> , camundongos C57BL/6 (n=30)                       | —                                      | Camundongos alimentados com iogurte probiótico por 20-24 semanas em condições normais de crescimento | —                                     | ↑ espessura da pele, regulação do ciclo do folículo piloso, ↓ reações inflamatórias, ↓ pH.                                                                       | Levkovich T, et al., 2012 |
| A ingestão de probióticos auxilia na homeostase do sistema imune cutâneo após exposição UV       | <i>Lactobacillus johnsonii</i> (La1)                                | <i>In vivo</i> , camundongos sem pelo <i>Skh:hr1 mice</i> (n=120) | 10 <sup>8</sup> ufc/dia<br>Por 10 dias | Medição de eritema e células de Langerhans após exposição UV                                         | —                                     | ↓ inflamação causada por UV<br>A densidade de células de Langerhans fica inalterada, mostrando melhora da resposta do sistema imune após ingestão do probiótico. | Guéniche, et al., 2006    |

| Objetivo do estudo                                                                         | Pré e probiótico                              | Estudo                                                           | Concentração                                            | Metodologia                                                                                                                                    | Atividade microbiológica (Resultados) | Atividade nos tecidos (Resultados)                                          | Referências           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Efeito foto protetor na pele de ratos pela ingestão de <i>Bifidobacterium breve yakult</i> | <i>Bifidobacterium breve</i> 34akult (BBY).   | <i>In vivo</i> , camundongos sem pelo <i>Hos:HR1 mice</i> (n=18) | 1x 10 <sup>9</sup> ufc/dia por 14 dias                  | Medição de TEWL e níveis de marcadores de oxidação na pele (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) e atividade de xantina oxidase, através de biópsia | —                                     | ↓ TEWL<br>↓ atividade enzimática<br>↓ [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]      | Ishii, et al., 2014   |
| Observar o efeito anti-aging de Lactulose+GOS                                              | Lactulose GOS                                 | <i>Estudo clínico</i> (n=14)                                     | Formulação contendo 52,67% de lactulose + 15,80% de GOS | Mulheres de 52-65 anos fizeram a ingestão de um tablete de 4,5g 1 x por dia durante 8 semanas.                                                 | —                                     | ↓ na profundidade das rugas                                                 | Jung EY, et al., 2017 |
| Observar o efeito anti-aging da suplementação de <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>      | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (HY7714) | <i>Duplo cego Ensaio clínico</i> (n=110)                         | 1x 10 <sup>10</sup> ufc/dia por 12 semanas              | 41-59 anos com pele seca e rugas. A cada 4 semanas medição de TEWL, profundidade de rugas, skin gloss e elasticidade.                          | —                                     | ↓ TEWL<br>↓ na profundidade das rugas<br>↑ brilho da pele<br>↑ elasticidade | Lee, et al., 2015     |

## Discussão

A microbiota cutânea é de suma importância para a manutenção da pele saudável e funcional (BYRD et al., 2018). Dessa forma, a aplicação de estratégias que promovam o equilíbrio da microbiota a fim de restabelecer a saúde da pele ou promover a sua manutenção, são bastante promissoras. Atualmente, as indústrias de cosméticos e produtos dermatológicos têm utilizado insumos com apelo de atividade pré ou probiótico na pele. Neste trabalho, realizamos um levantamento dos principais produtos utilizados comercialmente com o propósito de atuarem como prebióticos ou probióticos, além de avaliar estudos científicos que verificaram o potencial dessas substâncias sobre a saúde da pele. Apesar de muitos estudos apresentarem resultados promissores nessa área (NOTAY M et al., 2020; NODAKE Y et al., 2015), a quantidade de estudos ainda é limitada, destacando a necessidade de pesquisas adicionais que avaliem de forma mais ampla e rigorosa a eficácia e segurança do uso de pré e probióticos na pele humana

Estudos com prebióticos avaliaram os efeitos dessas substâncias *in vitro*, a fim de verificar essa possível modulação. Entre os estudos encontrados, estes apontam para um potencial efeito prebiótico, mostrando uma redução ou não estímulo em bactérias patogênicas como *S. aureus*, por exemplo, promovendo o crescimento de bactérias potencialmente benéficas, como *S. epidermidis* (PETROV A et al., 2022; LIU-WALSH et al., 2021). Em um estudo clínico, prebióticos foram veiculados em formulações cosméticas, e demonstraram um aumento da diversidade bacteriana, o que aponta para uma possível redução da disbiose, ou um reequilíbrio entre as espécies (HONG KB et al., 2020). No entanto, os achados desses estudos são bastante preliminares, já que poucos estudos foram conduzidos e alguns deles com um número pequeno de pacientes avaliados. Ainda, poucas espécies foram avaliadas *in vitro*, e algumas espécies potencialmente patogênicas como *Streptococcus pyogenes* e *Cuticubacterium acnes*, além de espécies comensais como, do gênero *Micrococcus*, entre outras não foram avaliadas quanto ao crescimento nesses estudos.

Apesar desses estudos apontarem para um possível potencial do uso de prebióticos de uso tópico no equilíbrio da pele, faltam maiores evidências da eficácia e segurança do uso dessas substâncias na pele. A microbiota é muito complexa e diversa e possivelmente os prebióticos podem não ter uma ação direta apenas em bactérias benéficas, especialmente se a pele estiver apresentando uma condição de doença, já apresentando um aumento de

espécies patogênicas, como em doenças como acne, psoríase, dermatite atópica, entre outras. Se considerarmos o conceito inicial dos prebióticos e probióticos que levam em consideração a microbiota intestinal, há uma grande diferença na composição destes microbiomas com o microbioma cutâneo. Na microbiota intestinal há uma grande abundância de espécies sabidamente benéficas e cujo papel como probióticos já está bem documentado, como o caso do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (HILL et al., 2014). Ainda, os estudos avaliando os mecanismos de ação dos probióticos e prebióticos em relação a esse microbioma já estão bastante avançados. Entre os estudos avaliados nesta revisão, poucos aprofundaram sobre os mecanismos pelos quais prebióticos ou probióticos podem atuar no microbioma cutâneo (KONG 2011; SCHARSCHMIDT et al., 2015; SCHOCH et al., 2019).

Em relação aos benefícios diretos sobre a pele, os principais achados indicam que os pré e probióticos de uso tópico são promissores promotores de saúde e que possuem benefícios cosméticos, podendo atuar na melhora da função barreira da pele (LEVKOVICH T et al., 2012; HONG KB et al., 2020; MARZIO L et al., 1999; NODAKE Y et al., 2015), aumentando a matriz lipídica e ceramidas (NODAKE Y et al., 2015; MARZIO L et al., 1999), diminuindo a perda de água transepidermal (HONG KB et al., 2020; NODAKE Y et al., 2015), diminuindo a profundidade de rugas (HONG KB et al., 2020; NOTAY M et al., 2020; JUNG EY et al., 2017) e até eritemas e regulação do pH (KANG BS et al., 2009; HONG KB et al., 2020; NODAKE Y et al., 2015; LEVKOVICH T et al., 2012). Estes efeitos são bastante promissores e desejáveis em produtos para cuidados com a pele e antienvelhecimento, porém mais estudos clínicos são necessários a fim de avaliar com um maior número de pacientes os efeitos antienvelhecimento, na hidratação bem como na fotoproteção.

Quanto aos mecanismos, ainda se desconhece a forma como os prebióticos podem atuar no microbioma cutâneo. Baseando-se no conhecimento sobre a ação dos prebióticos na microbiota intestinal, acreditamos que estes também podem modular o crescimento de bactérias cutâneas comensais por ser fonte de energia para as bactérias preferencialmente sacarolíticas, já que a grande maioria dos prebióticos intestinais são constituídos de oligossacarídeos e carboidratos simples em geral (SLAVIN, 2013). Ainda, em relação aos efeitos sobre a pele, os prebióticos podem estar promovendo aumento da hidratação por regular o pH da pele, ou por promover a síntese de fatores naturais de hidratação, como ácido láctico, que auxilia na formação da barreira cutânea, mantendo a pele íntegra e hidratada, o

que impacta diretamente na sua estrutura e preenchimento, podendo contribuir para a diminuição de rugas, por exemplo (HONG KB et al., 2020; LIU-WALSH et al., 2021).

Como demonstrado no levantamento realizado, um grande número de prebióticos e alguns probióticos de uso tópico vem sendo utilizados no mercado de produtos dermatológicos. Alguns prebióticos já vem sendo estudados, como o extrato de aveia (LIU-WALSH et al., 2021), porém outros como trealose, alfa glucano oligossacarídeo, inulina, propanediol, isomerato de sacarídeo, são pouco ou nada relatados em estudos científicos. Em relação aos probióticos, alguns estudos mostraram benefícios do uso de *Lactobacillus* (LEE et al., 2015) e *Bifidobacterium* (ISHII et al., 2014) na saúde da pele quando administrados via oral, enquanto não foram encontrados estudos para *Micrococcus luteus* e *Streptococcus pyogenes*, seja de uso tópico ou oral. Além disso, os estudos que sugerem a administração tópica de microrganismos liofilizados e vivos não demonstram o impacto no microbioma cutâneo, como a diversidade bacteriana após a administração do produto ou até mesmo se aquele microrganismo pode se desenvolver de forma adequada, levantando questões quanto a segurança e eficácia desses produtos. O mercado cosmético vem utilizando o *claim* de prebióticos baseando-se especialmente em estudos próprios, o que é importante, porém insuficiente para mostrar as evidências da eficácia desses produtos. Frente a isso, há um amplo campo de estudos, a fim de verificar de fato o potencial, eficácia e segurança desses produtos como pré ou probióticos na pele.

A maior parte dos produtos cosméticos que utilizam de pré e probióticos, possuem o *claim* de restabelecer o equilíbrio do microbioma cutâneo, porém a literatura não corrobora com isso, por falta de estudos que analisem a composição do microbioma após o uso desses produtos. A questão da segurança, ao se usar produtos que veiculem microrganismos vivos ou liofilizados e/ou prebióticos que podem estimular o crescimento de espécies que não são exclusivamente comensais, também é algo importante. Ao pesquisar por registro dessa classe de produtos na FDA ou na comissão europeia (EMA), nenhuma informação foi encontrada.

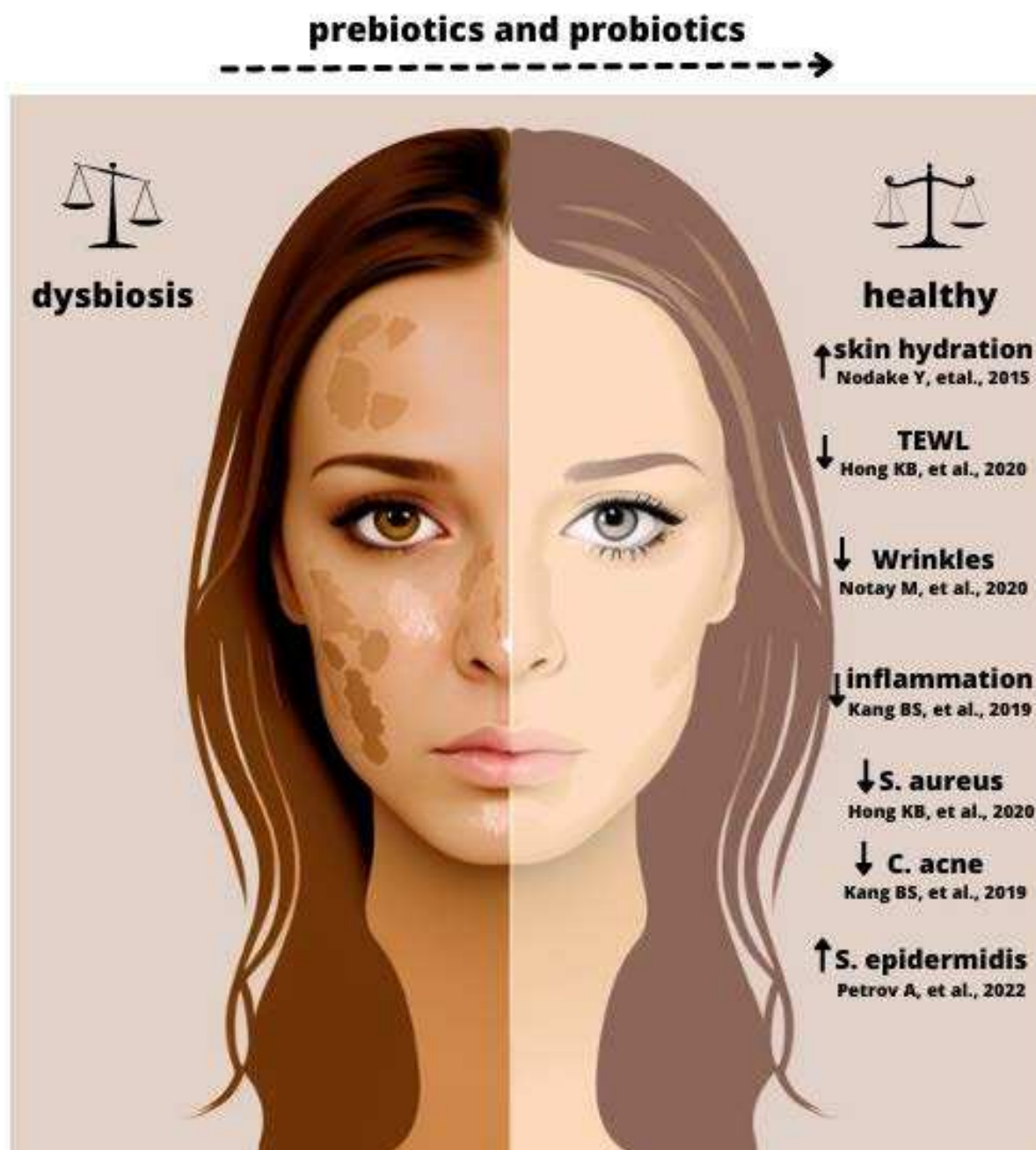
A empresa alemã my microbiome é pioneira ao fornecer um registro e certificado denominado "*microbiome friendly*" para validar produtos que não prejudicam o microbioma cutâneo e até mesmo produtos que promovem a saúde e equilíbrio do microbioma. No entanto, os critérios para essa avaliação ainda não são claros.

Apesar da crescente utilização de prebióticos e probióticos em cosméticos, a literatura ainda é limitada quanto às evidências de sua eficácia na manutenção da saúde e equilíbrio microbiano da pele. É necessário o desenvolvimento de estudos clínicos para compreender como o uso prolongado desses produtos afeta a hidratação, pH, ecogenicidade e outros parâmetros estéticos da pele, minimizando os efeitos indesejados. Esses estudos também são importantes para o desenvolvimento de métodos que comprovem a segurança e eficácia desses produtos perante órgãos reguladores

### **Conclusão**

A utilização de prebióticos e probióticos em cosméticos vem aumentando, porém, a literatura científica apresenta poucas evidências que comprovem sua eficácia. Embora haja um grande potencial desses mecanismos na indústria cosmética, necessária uma abordagem baseada em evidências para garantir a eficiência desses produtos. Estudos clínicos e in vivo são fundamentais para validar a eficácia e segurança, e entender como eles afetam o microbioma da pele de forma geral. É importante avaliar a diversidade de espécies e quantificar as mesmas após o uso dos produtos, principalmente os probióticos, que podem trazer potenciais riscos com a administração de bactérias liofilizadas e vivas. Além disso, é necessário realizar estudos para entender como o uso prolongado desses produtos pode acarretar mudanças na pele. Isso é fundamental para garantir que os consumidores tenham acesso a produtos seguros e eficazes, e para que a indústria de cosméticos possa continuar a evoluir e inovar em seus produtos. Em contrapartida, dados mostram que o uso desses mecanismos na abordagem dermatológica pode ser promissor, os principais achados estão resumidos na figura 2 - Possíveis efeitos e objetivos do uso tópico de prebióticos e probióticos em aplicações estéticas e dermatológicas.

Figura 2. Possíveis efeitos e objetivos do uso tópico de prebióticos e probióticos em aplicações estéticas e dermatológicas



Fonte: Ilustração desenvolvida por inteligência artificial - mid journey e posteriormente editada (autoria própria).

## Referências

1. ANDERSSON, A.; SCHEYNIUS, A.; RASOOL, O. Detection of Malassezia and Malassezia allergen sequences within the genus Malassezia. *Med Mycol*, v. 41, n. 6, p. 479-485, 2003. DOI: 10.1080/13693780310001615367.
2. BARNARD, E.; LI, H. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals. *The Journal Of Physiology*, v. 595, n. 2, p. 437-450, 13 abr. 2016. DOI: 10.1113/jp271638.
3. BAURECHT, H. et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*, v. 141, n. 5, p. 1668-1676.e16, maio 2018. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.019.
4. BAY, L. et al. Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *mBio*, v. 11, n. 1, e02945-19, fev. 2020. DOI: 10.1128/mBio.02945-19.
5. BINDELS, L. B. et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 12, n. 5, p. 303-310, 31 mar. 2015. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.47.
6. BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 3, p. 143-155, 15 jan. 2018. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157.
7. CHIEN, A. L. et al. Association of systemic antibiotic treatment of acne with skin microbiota characteristics. *JAMA Dermatol*, v. 155, n. 4, p. 425-434, 2019.
8. COGEN, A. L. et al. Ação antimicrobiana seletiva é fornecida por modulinas solúveis em fenol derivadas de Staphylococcus epidermidis, um residente normal da pele. *J Invest Dermatol*, v. 130, n. 1, p. 192-200, 2010. DOI: 10.1038/jid.2009.243.
9. COSING. Cosmetic ingredient database. Disponível em: <https://single-market-economy.ec.europa.eu/>. Acesso em: 30 jun. 2023.
10. DAOU, H. et al. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, v. 11, n. 1, p. 1-12, fev. 2021. DOI: 10.1007/s13555-020-00460-1.
11. DAVANI-DAVARI, D. et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, v. 8, n. 3, p. 92, 9 mar. 2019. DOI: 10.3390/foods8030092.
12. DAWSON JR, T. L. Malassezia globosa and restricta: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome

- analysis. *J Investig Dermatol Symp Proc*, v. 12, n. 2, p. 15-19, 2007. DOI: 10.1038/sj.jidsymp.5650049.
13. DE WERT, L. A. et al. The cutaneous microbiome in hospitalized patients with pressure ulcers. *Sci Rep*, v. 10, n. 1, p. 5963, 6 abr. 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-62918-8.
  14. DOMINGUEZ-BELLO, M. G. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 107, n. 26, p. 11971-11975, 2010. DOI: 10.1073/pnas.1002601107.
  15. FAHLÉN, A. et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*, v. 304, p. 15, 2012.
  16. FINDLEY, K. et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, v. 498, n. 7454, p. 367-370, 22 maio 2013. DOI: 10.1038/nature12171.
  17. FITZ-GIBBON, S. et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*, v. 133, p. 2152-2160, 2013.
  18. FYHRQUIST, N. et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun*, v. 10, p. 4703, 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-12253-y.
  19. GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal Of Nutrition*, v. 125, n. 6, p. 1401-1412, jun. 1995. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
  20. GIMBLET, C. et al. Cutaneous Leishmaniasis Induces a Transmissible Dysbiotic Skin Microbiota that Promotes Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*, v. 22, n. 1, p. 13-24.e4, 12 jul. 2017. DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.006.
  21. GLATZ, M. et al. *Malassezia* spp.-specific Immunoglobulin E Level is a Marker for Severity of Atopic Dermatitis em Adultos. *Acta Derm. Venereol*, v. 95, p. 191-196, 2015. DOI: 10.2340/00015555-1864.
  22. GOLLNICK, H.; CUNLIFFE, W.; BERSON, D.; DRENO, B.; FINLAY, A.; LEYDEN, J. J. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*, v. 49, p. S1–37, 2003.
  23. GOWD, V.; KARIM, N.; SHISHIR, M. R. I.; XIE, L.; CHEN, W. Dietary polyphenols to combat the metabolic diseases via altering gut microbiota. *Trends In Food Science & Technology*, v. 93, p. 81-93, nov. 2019.

24. GRICE, E. A.; KONG, H. H.; CONLAN, S. et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science*, v. 324, n. 5931, p. 1190-1192, 2009.
25. GRICE, E. A.; SNITKIN, E. S.; YOCKEY, L. J. et al. Longitudinal shift in diabetic wound microbiota correlates with prolonged skin defense response [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Oct 12;107(41):17851]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 107, n. 33, p. 14799-14804, 2010.
26. GUÉNICHE, A.; BENYACOU, J.; BUETLER, T.; SMOLA, H.; BLUM, S. Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur J Dermatol*, v. 16, n. 5, p. 511-517, 2006.
27. HEDRICH, C. M. Shaping the spectrum - From autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol*, v. 165, p. 21-28, 2016.
28. HILL, C.; GUARNER, F.; REID, G. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, v. 11, n. 8, p. 506-514, 2014.
29. HONG, K. B.; HONG, Y. H.; JUNG, E. Y. et al. Changes in the Diversity of Human Skin Microbiota to Cosmetic Serum Containing Prebiotics: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Pers Med*, v. 10, n. 3, p. 91, 2020.
30. HUANG, C.; YI, X.; LONGO, H. et al. Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, v. 108, p. 102391, 2020.
31. IINUMA, K.; SATO, T.; AKIMOTO, N. et al. Involvement of *Propionibacterium acnes* in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol*, v. 129, p. 2113-2119, 2009.
32. ISHII, Yuki et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* attenuates UV-induced barrier perturbation and oxidative stress in hairless mice skin. *Archives Of Dermatological Research*, [S.L.], v. 306, n. 5, p. 467-473, 11 jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-014-1441-2>.
33. GONG, J.Q. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled Trial. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):680-7.

34. JUNG, EY et al. Evaluation of Anti-Wrinkle Effects of DuOligo, Composed of Lactulose and Galactooligosaccharides. *Prev Nutr Food Sci.* 2017 Dec; 22(4):381-384. doi: 10.3746/pnf.2017.22.4.381.
35. KAMAMOTO, CSL et al. Cutaneous fungal microbiome: *Malassezia* yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. *Dermatoendocrinol.* 2017;9(1):e1361573. Published 2017 Oct 23. doi: 10.1080/19381980.2017.1361573.
36. KANG, BS et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J Microbiol.* 2009 Feb;47(1):101-9. doi: 10.1007/s12275-008-0179-y.
37. KHADKA, VD et al. The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Sep 24;11:720674. doi: 10.3389/fcimb.2021.720674.
38. KONG, HH. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22:850–859.
39. KONG, HH. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med.* 2011;17:320–328.
40. KOUTNIKOVA, Hana et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj Open*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-12, mar. 2019. BMJ. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>.
41. KWON, S et al. Changes in Lesional and Non-lesional Skin Microbiome During Treatment of Atopic Dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2019 Mar 1;99(3):284-290. doi: 10.2340/00015555-3089.
42. LANGAN, EA et al. Combined culture and metagenomic analyses reveal significant shifts in the composition of the cutaneous microbiome in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019 Dec;181(6):1254-1264. doi: 10.1111/bjd.17989.
43. LEE, DE et al. Clinical Evidence of Effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on Skin Aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Journal Of Microbiology And Biotechnology*, [S.L.], v. 25, n. 12, p. 2160-2168, 28 dez. 2015. Journal of

- Microbiology and Biotechnology. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1509.09021>.
44. LEEMING, JP et al. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol*. 1986;115(5):551-556. doi:10.1111/j.1365-2133.1986.tb05764.x.
  45. LEVKOVICH, T et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One*. 2013;8(1):e53867. doi: 10.1371/journal.pone.0053867.
  46. LEYDEN, JJ et al. Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. *Dermatologia* 1998; 196 :55-58.
  47. LI, HY et al. Plant-Based Foods and Their Bioactive Compounds on Fatty Liver Disease: effects, mechanisms, and clinical application. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, [S.L.], v. 2021, p. 1-23, 1 mar. 2021. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6621644>.
  48. LI, M et al. The potential prebiotic effect of 2-Butyloctanol on the human axillary microbiome. *International Journal Of Cosmetic Science*, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 627-635, 6 out. 2021. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/ics.12738>.
  49. LIN, Q et al. Malassezia and Staphylococcus dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis. n 2020 Mar 26. doi: 10.1007/s00449-020-02333-5.
  50. LIU-WALSH, F et al. Prebiotic Colloidal Oat Supports the Growth of Cutaneous Commensal Bacteria Including *S. epidermidis* and Enhances the Production of Lactic Acid. *Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology*, [S.L.], v. 14, p. 73-82, jan. 2021. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/ccid.s253386>.
  51. MACFARLANE, G. T; CUMMINGS, J. H. Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health?. *Bmj*, [S.L.], v. 318, n. 7189, p. 999-1003, 10 abr. 1999. BMJ. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7189.999>.
  52. MADISON, Kathi C.. Barrier Function of the Skin: ∴la raison d'être∴ of the epidermis. *Journal Of Investigative Dermatology*, [S.L.], v. 121, n. 2, p. 231-241, ago. 2003. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x>.
  53. MARZIO, Luisa di; CINQUE, Benedetta; SIMONE, Claudio de; CIFONE, M. Grazia. Effect of the Lactic Acid Bacterium *Streptococcus thermophilus* on Ceramide Levels in Human Keratinocytes In Vitro and Stratum Corneum In Vivo. *Journal Of Investigative*

- Dermatology, [S.L.], v. 113, n. 1, p. 98-106, jul. 1999. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00633.x>.
54. MAYSLICH, Constance; GRANGE, Philippe Alain; DUPIN, Nicolas. Cutibacterium acnes as an Opportunistic Pathogen: an update of its virulence-associated factors. Microorganisms, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 303, 2 fev. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9020303>.
  55. MCGINLEY, KJ et al. Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: correlation of Propionibacterium acnes populations with sebaceous secretion. J Clin Microbiol 1980;12:672–675.
  56. MY MICROBIOME. Microbiome-friendly Certification. Disponível em: [www.microbiome-friendly.com](http://www.microbiome-friendly.com). Acesso em: 30 jun. 2023.
  57. NAIK, HB et al. Skin Microbiota Perturbations Are Distinct and Disease Severity-Dependent in Hidradenitis Suppurativa. J Invest Dermatol. 2029 Apr;140(4):922-925.e3. doi: 10.1016/j.jid.2019.08.445. Epub 2019 Sep 17.
  58. NODAKE, Y et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with Staphylococcus epidermidis, an autologous skin microbe--A blinded randomized clinical trial. J Dermatol Sci. 2015 Aug;79(2):119-26. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.001. Epub 2015 May 14. PMID: 26012780.
  59. NOTAY, M et al. The use of topical Nitrosomonas eutropha for cosmetic improvement of facial wrinkles. J Cosmet Dermatol. 2020 Mar;19(3):689-693. doi: 10.1111/jocd.13060. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31257694.
  60. OLVEIRA, Gabriel; GONZÁLEZ-MOLERO, Inmaculada. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. Endocrinología y Nutrición, [S.L.], v. 63, n. 9, p. 482-494, nov. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>.
  61. PANDEY, Kavita. R.; NAIK, Suresh. R.; VAKIL, Babu. V.. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. Journal Of Food Science And Technology, [S.L.], v. 52, n. 12, p. 7577-7587, 22 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>.
  62. PELUZIO, Maria do Carmo Gouveia; MARTINEZ, J. Alfredo; MILAGRO, Fermin I.. Postbiotics: metabolitos e mecanismos envolvidos nas interações entre microbiota e

- hospedeiro. *Trends In Food Science & Technology*, [S.L.], v. 108, p. 11-26, fev. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2020.12.004>.
63. PETROV, Anja et al. Prebiotic effect of galacto-oligosaccharides on the skin microbiota and determination of their diffusion properties. *International Journal Of Cosmetic Science*, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 309-319, 13 maio 2022. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/ics.12778>.
  64. PRESCOTT, SL et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J*. 2017 Aug 22;10(1):29. doi: 10.1186/s40413-017-0160-5. PMID: 28855974; PMCID: PMC5568566.
  65. QUAN, C et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium*. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4):955-961. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.024. Epub 2019 Jun 19.
  66. ROBERFROID, M et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010 Aug;104 Suppl 2: S1-63. doi: 10.1017/S0007114510003363. PMID: 20920376.
  67. SAINT-LEGER, D et al. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. I. In vitro study of squalene oxidation. *Br J Dermatol* 1986; 114:535–542.
  68. SANFORD, James A.; GALLO, Richard L.. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Seminars In Immunology*, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 370-377, nov. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005>.
  69. SARAF, M; JHA, R. Prebiotics: Definição, tipos, fontes, mecanismos e aplicações clínicas. *Foods*, 9(3), 384. doi: 10.3390/foods9030384.
  70. SCAGLIONE, GL et al. Evaluation of cutaneous, oral and intestinal microbiota in patients affected by pemphigus and bullous pemphigoid: A pilot study. *Exp Mol Pathol*. 2020 Feb;112:104331. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104331. Epub 2019 Nov 6.
  71. SCHARSCHMIDT, TC et al. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity*. 2015;43:1011-1021.
  72. Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(5):574-580.
  73. Shu M, Wang Y, Yu J, et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus*. PLoS One. 2013;8(2):e55380. doi:10.1371/journal.pone.0055380.
74. SLAVIN, Joanne. Fiber and Prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 1417-1435, 22 abr. 2013. MDPI AG. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/nu5041417>.
  75. SÓŁKIEWICZ, Jakub; MARZEC, Aleksandra; RUSZCZYŃSKI, Marek; FELESZKO, Wojciech. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 2189, 23 Jul. 2020. MDPI AG. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082189>.
  76. Thompson KG, Rainer BM, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Kang S, Chien AL. Comparison of the skin microbiota in acne and rosacea. *Exp Dermatol*. (2020) doi: 10.1111/exd.14098.
  77. TSILINGIRI, K.; RESCIGNO, M.. Postbiotics: what else?. *Beneficial Microbes*, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 101-107, 1 Mar. 2013. Wageningen Academic Publishers. Available at: <http://dx.doi.org/10.3920/bm2012.0046>.
  78. TWO, Aimee M.; NAKATSUJI, Teruaki; KOTOL, Paul F.; ARVANITIDOU, Evangelia; DUTHUMM, Laurence; HATA, Tissa R.; GALLO, Richard L.. The Cutaneous Microbiome and Aspects of Skin Antimicrobial Defense System Resist Acute Treatment with Topical Skin Cleansers. *Journal Of Investigative. Dermatology*, [S.L.], v. 136, n. 10, p. 1950-1954, Oct. 2016. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.612
  79. UL PROSPECTOR. Source your material. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la>. Acesso em: 30 jun. 2023.
  80. VALCHEVA, Rosica; DIELEMAN, Levinus A.. Prebiotics: definition and protective mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 27-37, Feb. 2016. Elsevier BV. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.008>.
  81. Wang R, Farhat M, Na J, Li R, Wu Y. Bacterial and fungal microbiome characterization in patients with rosacea and healthy controls. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):1112-1114. doi: 10.1111/bjd.19315.
  82. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):361-72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8. Epub 2011 Aug 29. Erratum in: *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):314. PMID: 21880356.

83. Wood DLA, Lachner N, Tan JM, Tang S, Angel N, Laino A, Linedale R, Lê Cao KA, Morrison M, Frazer IH, Soyer HP, Hugenholtz P. A Natural History of Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Microbiomes. *mBio*. 2018 Oct 9;9(5). pii: e01432-18. doi: 10.1128/mBio.01432-18.
84. Xu J, Saunders CW, Hu P, et al. Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(47):18730-18735. doi: 10.1073/pnas.0706756104
85. Ying S, Zeng DN, Chi L, et al. The influence of age and gender on skin microbial communities in urban and rural human populations. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141842. Published October 28, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0141842
86. YU, Yue; CHENG, Amy S.; WANG, Lawrence; DUNNE, W. Michael; BAYLISS, Susan J.. Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, [S.L.], v. 57, n. 4, p. 596-600, Oct. 2007. Elsevier BV. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.004>.
87. ZÓŁKIEWICZ, Jakub; MARZEC, Aleksandra; RUSZCZYŃSKI, Marek; FELESZKO, Wojciech. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 2189, 23 Jul. 2020. MDPI AG. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082189>.

## **2.2 Avaliação de prebióticos para uso em produtos dermatológicos: atividade no crescimento bacteriano, proliferação e migração celular**

**Guilherme Carvalho Tavares da Silva**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Daniele Daiane Affonso**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Ana Lucia Tasca Gois Ruiz**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Gislaine Ricci Leonardi**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

**Karina Cogo Müller**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

## RESUMO

**Introdução:** O uso de prébióticos vem aumentando no mercado cosmético e dos produtos dermatológicos. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos dessas substâncias na microbiota cutânea bem como nas células da pele. **Objetivo:** O presente estudo teve como proposta avaliar *in vitro* a atividade de substâncias comercializadas como prebióticos sobre o crescimento e viabilidade bacteriana de espécies que desempenham importantes funções na pele, bem como sobre a viabilidade, proliferação e migração de queratinócitos. **Materiais e métodos:** As substâncias trealose, fruto-oligossacarídeos (FOS), inulina e um produto já comercializado como ativo cosmético, Bioecolia® (alfa-glucano oligossacarídeo) foram avaliadas em concentrações variadas de 2% a 0,004% quanto a capacidade de promover o crescimento de espécies bacterianas presentes na microbiota cutânea como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pyogenes* e de uma bactéria probiótica, *Lactiplantibacillus plantarum* em uma curva de crescimento de 24h. Além disso, foi avaliado o efeito dessas substâncias sobre a viabilidade, proliferação e migração de queratinócitos (HaCat) em cultura de células. **Resultados:** A inulina mostrou promover o crescimento de todas as espécies na concentração de 2% em meio básico em nutrientes, em contrapartida, essa mesma concentração desse prebiótico, suprimiu o crescimento de *L. plantarum* e de *S. pyogenes* em meio rico em nutrientes. O FOS promoveu o crescimento de *L. plantarum*, *M. luteus*, *S. pyogenes* em meio básico em nutrientes, o crescimento de *M. luteus* também foi estimulado na concentração de 2% em meio rico em nutrientes. A trealose semelhante a inulina, favoreceu o crescimento de todas as espécies na concentração de 2% em meio básico em nutrientes enquanto, nessa mesma concentração, suprimiu o crescimento de *L. plantarum* e *S. aureus* em meio rico em nutrientes. Alfa-glucano oligossacarídeo estimulou o crescimento na concentração de 2% de *L. plantarum*, *S. epidermidis* e *S. pyogenes* em meio básico em nutrientes e suprimiu o crescimento de *S. epidermidis* em todas as concentrações testadas e analisadas em meio rico em nutrientes. Em cultura de células de queratinócitos imortalizados HaCat nenhuma das substâncias apresentou atividade antiproliferativa e citotóxica, em adição a isso todas as substâncias mostram estimular a migração celular. A trealose e alfa-glucano oligossacarídeo ganham destaque nesse ensaio, promovendo um grande fechamento da ferida. **Conclusões:** De forma geral, as substâncias testadas não apresentaram crescimento espécie-específica, mas promoveram uma grande migração celular de queratinócitos sem alterar a viabilidade celular.

## Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha muitas funções de suma importância para a sobrevivência, como regulação da temperatura corporal, proteção contra entrada de agentes externos e regulação da hidratação evitando a saída excessiva de água. Uma pele saudável, com brilho e bem cuidada, são indicativos de boa saúde e impactam diretamente a autoestima e ao bem-estar emocional do indivíduo (NGUYEN & SOULIKA, 2019).

A pele humana é colonizada por uma variedade de microrganismos, bactérias, fungos, e vírus, inicialmente acreditava-se que a assepsia e retirada total desses era a melhor das estratégias para evitar doenças, entretanto, recentes estudos mostram que as bactérias desempenham um importante papel na manutenção de uma pele saudável e funcional (BARNARD & LI, 2017; MADISON, 2003).

Microrganismos podem ser benéficos ao hospedeiro, desempenhando funções importantes como proteger a pele da colonização por microrganismos patogênicos e/ou a instalação de infecções e orientar o sistema imune em resposta à invasão. Contudo, mesmo essas bactérias sendo essenciais para a saúde da pele, quando estão em abundância ou sofrem uma alteração de meio ambiente ou até mesmo de hospedeiro, mostram mudança de comportamento e atividade, tornando-se potencialmente maléficas a saúde (BARNARD & LI, 2017; MADISON, 2003). Nesse contexto, bactérias antes comensais, podem passar a ter um caráter patogênico, caracterizado por um quadro de desequilíbrio entre as proporções de espécies bacterianas na pele, o que caracteriza uma disbiose (IEBBA et al., 2016). Essa disbiose costuma aparecer em quadros de doenças e ser dirigida por espécies antes comensais e agora causadoras de condições como acne, eczema, dermatite atópica e psoríase (BYRD et al., 2018).

As proporções e espécies dos microrganismos presentes na pele variam de acordo com o local do corpo, por conta da umidade, concentração de sebo e hidratação. Entre as espécies majoritárias e importantes estão *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e a *Cuticubacterium acnes* (antiga *Propionibacterium acnes*) (BARNARD & LI, 2017), *Micrococcus luteus* (KLOOS & MUSSELWHITE, 1975) e *Streptococcus pyogenes*, essa por sua vez, muito presente em lesões (VALDIMARSSON et al., 1995; LEWIS et al., 2019). Essas espécies são capazes de metabolizar nutrientes que se encontram na pele, produzindo moléculas que possuem importante função fisiológica, como por exemplo, produção de peptídeos

antimicrobianos (AMPs), bacteriocinas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que são responsáveis por impedir a colonização e infecção por patógenos (FONTANA et al., 2006; BASTOS et al., 2009; COGEN et al., 2010; BARNARD & LI, 2017).

Um dos métodos mais utilizados para controle do equilíbrio ou promoção do crescimento de bactérias comensais dentro de um microbioma são os prebióticos, utilizados predominantemente em contexto intestinal. Prebióticos podem ser obtidos por síntese, através da digestão enzimática de polissacarídeos ou ser de origem natural, extraídos de plantas e alimentos como cogumelos, sementes, cereais, leite, entre outros (GEIGEROVÁ et al., 2017; MAGUIRE & MAGUIRE, 2017). Entre as substâncias mais estudadas e utilizadas encontram-se os fruto-oligossacarídeos, galacto oligossacarídeos, inulina, trealose, e amidos resistentes (CUMMINGS, 2001).

A inulina é um polissacarídeo solúvel em água e pertence à família dos frutanos, está presente em muitas plantas, como a raiz de chicória por exemplo, uma rica fonte de inulina. Esse frutano é formado por cadeias compostas de frutose com ligações  $\beta$  (1-2) frutossil-frutose com resíduo de glicose (CHARALAMPOPOULOS & RASTALL 2009; TEBERGA, 2017).

Espécies de bifidobactérias são capazes de metabolizar inulina devido a presença da enzima chamada  $\beta$ -frutofuranosidase, isso as colocam em vantagem competitiva em comparação a outras bactérias (TEBERGA, 2017).

Já os fruto-oligossacarídeos (FOS) são oligômeros de frutose compostos por 1-kestose, nistose e frutofuranosil nistose, onde o frutossil é ligado na posição  $\beta$ -2,1 da sacarose (TEBERGA, 2017).

O FOS pode ser metabolizado seletivamente por bifidobactérias e lactobacilos, o que fez com que ele pudesse ser classificado como prebiótico, além dos claros benefícios que ele traz para a saúde. O FOS pode ser encontrado em uma grande variedade de plantas, como alcachofra, aspargo, beterraba, chicória, banana, alho e mel (TEBERGA, 2017, SABATER-MOLINA et al., 2009).

Outro prebiótico muito conhecido é a trealose, esse açúcar é um dissacarídeo formado por duas unidades de glicose unidas por uma ligação  $\alpha$  (1-1), pode ser encontrada em animais, plantas e até microrganismos e é um material muito utilizado em cosméticos, alimentos e produtos farmacêuticos devido suas propriedades químicas e físicas (WU et al., 2020).

Recentemente, produtos cosméticos com o *claim* de equilíbrio da microbiota cutânea e que contêm prebióticos, têm utilizado, aparentemente, a trealose como ingrediente ativo.

A Solabia, indústria farmacêutica brasileira, também desenvolveu uma abordagem prebiótica para auxiliar a manutenção do microbioma saudável da pele através do composto intitulado por eles de Bioecolia®. Esse composto é um alfa-glucano oligossacarídeo, que são unidades de glicose unidas por ligações específicas ( $\alpha$  1-2) e ( $\alpha$  1-6), essa ligação específica faz com que esse açúcar seja metabolizado de forma mais rápida se comparado com a glicose. Os estudos *in-vitro* consistiram em crescimento bacteriano em seus meios de referência contendo 0,5% adicional de Bioecolia® e como controle 0,5% de glicose e a análise quantitativa foi feita após 48 horas de crescimento. Os resultados obtidos pela empresa mostraram que Bioecolia® é fonte de carbono para todas as bactérias, porém, as espécies oportunistas não possuem uma metabolização significativa do açúcar em comparação com a flora comensal, que assimila melhor e mais rápido esse açúcar como fonte de carbono.

É crescente o uso de prebióticos em formulações tópicas para pele. Há um grande apelo para o uso dessas substâncias a fim de promover um reequilíbrio do microbioma cutâneo. No entanto, são escassos os estudos científicos avaliando o efeito desses ingredientes no crescimento sobre as principais bactérias que compõem a microbiota da pele. Dessa forma, o presente estudo propôs avaliar o efeito de prebióticos existentes no mercado e já suportados pela literatura para o uso gastrointestinal, inulina, FOS, trealose e alfa-glucano oligossacarídeo.

## Material e métodos

### ***Substâncias utilizadas e Grupos Experimentais - crescimento bacteriano***

Foram utilizadas para a avaliação dos possíveis efeitos prebióticos, as seguintes substâncias: Alfa-glucano oligossacarídeo (grupo Solabia, Maringá, Brasil), trealose (Neovita, São Paulo brasil), inulina (Fagron, Roterdao, Holanda) e Fruto-oligossacarídeos (Florien, Piracicaba, Brasil). As soluções das substâncias foram feitas utilizando os próprios meios de cultura estéreis como solvente. Os grupos experimentais testados foram:

- Grupos experimental prebiótico: meio de cultura, prebiótico mais bactéria;
- Grupo controle prebiótico: meio de cultura mais prebiótico (sem bactéria);
- Grupo controle positivo: meio de cultura mais bactéria
- Grupo controle contaminação: meio de cultura

### ***Amostra bacteriana e condições de cultivo***

Nesse estudo, foram utilizadas as espécies bacterianas: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 00197, *Micrococcus luteus* ATCC 14452, *Streptococcus pyogenes* ATCC 8668 e *Lactiplantibacillus plantarum* ATCC8014. As bactérias foram rotineiramente cultivadas em meio de cultura caldo TSB (Tryptic Soy broth - Kasvi) ou em TSA (Tryptic Soy agar- Kasvi) para *S. aureus*, *S. epidermidis* e *M. luteus*, em BHI, caldo e ágar (Brain Heart Infusion - Agar Infusão Cérebro e Coração - Kasvi) para *S. pyogenes* e MRS, caldo e ágar (man, rogosa e sharpe - Kasvi) para *L. plantarum*. O crescimento foi conduzido sob condições aeróbicas para *S. aureus*, *S. epidermidis* e *M. luteus* a 37°C, 37°C e 30°C, respectivamente, e 5% CO<sub>2</sub> à 37°C para *L. plantarum* e *S. pyogenes*.

As culturas congeladas em meio TSB com 20% glicerol a -80°C, foram reativadas nos meios e condições de cultura especificados anteriormente. O crescimento bacteriano foi avaliado em duas condições diferentes: em meio básico em nutrientes, MHI (Caldo Mueller Hinton - Kasvi), para todas as espécies testadas e em meio rico em nutrientes caldo TSB, para *S. aureus*, *S. epidermidis* e *M. luteus*; caldo MRS para *L. plantarum* e caldo BHI para *S. pyogenes*, relatados anteriormente e descritos no quadro 1 - composição dos meios de cultura.

Quadro 1. Composição dos meios de cultura utilizados.

| Meio de cultura           | Composição em g/L                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MEIO BÁSICO EM NUTRIENTES |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>MHI</b>                | Hidrolisado ácido de caseína 17,0g<br>Extrato de carne bovino 2,0g<br><b><u>Amido de milho 1,5g</u></b>                                                                                                                         |
| MEIOS RICOS EM NUTRIENTES |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>BHI</b>                | Cérebro de boi, infusão de 200 g- 7,7g<br>Coração de boi, infusão a partir de 250g - 9,8g<br>Proteose Peptona 10g<br><b><u>Dextrose 2g</u></b><br>Cloreto de Sódio 5g<br>Fosfato dissódico 2,5g                                 |
| <b>MRS</b>                | Peptona Especial – 10,0<br>Extrato de Carne – 10,0<br>Extrato de Levedura – 5,0<br><b><u>Glicose – 20,0</u></b><br>Citrato Triamônico – 2,0<br>Acetato de Sódio – 5,0<br>Sulfato de Magnésio – 0,2<br>Fosfato Dipotássico – 2,0 |
| <b>TSB</b>                | Digestão pancreática de caseína 17g<br>Digestão papaínico de soja 3,0g<br><b><u>Dextrose 2,5g</u></b><br>Cloreto de sódio 5,0g<br>Fosfato dipotássico 2,5g                                                                      |

MHI: Mueller Hinton; BHI: Brain Heart Infusion - Agar Infusão Cérebro e Coração; MRS: man, rogosa e sharpe; TSB: Tryptic Soy broth

### ***Prova de sensibilidade dos microrganismos por diluição em caldo***

Para avaliar o possível efeito prebiótico das substâncias sobre essas espécies bacterianas, foi realizado um ensaio de sensibilidade a fim de avaliar o crescimento dos microrganismos. O método utilizado foi realizado segundo a descrição do ensaio de concentração inibitória mínima, com modificações (CLSI, 2012).

Todos os ensaios foram feitos em quintuplicatas, em pelo menos dois experimentos distintos e independentes. Os grupos testados foram os mencionados no item anterior (3.2). Os testes foram feitos em placas de poliestireno de 96 poços fundo chato (Kasvi).

Grupo experimental prebiótico: 100 µL de meio de cultura (adequado à espécie e sendo rico ou básico em nutrientes) + 100 µL solução do prebiótico a ser testado e na concentração correta para diluição inicial ser igual a 2% (diluição seriada) + 100 µL de suspensão bacteriana.

Grupo controle prebiótico: 200 µL de meio de cultura + 100 µL solução do prebiótico.

Grupo controle positivo: 200 µL de meio de cultura + 100 µL de suspensão bacteriana.

Grupo controle contaminação: 300 µL de meio de cultura

Para a preparação do inóculo bacteriano, culturas bacterianas foram crescidas em meio ágar específico para cada espécie por 18 – 24 h. Colônias isoladas foram suspensas em meio caldo específico para cada espécie e ajustadas para uma absorbância de 0,1 (660 nm). Cem microlitros de inóculo foram adicionados a 9,9 mL de meio de cultura. Dessa suspensão, 100 µL foram adicionados aos grupos experimentais, ficando com uma concentração final de  $5 \times 10^5$  UFC/mL.

As placas foram submetidas às condições de incubação adequadas para cada espécie por 24 h. Nos tempos 2, 4, 6, 8, 16 e 24 horas foram feitas leituras em espectrofotômetro de microplacas (agitação de 10 segundos anterior à medida e leituras de absorbância em comprimento de onda de 660nm).

### ***Preparação das amostras - cultura de células***

Para o ensaio de viabilidade celular e scratch foram utilizadas queratinócitos imortalizados HaCat, as células foram cultivadas em incubadora umidificada com 5% de CO<sub>2</sub> e 37° C em meio de cultivo [meio RPMI 1640 (Nutricell, Campinas, Brasil) com vermelho fenol suplementado com 5% SFB (Vitrocell, Campinas, Brasil) e as células utilizadas se encontravam entre a 4-12 passagem.

Alíquotas de alfa-glucano oligossacarídeo, trealose, inulina e FOS foram inicialmente diluídas (1:10 p/v) em DMSO antes da diluição seriada em meio de cultivo. Para o experimento de viabilidade celular, as amostras foram diluídas no meio de cultivo (meio RPMI 1640 com vermelho fenol suplementado com 5% SFB) para obtenção das concentrações finais de 0,15 a 150 µg/mL. No experimento de migração celular (scratch assay), as amostras foram diluídas em meio RPMI 1640 com vermelho fenol suplementado com 0,2% SFB para obtenção da concentração final de 1000 µg/mL.

### ***Avaliação de viabilidade celular***

Para execução do experimento, as células HaCaT dispostas em placas de 96 compartimentos (100 µL/mL, 3 x 10<sup>4</sup> cel/mL) foram expostas à quatro concentrações de cada amostra e incubadas por 48 h. A concentração final de DMSO ( $\leq 0,25\%$ ) não interferiu na proliferação das células. Ao final de 48 h de incubação, as células foram fixadas com TCA (ácido tricloroacético 50%, 50 µL/compartimento) e, após etapas de lavagem e secagem, coradas com sulforrodamina B (SRB 0,4% p/v em ácido acético 1%, 20 min, 50 µL/compartimento). O corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado com Trizma Base (10 mM, pH 10,5) e a leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada em 540 nm em leitor de microplacas.

Com os valores médios de absorbância para cada concentração da amostra, a viabilidade celular, expressa em porcentagem, foi calculada considerando-se a leitura das células não tratadas como representativas de 100% de viabilidade celular. Foi gerado gráfico de viabilidade celular (%) em função da concentração (µg/mL) da amostra testada. Caso a amostra promovesse redução de mais de 50% da viabilidade celular, seria possível calcular a concentração efetiva denominada IC<sub>50</sub>, através de regressão não linear, tipo sigmoidal, utilizando-se software Origin, versão 8.0 (Braga et al. 2022).

### ***Avaliação de migração celular - Scratch assay***

Tendo como base o protocolo descrito por Liang et al. (2007), com pequenas modificações, alíquotas de alfa-glucano oligossacarídeo, trealose, inulina e FOS foram avaliadas no protocolo de migração celular.

Após preparo da suspensão ( $2 \times 10^5$  cel/mL, em meio completo), os queratinócitos HaCaT foram distribuídos em uma placa de 24 compartimentos (1 mL/compartimento) e incubados por 24h. Ao final desse período, o meio completo foi substituído por meio RPMI 1640 suplementado com 0,2% SFB e as células foram incubadas por mais 24 h. Em seguida, foi realizada uma ferida longitudinal, com auxílio de ponteira estéril de 200  $\mu$ l (1 ponteira a cada dois compartimentos), no tapete de células em cada compartimento. Após cuidadosa remoção do meio, as células foram tratadas com alfa-glucano oligossacarídeo, trealose, inulina e FOS, na concentração de 1000  $\mu$ g/mL (2 mL/compartimento, em duplicata) em meio RPMI 1640 suplementado com 0,2% SFB. Os controles positivo e negativo foram, respectivamente, células mantidas em meio RPMI 1640 suplementado com 5% e 0,2% SFB. Cada placa foi então mantida em microscópio invertido LSM780 (INFABIC/UNICAMP), no modo *timelapse* com controle de temperatura e CO<sub>2</sub>, durante 24 h com aquisição periódica de imagem (três imagens por compartimento por hora) para acompanhamento da migração celular. As imagens foram então analisadas com auxílio do software ImageJ® e o tamanho da área ferida foi medido nos tempos 0, 9, 12, 18 e 24 h. A redução da ferida (WR, %) foi calculada por  $WR = (100 \times T_x \text{ area} / T_0 \text{ area}) - 100$ , onde  $T_x$  = área da ferida em um determinado tempo após aplicação da amostra e  $T_0$  = área da ferida no tempo 0. Ao final das vinte e quatro horas de avaliação por microscopia, as células foram fixadas com TCA 50% (500  $\mu$ l/compartimento) e submetidas à coloração com SRB. Os resultados foram expressos como viabilidade celular (%) em função da concentração.

### **Análise estatística**

Os dados do crescimento bacteriano foram avaliados quanto a presença de outliers em todos os grupos, quintuplicata e controles, e quanto a distribuição, pelo teste de Shapiro-Wilks. Os dados apresentaram distribuição normal e foram então submetidos a uma análise de ANOVA dois critérios seguido de teste de Tukey. O programa utilizado foi o GraphPad 8.0 (GraphPad Prism Software, San Diego, CA, USA) e o nível de significância considerado foi de 5% ( $P < 0,05$ ).

Para a cultura de células, os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. A significância das diferenças observadas no teste de migração celular foi avaliada por análise de variância ANOVA, one-way ou two-way seguida de testes de Tukey ou Bonferroni, respectivamente, dependendo dos parâmetros em análise. O programa utilizado foi o GraphPad 8.0 (GraphPad Prism Software, San Diego, CA, USA).

## **Resultados**

### ***Influência dos prebióticos no crescimento bacteriano***

As concentrações utilizadas para análise estatística foram as concentrações de 2%, 0,5%, 0,125%, 0,03% e 0,008%. A concentração inicial utilizada foi baseada em estudos anteriores como o de Sánchez-Zapata, et al. (2011), que teve por objetivo comparar o potencial prebiótico do leite de noz com os principais prebióticos já conhecidos como inulina e FOS e de Teberga (2017), onde avaliou o efeito de diferentes prebióticos sobre o desenvolvimento de cepas de *Lactobacillus sp.*

De forma geral, a concentração de 2% de todos os prebióticos foi a que promoveu maior interferência no crescimento bacteriano, tanto no meio mais rico em nutrientes e propício ao crescimento dos microrganismos, assim como no meio básico em nutrientes. No entanto, outras concentrações também promoveram alteração do crescimento. Na Tabela 2, encontram-se os resultados das concentrações que promovem aumento ou redução do crescimento bacteriano, de forma estatisticamente significativa, em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ , ANOVA 2 critérios - Tukey). Ainda, nas figuras 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12 encontram-se as curvas de crescimento para cada bactéria, considerando os diferentes prebióticos testados.

Apesar da concentração de 2%, na maioria das situações promover estímulo do crescimento, observou-se que todos os prebióticos nessa mesma concentração em meio rico em nutrientes suprimiu o crescimento de pelo menos uma espécie de bactéria. Por exemplo, a inulina reduziu o crescimento de *L. plantarum* e *S. pyogenes*, enquanto a trealose promoveu redução de *L. plantarum* ( $p > 0,05$ , ANOVA 2 critérios - Tukey).

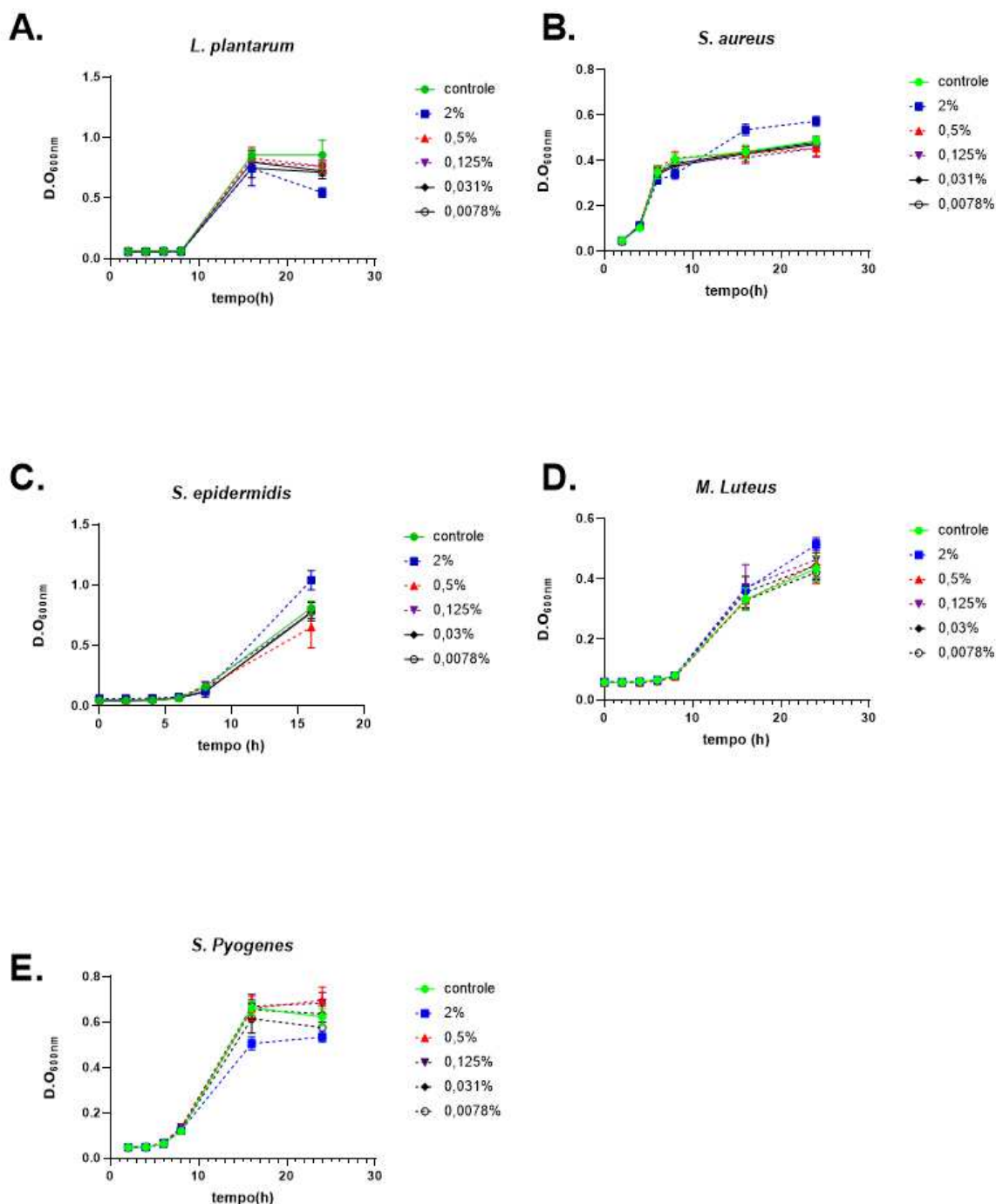
Já em meio básico em nutrientes, a mesma concentração de 2% de todos os prebióticos mostrou estimular o crescimento da maior parte dos microrganismos. A concentração de 0,5% de alguns prebióticos também promoveu estímulo em algumas espécies, como por exemplo, inulina estimulando *S. epidermidis* e *M. luteus*, FOS estimulando *S. pyogenes*, trealose e alfa-glucano oligossacarídeo estimulando o crescimento de *L. plantarum*.

**Tabela 1.** Influência dos prebióticos inulina, FOS, trealose, e alfa-glucano oligossacarídeo sobre o crescimento de bactérias da microbiota dérmica, em meio rico ou básico em nutrientes.

| <i>Microorganismos</i> | <i>Prebióticos</i> |                |           |               |           |               |                              |                |
|------------------------|--------------------|----------------|-----------|---------------|-----------|---------------|------------------------------|----------------|
|                        | Inulina            |                | FOS       |               | Trealose  |               | Alfa-glucano oligossacarídeo |                |
|                        | Meio rico          | Meio básico    | Meio rico | Meio básico   | Meio rico | Meio básico   | Meio rico                    | Meio básico    |
| <i>L. plantarum</i>    | ↓ [2%]             | ↑ [2%]         | ↔         | ↑ [2%]        | ↓ [2%]    | ↑ [2%];[0,5%] | ↔                            | ↑ [2%];[0,5%]  |
| <i>S. aureus</i>       | ↑ [2%]             | ↑ [2%]         | ↓ [0,5%]  | ↔             | ↓ [Todas] | ↑ [2%]        | ↔                            | ↔              |
| <i>S. epidermidis</i>  | ↑ [2%]             | ↑ [2%]; [0,5%] | ↔         | ↔             | ↔         | ↑ [2%]        | ↓ [Todas]                    | ↑ [Todas]      |
| <i>M. luteus</i>       | ↔                  | ↑ [2%]; [0,5%] | ↑ [2%]    | ↑ [2%]        | ↔         | ↑ [2%];[0,5%] | ↔                            | ↔              |
| <i>S. pyogenes</i>     | ↓ [2%]             | ↑ [2%]         | ↔         | ↑ [2%];[0,5%] | ↑ [0,5%]  | ↑ [2%]        | ↑ [2%]                       | ↑ [2%]; [0,5%] |

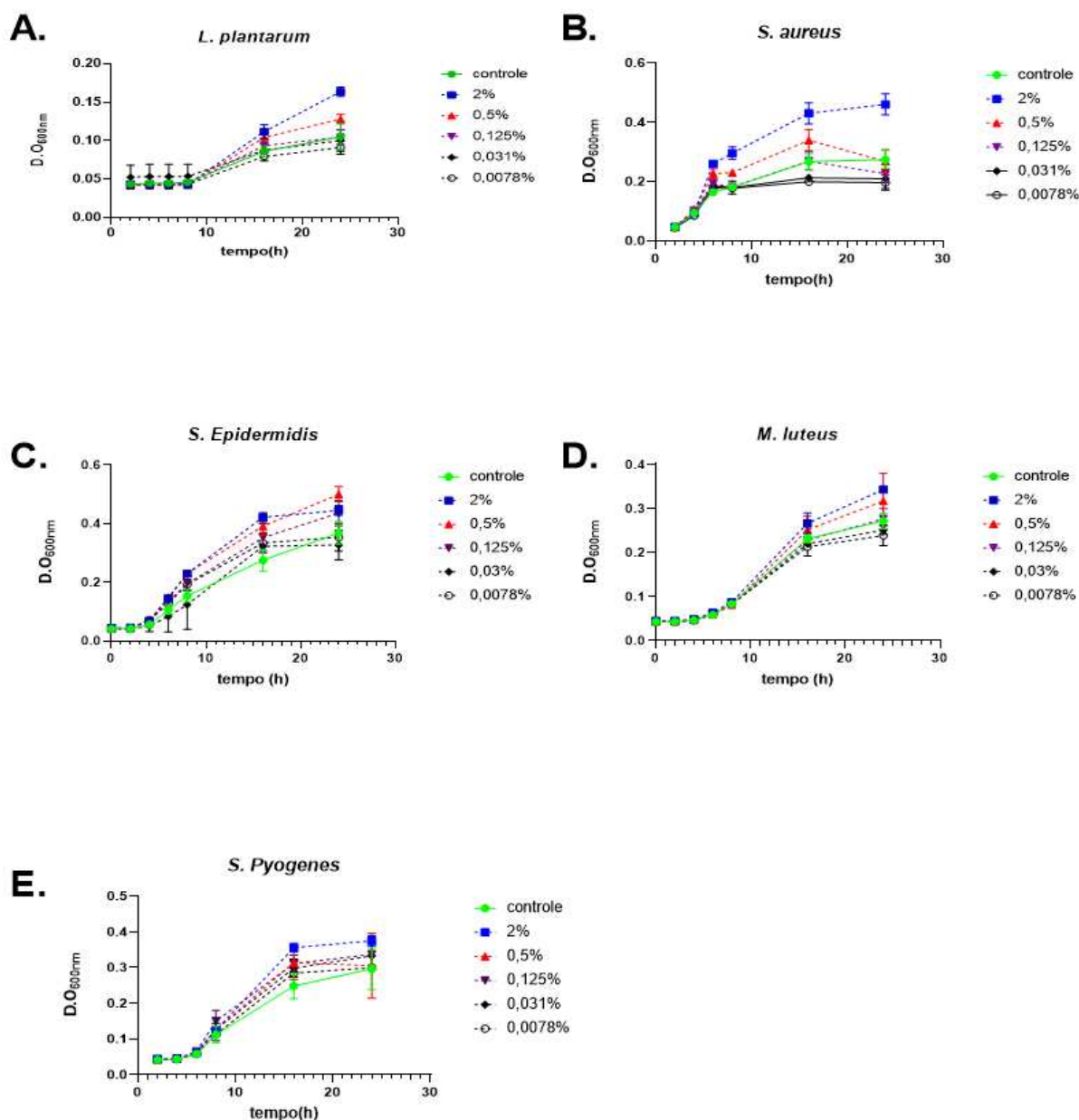
Microorganismos: *S. aureus* = *Staphylococcus aureus* ATCC 29213; *S. epidermidis* = *Staphylococcus epidermidis* ATCC 00197; *M. luteus* = *Micrococcus luteus* ATCC 14453; *S. pyogenes* = *Streptococcus pyogenes* ATCC 8668; *L. plantarum* = *Lactobacillus plantarum* 8014. Crescimento bacteriano: ↑ = promoção de crescimento; ↓ = inibição de crescimento; ↔ = crescimento inalterado. Entre colchetes: concentrações que alteraram o crescimento de forma significativa em relação ao controle ( $p < 0,05$ ; ANOVA two way, seguido de teste de Tukey) Meio rico: TSB (*S. aureus*, *S. epidermidis* e *M. luteus*); BHI (*S. pyogenes*), MRS (*L. plantarum*). Meio básico: MHI (todas as espécies)

### Inulina + meios ricos em nutrientes



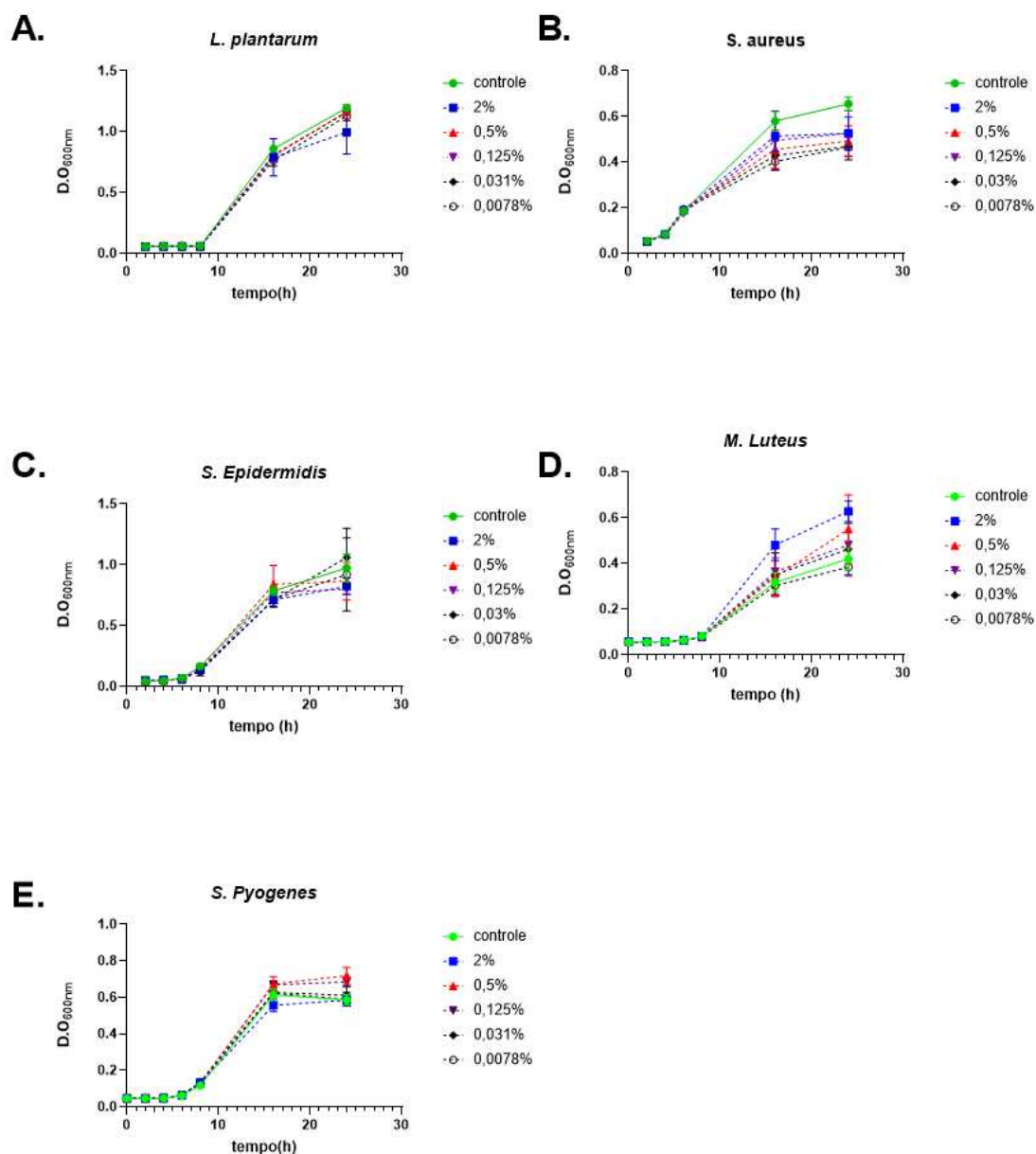
**Figura 1. Curva de crescimento dos microrganismos em meio de cultura rico em nutrientes com a adição de inulina.** A. a concentração de 2% de inulina apresenta restringir de alguma forma o crescimento do *L. plantarum* em comparação ao controle. B. O crescimento de *S. Aureus* apresentou maior D.O<sub>600</sub> com 2% de inulina se comparado ao controle, enquanto as outras concentrações não apresentaram diferença estatísticas se comparadas ao controle. C. Embora no gráfico, no tempo de 24 horas, a curva de 2% pareça se destacar, não foi observada diferença significativa entre as medidas de D.O<sub>600</sub> da curva de 2% de inulina e do controle. D. *M. luteus* apresentou um crescimento maior que o controle com a adição de 2% de inulina. E. Resultados não demonstraram diferença no crescimento do microrganismo.

## Inulina + meio básico em nutrientes



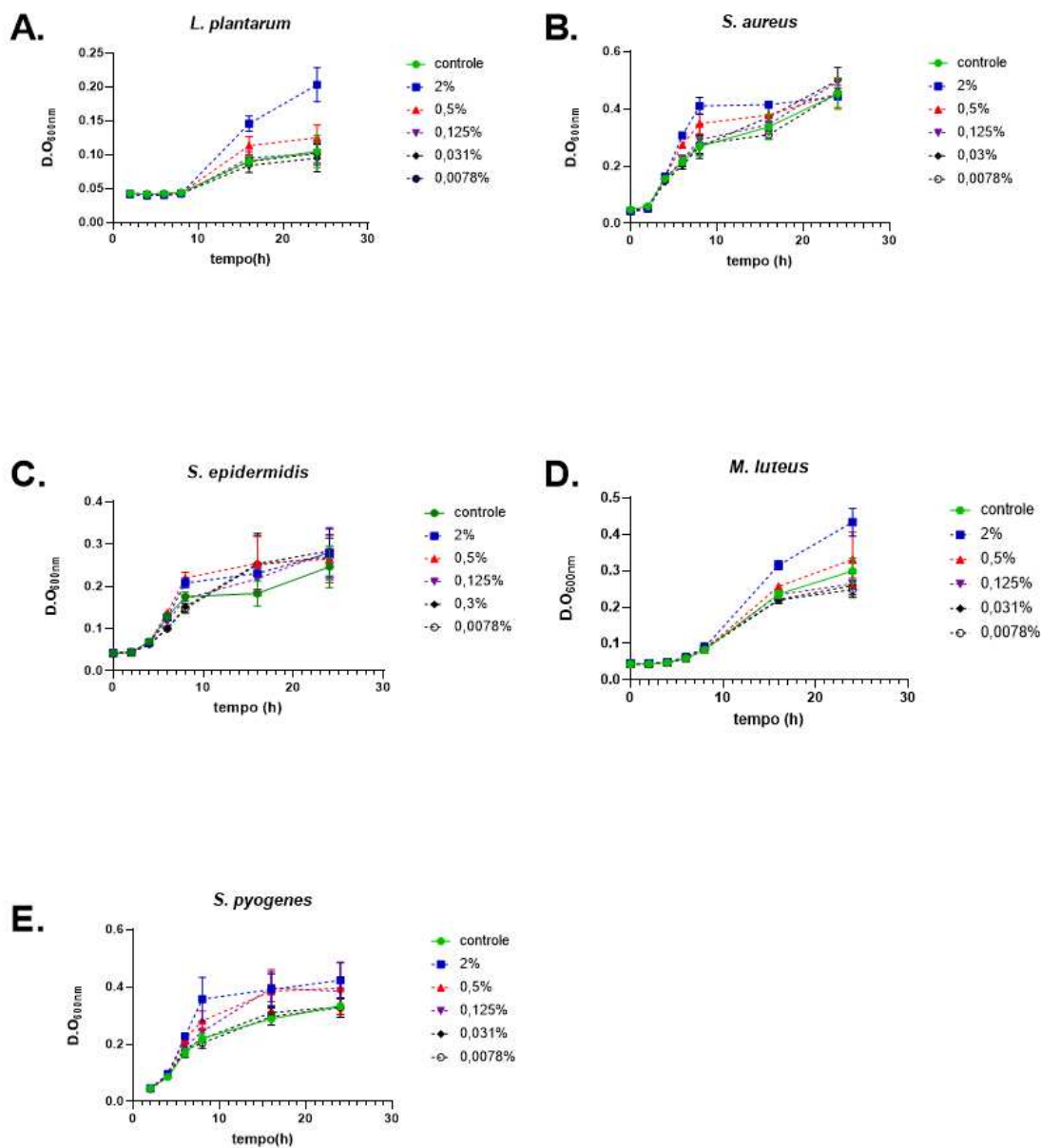
**Figura 2. Curva de crescimento dos microrganismos em meio de cultura básico em nutrientes com a adição de inulina.** A. No meio de cultura básico em nutrientes, *L. plantarum* apresentou melhora no crescimento se comparado ao controle com a adição de 2% de inulina. B. Se comparado ao controle, as curvas com as adições de 2% e 0,5% de inulina, apresentam maior crescimento, o crescimento se destaca na 6ª hora e prossegue até a 24ª hora, embora haja queda na curva 0,5%, a análise estatística confirma a diferença de crescimento. C. Com exceção da concentração 0,0078%, *S. epidermidis* apresentou ter um crescimento maior que o controle em todas as outras concentrações. D. *M. luteus* apresentou maior crescimento se comparado ao controle com a adição de 2% e 0,5% de inulina. E. A concentração de 2% de inulina apresentou maior crescimento se comparada ao crescimento do controle.

## FOS + meios ricos em nutrientes



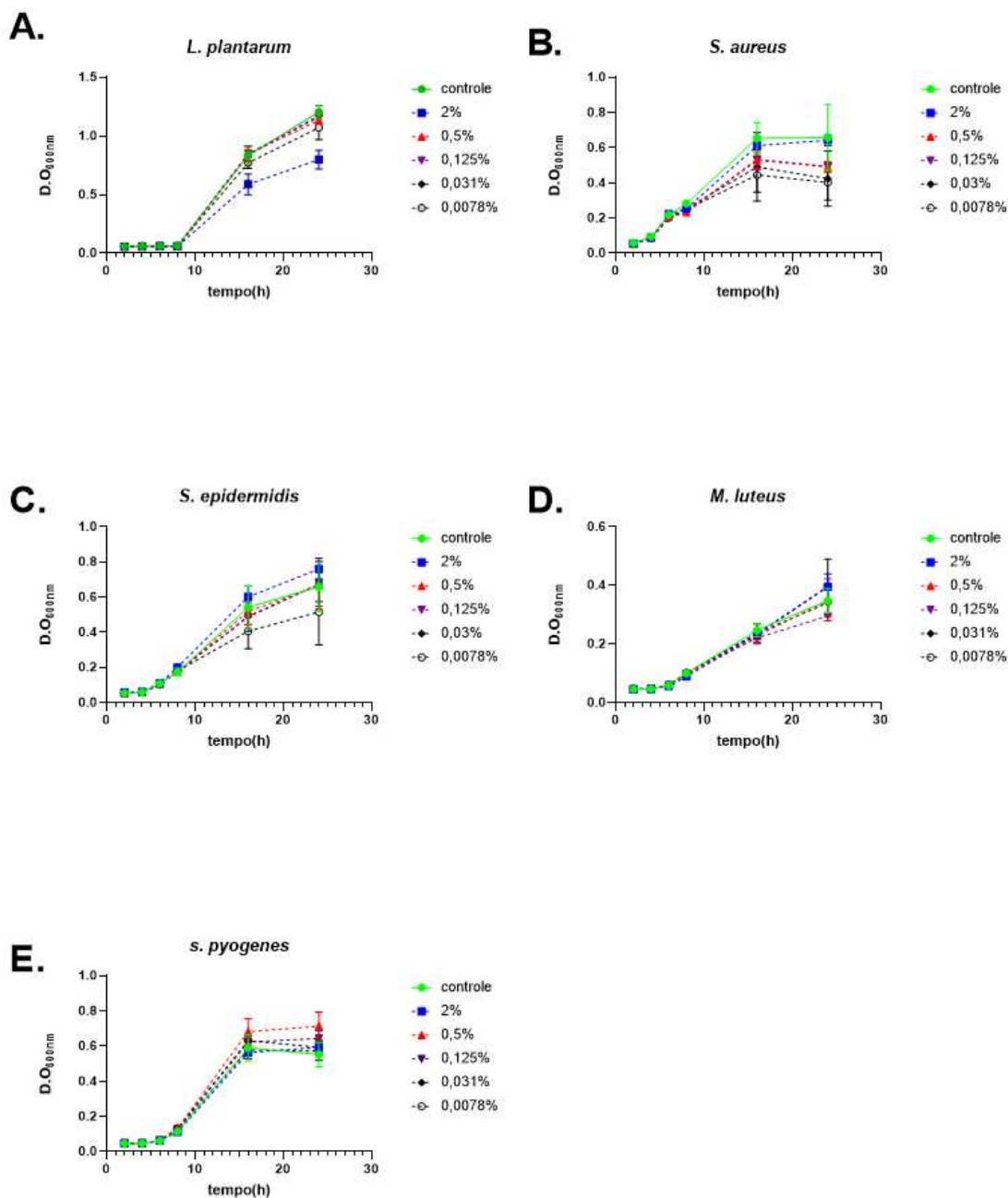
**Figura 3. Curva de crescimento dos microrganismos em meio de cultura rico em nutrientes com a adição de FOS. A.** Embora a análise visual indique que o crescimento com adição de 2% de FOS tenha sido o menor, estatisticamente não houve diferença significativa. **B.** Não houve diferença estatística. **C.** *S. epidermidis* não apresentou diferença no crescimento com a adição de FOS. **D.** *M. luteus* apresentou ter o crescimento favorecido com a adição de 2% de FOS em meio rico em nutrientes. **E.** As concentrações de 0,5% e 0,125% de FOS apresentaram promover o crescimento maior de *S. pyogenes* em meio rico em nutrientes, se comparado ao controle.

### FOS + meio básico em nutrientes



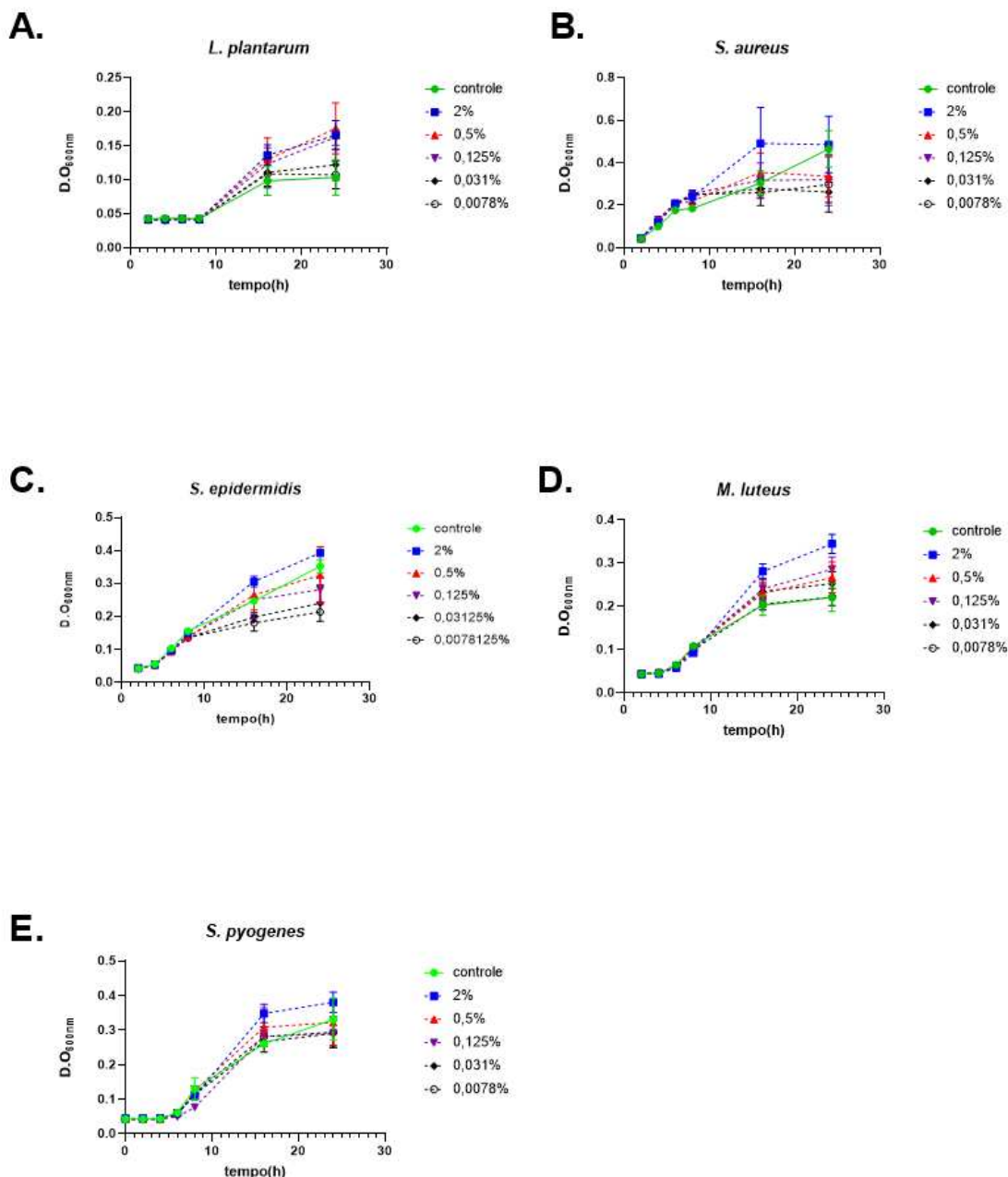
**Figura 4. Curva de crescimento dos microrganismos em meio de cultura básico em nutrientes com a adição de FOS.** A. A adição de 2% de FOS mostrou favorecer o crescimento do *L. plantarum* em meio básico em nutrientes. B. *S. aureus* não apresentou diferença no crescimento na presença de nenhuma concentração do prebiótico. C. *S. epidermidis* não apresentou diferença no crescimento na presença de nenhuma concentração do prebiótico. D. *M. luteus* apresentou ter o crescimento favorecido na adição de 2% e de 0,5% de FOS em comparação ao controle. E. *S. pyogenes* apresentou ter seu crescimento favorecido em relação ao controle com a adição de 2%, 0,5% e 0,125% de FOS.

## Trealose + meios ricos em nutrientes



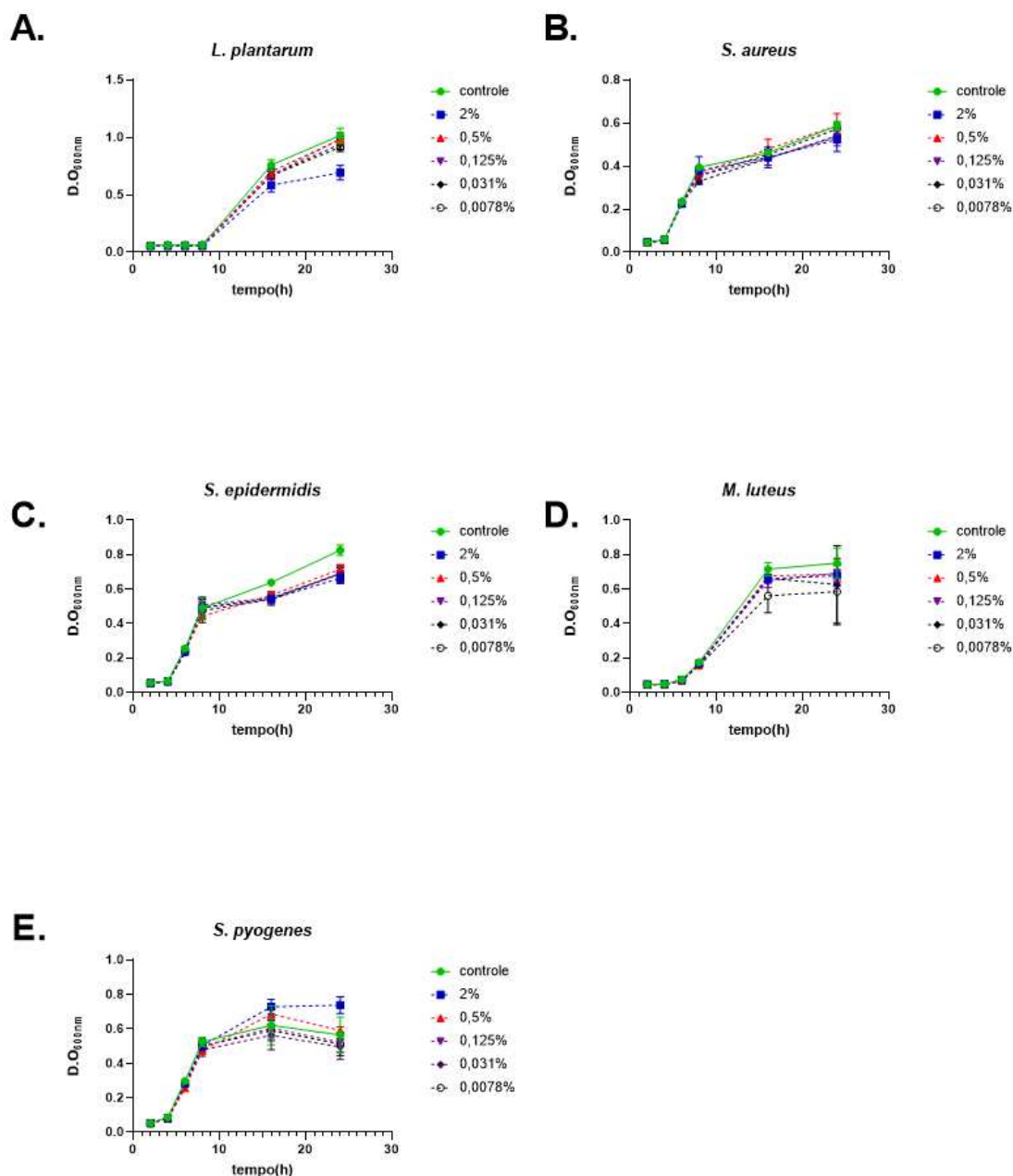
**Figura 5. Curva de crescimento dos microrganismos em meio de cultura rico em nutrientes com a adição de trealose.** A. a concentração de 2% de trealose apresenta restringir de alguma forma o crescimento do *L. plantarum*. B. A adição de trealose parece ter inibido o crescimento de *S. aureus*, com exceção da concentração 2%. C. *S. epidermidis* não apresentou diferença no seu crescimento com a adição de trealose. D. *M. luteus* também não apresentou diferença em seu crescimento. E. Com a adição de 0,5% e 0,125% de trealose, *S. pyogenes* apresentou ter maior crescimento se comparado ao controle.

### Trealose + Meio básico em nutrientes



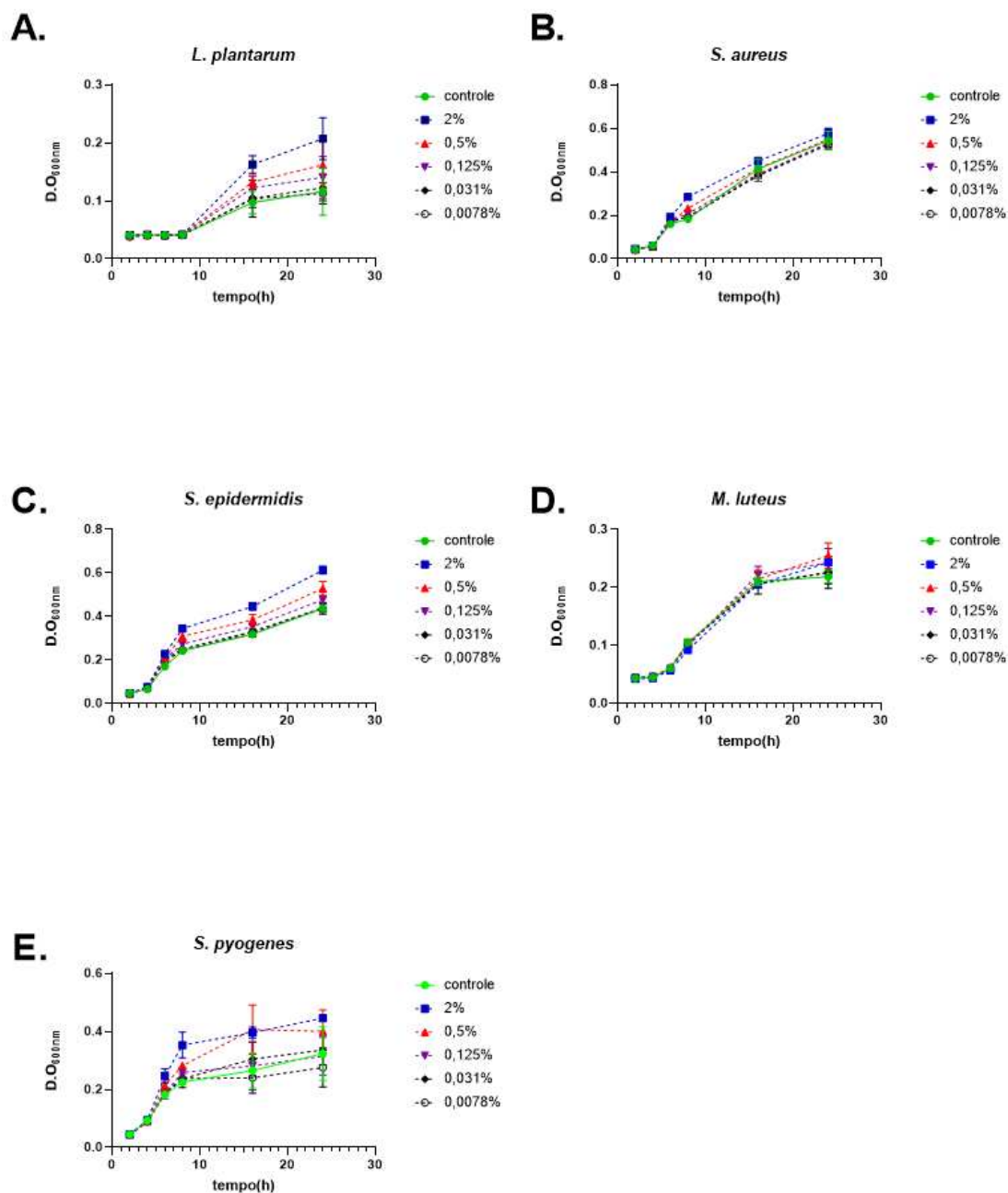
**Figura 6. Curva de crescimento dos microrganismos em meio de cultura básico em nutrientes com a adição de trealose.** A. As adições de 2%, 0,5% e 0,125% de trealose ao meio básico em nutrientes, estimulou o crescimento de *L. Plantarum* em comparação ao controle. B. A adição de 2% de trealose, estimulou o crescimento de *S. aureus*. C. *S. epidermidis* apresentou ter um maior crescimento se comparado ao controle com a adição de 2% de trealose. D. 2%, 0,5% e 0,125% de trealose ao meio básico em nutrientes, estimulou o crescimento de *M. luteus* em comparação ao controle. E. A adição de 2% de trealose em meio básico em nutrientes mostrou favorecer o crescimento de *S. pyogenes* se comparado ao crescimento do controle.

### Alfa-glucano oligossacarídeo + meios ricos em nutrientes



**Figura 7. Curva de crescimento dos microrganismos em meio de cultura rico em nutrientes com a adição de alfa-glucano oligossacarídeo.** A. A adição de alfa-glucano oligossacarídeo, na concentração de 2%, demonstrou diminuir o crescimento de *L. plantarum* em meio rico em nutrientes. B. *S. aureus* não mostrou diferença em seu crescimento. C. A adição de alfa-glucano oligossacarídeo, em todas as concentrações testadas, inibiu o crescimento de *S. epidermidis*. D. A adição de 0,0078% de do prebiótico apresentou diminuir o crescimento de *M. luteus*. E. A adição de 2% ao meio rico em nutrientes, mostrou promover o crescimento de *S. pyogenes*.

### Alfa-glucano oligossacarídeo + meio básico em nutrientes

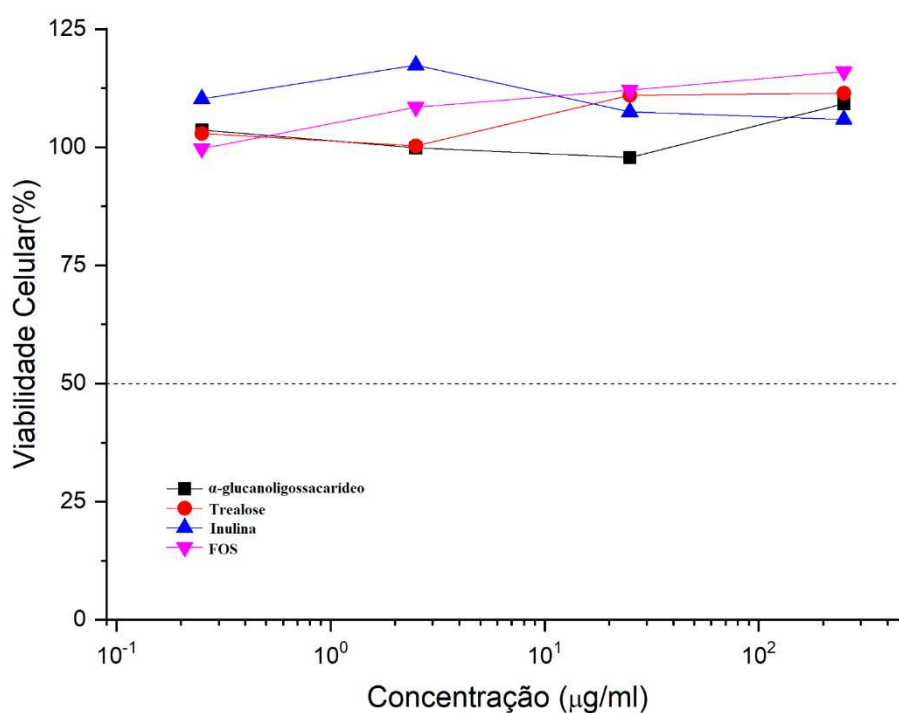


**Figura 8. Curva de crescimento dos microrganismos em meio de cultura básico em nutrientes com a adição e diluição de alfa-glucano oligossacarídeo.** A. a adição de alfa-glucano oligossacarídeo nas concentrações de 2% e de 0,5% apresentou favorecer o crescimento de *L. Plantarum*. B. Não apresentou diferença no crescimento. C. A adição de alfa-glucano oligossacarídeo nas concentrações de 2%, 0,5%, 0,125% e 0,03% mostrou promover o crescimento de *S. Epidermidis*. D. A adição do prebiótico na cultura de *M. luteus* não demonstrou diferença no crescimento do microrganismo. E. as concentrações de 2% e de 0,5% apresentaram favorecer o crescimento de *S. Pyogenes*.

### ***Avaliação de viabilidade celular***

A viabilidade de queratinócitos humanos imortalizados HaCaT em função da concentração dos prebióticos alfa-glucano oligossacarídeo, trealose, inulina e FOS foi verificada.

Segundo a norma ISO, resultados de viabilidade celular acima de 70% são considerados como indicativo de amostras não citotóxicas (ISO 10993-5, 2009). Seguindo esse critério, os prebióticos em estudo não afetaram a viabilidade dos queratinócitos até a maior concentração testada (150  $\mu\text{g/mL}$ ).



**Figura. 9** Viabilidade dos queratinócitos após exposição aos prebióticos nas concentrações: 0,15; 1,5, 15 e 150  $\mu\text{g/mL}$ ; tempo de exposição: 48h.

### ***Viabilidade celular e Ensaio de migração celular (scratch assay)***

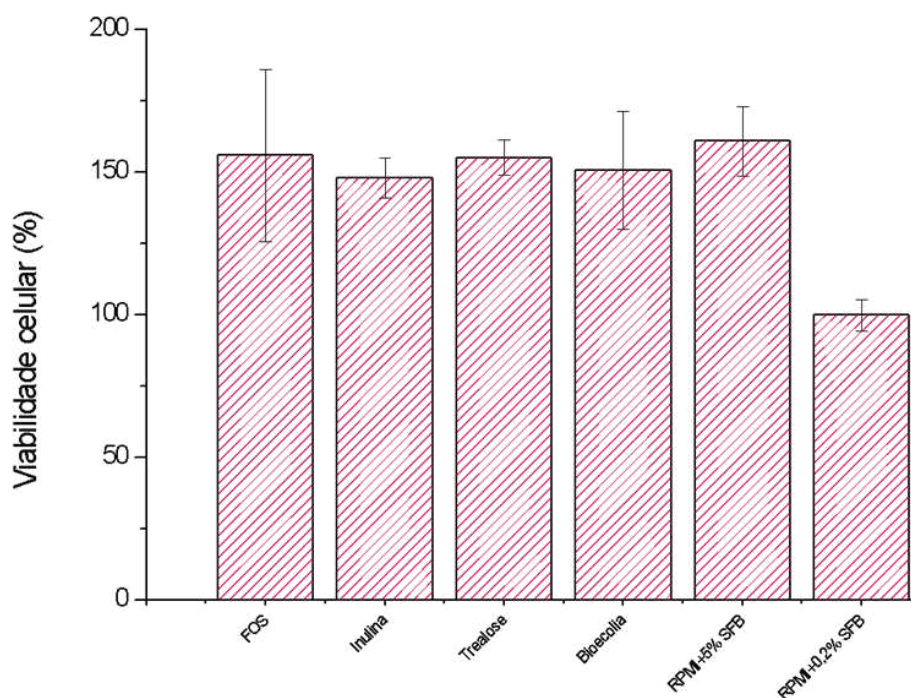
Para escolha da concentração a ser avaliada no teste de migração celular levou-se em conta a maior concentração não citotóxica e os conceitos de “concentração” (quantidade de amostra por uma unidade de volume) e “dose” (quantidade de amostra por compartimento utilizado ou por quantidade de células presentes neste compartimento) (Kisitu et al., 2019). Isso porque cada um dos experimentos realizados, viabilidade e migração celular, utilizaram quantidades diferentes de células por compartimento. Assim, não fazer o ajuste da quantidade de amostra por quantidade de células no compartimento poderia levar a resultados falso negativos.

Desta forma, no teste de viabilidade celular realizado em placa de 96 compartimentos, foi determinado que a concentração de 150 µg/mL seria a maior concentração dos prebióticos que não afetaria a viabilidade celular. Considerando-se que nesse experimento o volume total por compartimento foi de 200 µL, a maior concentração avaliada representava uma dose de 30 µg/compartimento. Ou seja, a quantidade de células HaCaT por compartimento ( $3 \times 10^3$  células/compartimento) foi exposta a 30 µg de cada prebiótico.

Por sua vez, o teste de migração celular foi realizado em uma placa de cultura de 24 compartimentos, com uma densidade celular de  $2 \times 10^5$  cel/compartimento. Desta forma, para que as células fossem submetidas à mesma condição experimental a dose deveria ser de 30 µg para cada  $3 \times 10^3$  células. Considerando o volume utilizado por compartimento de 2 mL, a concentração final foi estimada em 1000 µg/mL. Com base nesses cálculos, a avaliação do efeito dos prebióticos alfa-glucano oligossacarídeo, trealose, inulina e FOS sobre a migração dos queratinócitos foi feita na concentração de 1000 µg/mL em meio de cultura suplementado com 0,2% de SFB. Ou seja, a condição de cultivo era desfavorável à migração celular.

Nessa condição experimental, os quatro prebióticos estimularam a migração celular de maneira similar ao controle positivo ao final das 24h de exposição (Tabela 3 e Figura 10). Ainda, tanto a trealose quanto o alfa-glucano oligossacarídeo induziram maior migração celular do que o controle positivo nos tempos de 12 e 18 h de exposição, evidenciando um

possível potencial terapêutico dessas substâncias em situações de feridas, ou onde a



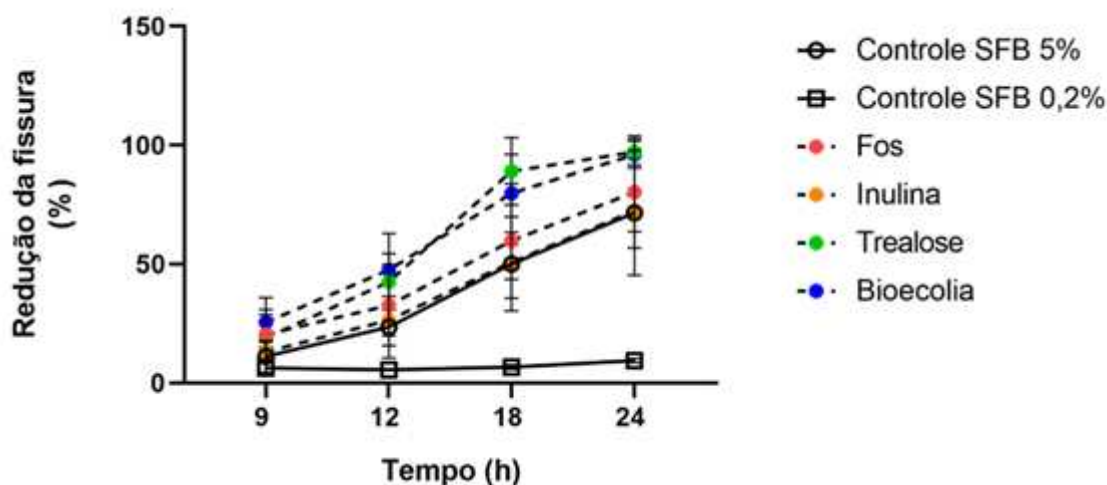
capacidade de migração celular apresenta-se comprometida.

**Figura 10.** Viabilidade celular de HaCat após 24 horas de experimentação. O ensaio de viabilidade visa entender se a redução de fissura se deu por conta da multiplicação celular, ou se, por uma migração celular de fato. O gráfico mostra que as células, na presença dos prebióticos, se mantiveram viáveis, assim como o controle com SFB 5%, não mostrando uma proliferação exagerada e acentuando a migração das células HaCat, corroborando com a escolha da concentração teste. Análise estatística feita por ANOVA *one-way*

**Tabela 2.** Efeito dos prebióticos alfa-glucano oligossacarídeo, trealose, inulina e FOS sobre a migração de queratinócitos humanos imortalizados HaCaT em função do tempo de exposição:

| Tratamento <sup>#</sup>         | Concentração<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Retração da fissura (%) |                       |                       |                   |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
|                                 |                                      | 9h                      | 12h                   | 18h                   | 24h               |
| SFB                             | 5.0                                  | $11,2 \pm 6,6^a$        | $23,5 \pm 13,0^{a,b}$ | $50,1 \pm 19,8^a$     | $71,5 \pm 26,3^a$ |
|                                 | 0.2                                  | $6,3 \pm 3,1^a$         | $5,6 \pm 2,1^a$       | $6,7 \pm 1,0^b$       | $9,5 \pm 0,9^b$   |
| FOS                             | 1000                                 | $20,5 \pm 10,4^a$       | $32,7 \pm 17,1^{a,b}$ | $59,8 \pm 24,1^{a,d}$ | $80,4 \pm 23,6^a$ |
| Inulina                         | 1000                                 | $13,1 \pm 4,2^a$        | $26,5 \pm 6,7^{a,b}$  | $50,9 \pm 7,4^a$      | $72,5 \pm 8,8^a$  |
| Trealose                        | 1000                                 | $19,0 \pm 9,7^a$        | $42,5 \pm 11,9^b$     | $89,0 \pm 14,1^c$     | $97,2 \pm 5,5^a$  |
| Alfa-glucano<br>oligossacarídeo | 1000                                 | $25,6 \pm 10,4^a$       | $47,6 \pm 15,3^b$     | $79,8 \pm 16,3^{c,d}$ | $96,0 \pm 5,6^a$  |

Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão de sextuplicatas técnicas. <sup>#</sup>Tratamentos: SFB = meio RPMI 1640 suplementado com Soro Fetal Bovino nas concentrações de 5% (controle positivo) ou 0,2% (controle negativo); prebióticos: FOS, inulina, trealose e alfa-glucano oligossacarídeo (diluídas em meio RPMI 1640 suplementado com 0,2% SFB, na concentração de 1000  $\mu\text{g/mL}$ ). Análise estatística por ANOVA two-way seguida de teste de Bonferroni (letras diferentes indicam diferença significativa na mesma coluna com  $p \leq 0,01$ ).



**Figura 11.** Curva de redução de fissura em função do tempo. Todos os prebióticos demonstraram auxiliar na migração celular de HaCat, sendo trealose e alfa-glucano oligossacarídeo (Bioecolia), os prebióticos que promoveram o maior estímulo de migração. Controles feitos com soro fetal bovino (SFB)

## Discussão

Embora a utilização de prebióticos e probióticos esteja se tornando cada dia mais comum em cosméticos, a literatura científica não possui dados suficientes para suportar essa prática. Os estudos nessa área se fazem cada vez mais necessários, para comprovar se há real benefício para a saúde da pele na utilização desses mecanismos e entender quais os riscos envolvidos. No presente estudo, os prebióticos, de forma geral estimularam o crescimento microbiano de forma inespecífica, além de promover a migração celular de queratinócitos humanos.

Em geral, não se observou atividade específica de um determinado prebiótico em alguma espécie bacteriana específica. De forma ampla, os prebióticos não demonstraram ser efetivos em meio rico em nutrientes, por esses meios (TSB, BHI e MRS) terem fontes de açúcares simples e de fácil metabolização, os açúcares adicionais, inulina, FOS, alfa-glucano oligossacarídeo e trealose não promoveram efeito adicional ao meio, em alguns casos até promoveram uma redução leve no crescimento.

No meio de cultura com menor concentração de carboidratos (MHI), a adição de prebióticos se mostrou com um facilitador do crescimento bacteriano, principalmente na concentração de 2%, mas sem apresentar atividade espécie-específica, promovendo assim o crescimento de bactérias teoricamente benéficas, como *S. epidermidis* e *L. plantarum*, mas

promovendo também o crescimento de *S. aureus* e *S. pyogenes*, bactérias que são comuns em quadros patogênicos (COGEN et al., 2010; BARNARD & LI, 2017; VALDIMARSSON et al., 1995; LEWIS et al., 2019).

Em relação a redução do crescimento, essa ocorreu com todos os prebióticos em ao menos uma espécie bacteriana em meio rico em nutrientes. Esse evento pode ter ocorrido por um possível aumento na pressão osmótica com a adição das concentrações maiores dos oligossacarídeos, que somando-se a pressão osmótica das substâncias já presentes no meio de cultura, pode ter promovido um distúrbio celular, reduzindo o seu crescimento. Não há ainda um consenso definido sobre o que seria um prebiótico ideal para uso dermatológico. O conceito surge inicialmente em contexto gastrointestinal e tem em suas definições ser resistente a acidez estomacal, não sofrer hidrólise por enzimas de mamíferos e não ser absorvido pelo trato gastrointestinal, ser fermentado pela microflora intestinal e estimular seletivamente o crescimento e atividade de bactérias intestinais potencialmente associadas à saúde e ao bem-estar (SLAVIN, 2013). A grande problemática não são as diferenças evidentes entre o conceito inicial e sua transposição ao uso dérmico, pois obviamente o fato da digestão e absorção gastrointestinal não se aplica ao uso tópico dessas substâncias, porém a questão se apresenta no alvo dos estudos até o presente momento, uma vez que todas as substâncias potencialmente prebióticas foram testadas tendo como objetivo estimular gêneros bacterianos potencialmente benéficos e residentes do trato gastrointestinal, como bifidobactérias e lactobacilos.

Esses gêneros, em especial bifidobactérias, têm grande preferência por oligossacarídeos e amidos resistentes, e apresentam metabolismo praticamente sacarolítico, sendo as proteínas um nutriente pouco utilizado (SLAVIN, 2013). Embora exista na literatura trabalhos que identifiquem as bactérias potencialmente comensais e potencialmente patogênicas que compõem a microbiota cutânea, ainda não se definiu quais seriam os gêneros alvos que deveriam ser estimulados para efetivar uma substância como prebiótico cutâneo, além de limitar as substâncias em açúcares resistentes à digestão.

Uma das bactérias mais importantes e destacadas como patógeno cutâneo é a *S. aureus*. Essa bactéria possui um metabolismo heterotrófico e pode metabolizar açúcares, aminoácidos e ácidos graxos para obter energia, facilitando seu desenvolvimento e colonização em diversos ambientes (PROCTOR & PETERS, 2013). Embora *S. epidermidis* possa

aparecer em infecções de feridas cutâneas, essa espécie de bactéria é potencialmente benéfica para a pele e possui um metabolismo aeróbio facultativo e possui capacidade de metabolizar açúcares, aminoácidos e ácidos graxos também (SCHOMMER & GALLO, 2013). *M. luteus* é considerada uma bactéria benéfica, uma vez que produz antimicrobianos e pode competir pela colonização da pele, impedindo a instalação de patógenos e já é encontrada em microbiomas de peles saudáveis, e possui o metabolismo de açúcares favorecido, embora possa metabolizar aminoácidos (GRICE & SEGRE, 2011; SCHMIDT et al., 2004). Já *S. pyogenes*, muito comum em infecções de lesões cutâneas, pode metabolizar diversas fontes de nutrientes, como açúcares, proteínas e ácidos graxos (LEMBKE et al., 2016).

Portanto, todas as bactérias possuem capacidade de metabolizar os açúcares utilizados no experimento, não resultando em nenhuma interação espécie-específica entre prebiótico e espécie bacteriana. Entretanto, frente a exposição à inulina a 0,5%, *M. luteus* e *S. epidermidis*, espécies benéficas, apresentaram ter seu crescimento favorecido, enquanto as outras bactérias não apresentaram crescimento. Quanto ao alfa-glucano oligossacarídeo, *L. plantarum* e *S. epidermidis* também apresentaram ter o seu crescimento favorecido, porém esse prebiótico também estimulou o crescimento de *S. pyogenes*, assim como a inulina e a trealose, que também favoreceu o crescimento de *S. aureus*.

Embora os estudos ainda sejam escassos, a literatura mais recente, demonstrou que o uso tópico de prebióticos pode de fato ser promissor. Um estudo clínico demonstrou aumento na diversidade de espécies no microbioma cutâneo, e diminuição do crescimento de *S. aureus*, mas não deixando claro por qual mecanismo isso ocorreu (HONG KB et al., 2020). Os estudos *in vitro* também demonstraram que o crescimento de *S. epidermidis* é estimulado com galactooligossacarídeo (GOS), enquanto *S. aureus* é inibido (PETROV et al., 2022). Embora no presente estudo não tenha sido utilizado GOS, não pudemos corroborar com esses dados a partir do que obtivemos de resultados, não observando crescimento espécie-específica, e juntamente a isso um estudo de competição deve ser conduzido. Como os mecanismos ainda são desconhecidos e o estudo metabólico dessas substâncias por essas espécies não é ainda conhecido, estudos de competição ajudariam a nortear se alguma espécie poderia ter vantagem competitiva sobre outra na presença dos prebióticos. Um estudo *in vitro* competitivo entre *S. aureus* e *S. epidermidis*, mostrou que a adição de aveia coloidal promoveu um crescimento mais rápido de *S. epidermidis*, demonstrando que de fato, o uso de

prebióticos para fins dermatológicos devem ser cada vez mais estudados (LIU-WALSH et al., 2021).

De fato os prebióticos usados no presente estudo promovem o crescimento bacteriano, principalmente em meio básico em nutrientes, todas bactérias destacadas no estudo mostraram uma possível capacidade de metabolização desses açúcares, portanto, a capacidade metabólica não destaca ou dá preferência a alguma espécie benéfica, não sendo assim, a questão metabólica algo a se destacar na seleção de um prebiótico cutâneo, uma vez que todas as espécies envolvidas na experimentação apresentaram aparente capacidade de metabolizar os açúcares.

Ao procurar na literatura por ensaios que correlacionam o uso de prebióticos e culturas de células, especificamente queratinócitos e fibroblastos, ou sobre seu uso tópico diretamente na pele, os achados são escassos. O único prebiótico que ganha relevância nesse aspecto é a trealose que foi utilizada em tratamentos de queimaduras e lesões cutâneas (CASSANO & TROMBINO 2017) e recentemente esse dissacarídeo foi também associado com a atividade de fibroblastos e mostrou promover mecanismos que auxiliam e estimulam a cicatrização de feridas (MUTO et al., 2023).

Os resultados do presente trabalho corroboram com esses dados, uma vez que todas as substâncias testadas demonstraram não afetar a viabilidade celular de queratinócitos imortalizados HaCat e auxiliaram na migração celular de forma clara, por mecanismos não elucidados ainda. Esses dados mostram que de fato esses açúcares possuem capacidade de estimular, de alguma forma, a cicatrização. Entendendo com clareza a interação dessas substâncias com o microbioma cutâneo, podemos prospectar uma possível terapêutica para o tratamento de feridas ou tecidos com limitações no processo cicatrizante e/ou em processos que envolvam infecções.

Cosméticos são formulações de uso tópico que visam higienizar, embelezar ou alterar a aparência da pele (FDA, 2021), ou ainda, produtos de uso externo que têm a finalidade exclusiva ou principal de limpar, perfumar, modificar a aparência, proteger, manter em bom estado ou corrigir odores corporais (ANVISA, RDC N° 752, 2022), não tendo, portanto, um enfoque em tratamento de doenças, mas sim na promoção e manutenção da saúde. Nesse contexto, os prebióticos podem de fato apresentar potenciais usos e podem ser pensados em contexto para um possível equilíbrio do microbioma e de uma pele saudável, já que a maior

parte dos prebióticos promovem o crescimento de todas as espécies. Em contexto de doença ou até mesmo inibição de um patógeno, os dados desse estudo ainda não são suficientes.

O presente estudo apresenta dados que corroboram ao entendimento de que as bactérias presentes no microbioma cutâneo podem metabolizar os tradicionais prebióticos, embora nenhuma das substâncias seja seletiva, devemos pensar que o estudo *in vitro* deve ser ampliado com estudos *in vivo* e testes clínicos para compreender a atuação dessas substâncias em condições de uso real. Em adição a isso, ensaios de competitividade entre os microrganismos devem ser feitos, uma vez que os prebióticos testados estimulam o crescimento de todas as bactérias individualmente, deve-se ver se alguma dessas substâncias pode favorecer o crescimento de uma espécie quando em competição. Outras espécies bacterianas que desempenham importantes papéis na pele devem ser acrescentadas, como *Cutibacterium acnes* por exemplo.

Muitos indícios levam a entender que de fato o microbioma da pele tem papel fundamental na saúde e estética deste órgão, fazendo com que a indústria cosmética tente abordar esses conceitos a fim de desenvolver novos produtos e tecnologias que possam manipular esse microbioma, criando um mercado novo e em expansão. Em contraponto, não são sólidos os dados na literatura científica que trazem evidências de quais os mecanismos envolvidos no uso tópico de pré e probióticos, nem como essas substâncias agem no desenvolvimento e crescimento das principais espécies presentes na pele, em adição a isso, estudos não trazem quais os custos envolvidos, principalmente em uso prolongado desses produtos e se os benefícios trazidos inicialmente, são de fato consistentes.

Embora seja promissor a utilização desses mecanismos como promotor de saúde e bem-estar, mais estudos precisam ser desenvolvidos e métodos para avaliação regulatória precisam ser propostos, uma vez que esses produtos devem ser comprovadamente seguros e eficazes para serem disponibilizados no mercado. Em adição, a aparente estimulação dos açúcares a migração celular faz com que sejam possíveis ingredientes de formulações dermatológicas que visam o estímulo da cicatrização.

## Conclusão

Em conclusão, as substâncias prebióticas inulina, fruto-oligossacarídeos, trealose e alfa-glucano oligossacarídeo promovem, de forma geral, o crescimento microbiano, de forma não espécie-específica, podendo estimular o crescimento *in vitro* de bactérias potencialmente patogênicas quanto de espécies mais comensais presentes na microbiota cutânea. Ainda, os oligossacarídeos e polissacarídeos são capazes de promover a migração celular, sem alterar a viabilidade de queratinócito humanos. Esses achados apontam que as substâncias denominadas prebióticas podem não promover um estímulo específico na microbiota cutânea, o que poderia ser não seguro no uso em condições de uma pele com disbiose. Mais estudos são necessários para verificar as interações desses oligo e polissacarídeos com o microbioma cutâneo, a fim de avaliar sua eficácia e segurança clínica.

As substâncias prebióticas inulina, fruto-oligossacarídeos, trealose e alfa-glucano oligossacarídeo têm um efeito geral de promoção do crescimento microbiano, sem especificidade de espécie, podendo estimular tanto bactérias potencialmente patogênicas quanto espécies mais comensais presentes na microbiota cutânea. Além disso, esses oligo e polissacarídeos, como o FOS e alfa-glucano oligossacarídeo, promovem a migração celular, sem afetar a viabilidade de queratinócitos humanos. É importante destacar que essas substâncias podem não ser seguras para uso em condições de pele com disbiose, já que não promovem um estímulo específico na microbiota cutânea. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança clínica desses compostos e suas interações com o microbioma cutâneo.

## Referências

1. ALEKSEYENKO AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, Li K, Methé BA, Blaser MJ. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013 Dec 23;1(1):31. doi: 10.1186/2049-2618-1-31. PMID: 24451201; PMCID: PMC4177411.
2. ALLAKER, Robert P.; STEPHEN, Abish S. Use of Probiotics and Oral Health. *Current Oral Health Reports*, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 309-318, 19 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s40496-017-0159-6.
3. BARNARD, Emma; LI, Huiying. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals. *The Journal Of Physiology*, [S.L.], v. 595, n. 2, p. 437-450, 13 abr. 2016. Wiley. doi: 10.1113/jp271638.
4. BASTOS, M.; CEOTTO, H.; COELHO, M.; NASCIMENTO, J. Staphylococcal Antimicrobial Peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 38-61, 1 jan. 2009. Bentham Science Publishers Ltd. doi: 10.2174/138920109787048580.
5. BRAGA, LEO et al. Gastrointestinal effects of *Mentha aquatica* L. essential oil. *Inflammopharmacology*, v. 30, n. 6, p. 2127-2137, 2022. DOI: 10.1007/s10787-022-00989-x.
6. BRASIL. Constituição (2022). Resolução nº 752, de 2022. . 180. ed. Brasília, 21 set. 2022. v. 1, Seção 1.
7. BUFFIE, Charlie G.; PAMER, Eric G.. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 790-801, 7 out. 2013. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1038/nri3535.
8. BYRD, Allyson L.; BELKAID, Yasmine; SEGRE, Julia A.. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 143-155, 15 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
9. CASSANO, Roberta; TROMBINO, Sonia. Trehalose-based hydrogel potentially useful for the skin burn treatment. *Journal Of Applied Polymer Science*, v. 134, n. 17, p. 1-6, Jan 6, 2017. DOI: 10.1002/app.44755.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Approved standard: M2-A10. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 10th ed. CLSI, Wayne, Pa.
11. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
12. COGEN, Anna L.; YAMASAKI, Kenshi; SANCHEZ, Katheryn M.; DORSCHNER, Robert A.; LAI, Yuping; MACLEOD, Daniel T.; TORPEY, Justin W.; OTTO, Michael; NIZET, Victor; KIM, Judy E.. Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from *Staphylococcus epidermidis*, a Normal Resident of the Skin. *Journal Of Investigative Dermatology*, [S.L.], v. 130, n. 1, p. 192-200, jan. 2010. Elsevier BV. doi: 10.1038/jid.2009.243.
13. CUMMINGS, John H; MACFARLANE, George T; ENGLYST, Hans N. Prebiotic digestion and fermentation. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 415-420, 1 fev. 2001. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/ajcn/73.2.415s.
14. FONTANA, Mariana Buss Cezar; BASTOS, Maria do Carmo Freire de; BRANDELLI, Adriano. Bacteriocins Pep5 and Epidermin Inhibit *Staphylococcus epidermidis* Adhesion to Catheters. *Current Microbiology*, [S.L.], v. 52, n. 5, p. 350-353, 1 abr. 2006. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00284-005-0152-5.
15. GEIGEROVÁ, Martina; BUNEĽOVÁ, Věra; VLKOVÁ, Eva; SALMONOVÁ, Hana; RADA, Vojtěch. Selection of prebiotic oligosaccharides suitable for synbiotic use in calves. *Animal Feed Science And Technology*, [S.L.], v. 229, p. 73-78, jul. 2017. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.anifeedsci.2017.05.011.
16. GIBSON, Glenn R.; PROBERT, Hollie M.; VAN LOO, Jan; RASTALL, Robert A.; ROBERFROID, Marcel B.. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews*, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 259-275, dez. 2004. Cambridge University Press (CUP). doi: 10.1079/nrr200479.
17. GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B.. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal Of*

- Nutrition, [S.L.], v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1 jun. 1995. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
18. GRICE, Elizabeth A.; SEGRE, Julia A.. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, v. 9, n. 4, p. 244-253, Mar 16, 2011. DOI: 10.1038/nrmicro2537.
  19. IEBBA V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, Cicerone C, Corazziari E, Pantanella F, Schippa S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016 Jan;39(1):1-12. PMID: 26922981.
  20. ISO 10993-5:2009(E). Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. 3rd Edition. International Organization for Standardization, 2009. 42p.
  21. KADOOKA, Y; SATO, M; IMAIZUMI, K; A OGAWA,; IKUYAMA, K; AKAI, Y; OKANO, M; KAGOSHIMA, M; TSUCHIDA, T. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal Of Clinical Nutrition*, [S.L.], v. 64, n. 6, p. 636-643, 10 mar. 2010. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1038/ejcn.2010.19.
  22. KHANGWAL, Ishu; SHUKLA, Pratyosh. Prospecting prebiotics, innovative evaluation methods, and their health applications: a review. *3 Biotech*, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 187-187, 25 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s13205-019-1716-6.
  23. KISITU, J. et al. Chemical concentrations in cell culture compartments (C5) - Concentration Definitions. *ALTEX*, v. 36, n. 1, p. 155-161, 2020. DOI: 10.14573/altex.1901031.
  24. KLOOS, Wesley E.; MUSSELWHITE, Margaret S. Distribution and Persistence of *Staphylococcus* and *Micrococcus* Species and Other Aerobic Bacteria on Human Skin. *Applied Microbiology*, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 381-395, set. 1975. American Society for Microbiology. doi: 10.1128/am.30.3.381-395.1975.
  25. LEMBKE, C.; PODBIELSKI, A.; HIDALGO-GRASS, C. *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations. In: NILSSON, Jonas A. (Ed.). *Medical microbiology*. Springer International Publishing, 2016.

26. LEWIS, Daniel J.; CHAN, Warren H.; HINOJOSA, Tiffany; HSU, Sylvia; FELDMAN, Steven R.. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: a review. *Clinics In Dermatology*, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 160-166, mar. 2019. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.011.
27. LODOVICO, Silvia di; GASPARRI, Franco; CAMPLI, Emanuela di; FERMO, Paola di; D'ERCOLE, Simonetta; CELLINI, Luigina; GIULIO, Mara di. Prebiotic Combinations Effects on the Colonization of Staphylococcal Skin Strains. *Microorganisms*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 37, 24 dez. 2020. MDPI AG. doi: 10.3390/microorganisms9010037.
28. MADISON, Kathi C.. Barrier Function of the Skin: :la raison d'être:: of the epidermis. *Journal Of Investigative Dermatology*, [S.L.], v. 121, n. 2, p. 231-241, ago. 2003. Elsevier BV. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
29. MAGUIRE, Mia; MAGUIRE, Greg. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Archives Of Dermatological Research*, [S.L.], v. 309, n. 6, p. 411-421, 19 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00403-017-1750-3.
30. MOTTIN, Vitória H. M.; SUYENAGA, Edna S.. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *International Journal Of Dermatology*, [S.L.], v. 57, n. 12, p. 1425-1432, 20 abr. 2018. Wiley. doi: 10.1111/ijd.13972.
31. MUTO, Jun et al. Highly concentrated trehalose induces prohealing senescence-like state in fibroblasts via CDKN1A/p21. *Communications Biology*, v. 6, n. 1, p. 1-18, Jan 6, 2023. DOI: 10.1038/s42003-022-04408-3.
32. NGUYEN, Alan V.; SOULIKA, Athena M.. The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal Of Molecular Sciences*, v. 20, n. 8, p. 1811, Apr 12, 2019. doi: 10.3390/ijms20081811.
33. NOLE, Katherine L. Baquerizo; YIM, Elizabeth; KERI, Jonette E.. Probiotics and prebiotics in dermatology. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, [S.L.], v. 71, n. 4, p. 814-821, out. 2014. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.050.
34. NYQUIST, O. Ludvig; MCLEOD, Anette; BREDE, Dag A.; SNIPEN, Lars; AAKRA, Ågot; NES, Ingolf F.. Comparative genomics of *Lactobacillus sakei* with emphasis on

- strains from meat. *Molecular Genetics And Genomics*, [S.L.], v. 285, n. 4, p. 297-311, 3 mar. 2011. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00438-011-0608-1.
35. PASSOS, Luciana Maria Liboni; PARK, Yong Kun. Frutooligossacarídeos: implicações na saúde humana e utilização em alimentos. *Ciência Rural*, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 385-390, abr. 2003. FapUNIFESP (SciELO). doi: 10.1590/s0103-84782003000200034.
  36. PROCTOR, R. A.; PETERS, G. *Staphylococcus*. In: UNIVERSITY OF TEXAS MEDICAL BRANCH AT GALVESTON. *Medical microbiology*. Cap. 14, p. 235-248. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/>. Acesso em: 23 mar. 2023.
  37. REYES-DELATORRE, Alejandro; TERESA, Maria; RAFAEL, Juan. Carbohydrate Metabolism in *Drosophila*: reliance on the disaccharide trehalose. *Carbohydrates - Comprehensive Studies On Glycobiology And Glycotechnology*, [S.L.], v. 1, n. 14, p. 318-338, 21 nov. 2012. InTech. doi: 10.5772/50633.
  38. ROGERS, Kathie L.; FEY, Paul D.; RUPP, Mark E.. Coagulase-Negative *Staphylococcal* Infections. *Infectious Disease Clinics Of North America*, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 73-98, mar. 2009. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.idc.2008.10.001.
  39. SABATER-MOLINA, M.; LARQUÉ, E.; TORRELLA, F.; ZAMORA, S.. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *Journal Of Physiology And Biochemistry*, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 315-328, set. 2009. Springer Science and Busine  
SÁNCHEZ-ZAPATA, Elena; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, Juana; PÉREZ-ALVAREZ, José A.; SOARES, José; SOUSA, Sergio; GOMES, Ana M.P.; PINTADO, Manuela M.e.. In vitro evaluation of “horchata” co-products as carbon source for probiotic bacteria growth. *Food And Bioproducts Processing*, [S.L.], v. 91, n. 3, p. 279-286, jul. 2013. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.fbp.2012.11.003.
  40. SÁNCHEZ-ZAPATA, Elena et al. Evaluation of the Effect of Tiger Nut Fibre as a Carrier of Unsaturated Fatty Acids Rich Oil on the Quality of Dry-Cured Sausages. *Food And Bioprocess Technology*, v. 6, n. 5, p. 1181-1190, 27 nov. 2011. DOI: 10.1007/s11947-011-0733-1.

41. SCHMIDT, Torsten C. et al. Occurrence and fate modeling of MTBE and BTEX compounds in a Swiss Lake used as drinking water supply. *Water Research*, v. 38, n. 6, p. 1520-1529, mar. 2004. DOI: 10.1016/j.watres.2003.12.027.
42. SCHOMMER, Nina N.; GALLO, Richard L.. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends In Microbiology*, v. 21, n. 12, p. 660-668, dez. 2013. DOI: 10.1016/j.tim.2013.10.001.
43. SLAVIN, Joanne. Fiber and Prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, v. 5, n. 4, p. 1417-1435, 22 abr. 2013. DOI: 10.3390/nu5041417.
44. STEHLIKOVA Z, Kostovcik M, Kostovcikova K, Kverka M, Juzlova K, Rob F, Hercogova J, Bohac P, Pinto Y, Uzan A, Koren O, Tlaskalova-Hogenova H, Jiraskova Zakostelska Z. Dysbiosis of Skin Microbiota in Psoriatic Patients: Co-occurrence of Fungal and Bacterial Communities. *Front Microbiol*. 2019 Mar 21;10:438. doi: 10.3389/fmicb.2019.00438. PMID: 30949136; PMCID: PMC6437110.
45. TEBERGA, Patricia Marins Freire. Avaliação do efeito de diferentes prebióticos sobre o desenvolvimento de cepas de lactobacillus. 2017. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Escola de Engenharia, Universidade de São Paulo, Lorena, 2017.
46. TEBERGA, Patricia Marins Freire. Avaliação do efeito de diferentes prebióticos sobre o desenvolvimento de cepas de Lactobacillus. 2017. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biotecnologia Industrial, Universidade de São Paulo, Lorena, 2017.
47. US Food and Drug Administration. Cosmetics Overview. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/regulated-products/cosmetics-overview#cosmetic>. Acesso em: 23 mar. 2023.
48. VALDIMARSSON, Helgi; BAKER, Barbara S.; JÓNSDÓTTIR, Ingileif; POWLES, Ann; FRY, Lionel. Psoriasis: a t-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunology Today*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 145-149, mar. 1995. Elsevier BV. doi: 10.1016/0167-5699(95)80132-4.
49. WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S. M.; SEIFERT, H.; WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B.. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious*

- Diseases, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 309-317, 1 ago. 2004. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1086/421946.
50. WU, Yi-Tei; YANG, Wen-Yuan; WU, Yi-Hsieng Samuel; CHEN, Jr-Wei; CHEN, Yi-Chen. Modulations of growth performance, gut microbiota, and inflammatory cytokines by trehalose on Salmonella Typhimurium-challenged broilers. Poultry Science, [S.L.], v. 99, n. 8, p. 4034-4043, ago. 2020. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.psj.2020.03.053.

### 3. Discussão geral

No trabalho de revisão da literatura, identificamos um crescente número de produtos cosméticos que incluem pré e pró-bióticos em suas formulações, mas ao mesmo tempo, poucos estudos científicos que comprovem sua eficácia e segurança foram encontrados. Isso destaca a importância da realização de mais pesquisas nessa área para determinar como esses ingredientes podem ser eficazes e seguros para a saúde da pele e como podem promover saúde e bem-estar, além de como podem ser de fato definidos como prebióticos cutâneos e posteriormente desenvolvidos métodos e requisitos de análise de segurança e eficácia para regulamentar esses produtos.

No primeiro estudo de revisão, observou-se que embora haja um aumento no número de produtos cosméticos que contêm pré e próbióticos, há uma escassez de estudos que comprovem a eficácia e segurança desses ingredientes. Isso ressalta a importância de pesquisas adicionais nessa área para determinar a eficácia e segurança desses produtos, além de definir critérios para avaliação de segurança e eficácia.

Em relação ao estudo experimental, verificou-se que os prebióticos testados não apresentaram seletividade no estímulo do crescimento de espécies bacterianas benéficas, indicando que eles não são fonte exclusiva de nutrientes para uma única espécie. Além disso, os prebióticos mostraram potencial na promoção da migração celular e cicatrização de feridas, sugerindo um papel importante no cuidado da pele e na regeneração cutânea.

Entretanto, estudos *in vivo* e ensaios clínicos precisam ser conduzidos, além de ensaios competitivos *in vitro* entre as principais bactérias benéficas da pele e as principais bactérias patogênicas ou características de alguma doença cutânea. Para entender se há um crescimento das bactérias benéficas em competição, favorecido pelos prebióticos. Em adição a isso, o entendimento do uso prolongado dessas substâncias sobre a pele deve ser mais bem elucidado.

Portanto, a investigação do papel do microbioma da pele humana e sua relação com os prebióticos pode ajudar a desenvolver produtos mais eficazes e seguros para o cuidado da pele, manutenção da saúde e possível terapêutica cicatrizante. Mais estudos são necessários para entender completamente como esses ingredientes podem ser usados para melhorar a saúde e beleza da pele e como podem ser formulados de forma mais eficaz em produtos cosméticos.

#### 4. Conclusão geral

Em suma, o uso de pré e pró-bióticos em produtos cosméticos é uma tendência em ascensão. Embora exista um crescente número de produtos disponíveis no mercado, a falta de estudos científicos que comprovem sua eficácia e segurança é evidente. Isso ressalta a importância de realizar pesquisas adicionais nessa área.

Nossos estudos revelaram que os prebióticos testados não apresentaram seletividade no estímulo do crescimento de espécies bacterianas benéficas, mas mostraram potencial na promoção da migração celular e cicatrização de feridas. No entanto, é necessário conduzir mais estudos *in vivo* e ensaios clínicos para confirmar esses resultados e avaliar seu impacto a longo prazo.

A definição de critérios de segurança e eficácia, bem como o desenvolvimento de métodos de análise adequados, são essenciais para regulamentar esses produtos. Além disso, é fundamental realizar ensaios competitivos *in vitro* entre as bactérias benéficas e patogênicas, a fim de compreender melhor o crescimento seletivo promovido pelos prebióticos.

Portanto, é evidente a necessidade de mais pesquisas para compreender completamente o papel do microbioma da pele humana e sua relação com os prebióticos. Esses estudos ajudarão no desenvolvimento de produtos cosméticos mais eficazes, seguros e direcionados às necessidades da pele, promovendo assim a saúde, bem-estar e possíveis aplicações terapêuticas.

Ao preencher as lacunas de conhecimento e aprimorar nossa compreensão desses ingredientes, poderemos aproveitar ao máximo seu potencial e fornecer aos consumidores produtos cosméticos de qualidade, que beneficiem a saúde e a beleza da pele.

## 5. Referências

1. ALEKSEYENKO AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, Li K, Methé BA, Blaser MJ. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013 Dec 23;1(1):31. doi: 10.1186/2049-2618-1-31. PMID: 24451201; PMCID: PMC4177411.
2. ALLAKER, Robert P.; STEPHEN, Abish S. Use of Probiotics and Oral Health. *Current Oral Health Reports*, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 309-318, 19 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s40496-017-0159-6.
3. ANDERSSON, A.; SCHEYNIUS, A.; RASOOL, O. Detection of Malassezia and Malassezia allergen sequences within the genus Malassezia. *Med Mycol*, v. 41, n. 6, p. 479-485, 2003. doi: 10.1080/13693780310001615367.
4. BARNARD, E.; LI, H. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals. *The Journal Of Physiology*, v. 595, n. 2, p. 437-450, 13 abr. 2016. doi: 10.1113/jp271638.
5. BARNARD, Emma; LI, Huiying. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals. *The Journal Of Physiology*, [S.L.], v. 595, n. 2, p. 437-450, 13 abr. 2016. Wiley. doi: 10.1113/jp271638.
6. BASTOS, M.; CEOTTO, H.; COELHO, M.; NASCIMENTO, J. Staphylococcal Antimicrobial Peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 38-61, 1 jan. 2009. Bentham Science Publishers Ltd. doi: 10.2174/138920109787048580.
7. BAURECHT, H. et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*, v. 141, n. 5, p. 1668-1676.e16, maio 2018. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.019.
8. BAY, L. et al. Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *mBio*, v. 11, n. 1, e02945-19, fev. 2020. DOI: 10.1128/mBio.02945-19.
9. BINDELS, L. B. et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 12, n. 5, p. 303-310, 31 mar. 2015. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.47.

10. BRAGA, LEO et al. Gastrointestinal effects of *Mentha aquatica* L. essential oil. *Inflammopharmacology*, v. 30, n. 6, p. 2127-2137, 2022. DOI: 10.1007/s10787-022-00989-x.
11. BRASIL. Constituição (2022). Resolução nº 752, de 2022. . 180. ed. Brasília, 21 set. 2022. v. 1, Seção 1.
12. BUFFIE, Charlie G.; PAMER, Eric G.. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 790-801, 7 out. 2013. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1038/nri3535.
13. BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 3, p. 143-155, 15 jan. 2018. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157.
14. BYRD, Allyson L.; BELKAID, Yasmine; SEGRE, Julia A.. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 143-155, 15 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
15. CASSANO, Roberta; TROMBINO, Sonia. Trehalose-based hydrogel potentially useful for the skin burn treatment. *Journal Of Applied Polymer Science*, v. 134, n. 17, p. 1-6, Jan 6, 2017. DOI: 10.1002/app.44755.
16. CHIEN, A. L. et al. Association of systemic antibiotic treatment of acne with skin microbiota characteristics. *JAMA Dermatol*, v. 155, n. 4, p. 425-434, 2019.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Approved standard: M2-A10. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 10th ed. CLSI, Wayne, Pa.
18. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
19. COGEN, A. L. et al. A ação antimicrobiana seletiva é fornecida por modulinas solúveis em fenol derivadas de *Staphylococcus epidermidis*, um residente normal da pele. *J Invest Dermatol*, v. 130, n. 1, p. 192-200, 2010. DOI: 10.1038/jid.2009.243.
20. COGEN, Anna L.; YAMASAKI, Kenshi; SANCHEZ, Katheryn M.; DORSCHNER, Robert A.; LAI, Yuping; MACLEOD, Daniel T.; TORPEY, Justin W.; OTTO, Michael; NIZET, Victor; KIM, Judy E.. Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from *Staphylococcus epidermidis*, a Normal Resident of the Skin. *Journal Of*

- Investigative Dermatology, [S.L.], v. 130, n. 1, p. 192-200, jan. 2010. Elsevier BV. doi: 10.1038/jid.2009.243.
21. COSING. Cosmetic ingredient database. Disponível em: <https://single-market-economy.ec.europa.eu/>. Acesso em: 30 jun. 2023.
  22. CUMMINGS, John H; MACFARLANE, George T; ENGLYST, Hans N. Prebiotic digestion and fermentation. The American Journal Of Clinical Nutrition, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 415-420, 1 fev. 2001. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/ajcn/73.2.415s.
  23. DAOU, H. et al. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. Dermatol Ther (Heidelb), v. 11, n. 1, p. 1-12, fev. 2021. DOI: 10.1007/s13555-020-00460-1.
  24. DAVANI-DAVARI, D. et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. Foods, v. 8, n. 3, p. 92, 9 mar. 2019. DOI: 10.3390/foods8030092.
  25. DAWSON JR, T. L. Malassezia globosa and restricta: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. J Invest Dermatol Symp Proc, v. 12, n. 2, p. 15-19, 2007. DOI: 10.1038/sj.jidsymp.5650049.
  26. DE WERT, L. A. et al. The cutaneous microbiome in hospitalized patients with pressure ulcers. Sci Rep, v. 10, n. 1, p. 5963, 6 abr. 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-62918-8.
  27. DOMINGUEZ-BELLO, M. G. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci U S A, v. 107, n. 26, p. 11971-11975, 2010. DOI: 10.1073/pnas.1002601107.
  28. FAHLÉN, A. et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. Arch Dermatol Res, v. 304, p. 15, 2012.
  29. FINDLEY, K. et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. Nature, v. 498, n. 7454, p. 367-370, 22 maio 2013. DOI: 10.1038/nature12171.
  30. FITZ-GIBBON, S. et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. J Invest Dermatol, v. 133, p. 2152-2160, 2013.
  31. FONTANA, Mariana Buss Cezar; BASTOS, Maria do Carmo Freire de; BRANDELLI, Adriano. Bacteriocins Pep5 and Epidermin Inhibit Staphylococcus epidermidis Adhesion to Catheters. Current Microbiology, [S.L.], v. 52, n. 5, p. 350-353, 1 abr. 2006. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00284-005-0152-5.

32. FYHRQUIST, N. et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun*, v. 10, p. 4703, 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-12253-y.
33. GEIGEROVÁ, Martina; BUNEĽOVÁ, Věra; VLKOVÁ, Eva; SALMONOVÁ, Hana; RADA, Vojtěch. Selection of prebiotic oligosaccharides suitable for synbiotic use in calves. *Animal Feed Science And Technology*, [S.L.], v. 229, p. 73-78, jul. 2017. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.anifeeds.2017.05.011.
34. GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal Of Nutrition*, v. 125, n. 6, p. 1401-1412, jun. 1995. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
35. GIBSON, Glenn R.; PROBERT, Hollie M.; VAN LOO, Jan; RASTALL, Robert A.; ROBERFROID, Marcel B.. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews*, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 259-275, dez. 2004. Cambridge University Press (CUP). doi: 10.1079/nrr200479.
36. GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B.. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal Of Nutrition*, [S.L.], v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1 jun. 1995. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
37. GIMBLET, C. et al. Cutaneous Leishmaniasis Induces a Transmissible Dysbiotic Skin Microbiota that Promotes Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*, v. 22, n. 1, p. 13-24.e4, 12 jul. 2017. DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.006.
38. GLATZ, M. et al. *Malassezia* spp.-specific Immunoglobulin E Level is a Marker for Severity of Atopic Dermatitis em Adultos. *Acta Derm. Venereol*, v. 95, p. 191-196, 2015. DOI: 10.2340/00015555-1864.
39. GOLLNICK, H.; CUNLIFFE, W.; BERSON, D.; DRENO, B.; FINLAY, A.; LEYDEN, J. J. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*, v. 49, p. S1–37, 2003.
40. GONG, J.Q. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled Trial. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):680-7.

41. GOWD, V.; KARIM, N.; SHISHIR, M. R. I.; XIE, L.; CHEN, W. Dietary polyphenols to combat the metabolic diseases via altering gut microbiota. *Trends In Food Science & Technology*, v. 93, p. 81-93, nov. 2019.
42. GRICE, E. A.; KONG, H. H.; CONLAN, S. et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science*, v. 324, n. 5931, p. 1190-1192, 2009.
43. GRICE, E. A.; SNITKIN, E. S.; YOCKEY, L. J. et al. Longitudinal shift in diabetic wound microbiota correlates with prolonged skin defense response [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Oct 12;107(41):17851]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 107, n. 33, p. 14799-14804, 2010.
44. GRICE, Elizabeth A.; SEGRE, Julia A.. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, v. 9, n. 4, p. 244-253, Mar 16, 2011. DOI: 10.1038/nrmicro2537.
45. GUÉNICHE, A.; BENYACOU, J.; BUETLER, T.; SMOLA, H.; BLUM, S. Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur J Dermatol*, v. 16, n. 5, p. 511-517, 2006.
46. HEDRICH, C. M. Shaping the spectrum - From autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol*, v. 165, p. 21-28, 2016.
47. HILL, C.; GUARNER, F.; REID, G. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, v. 11, n. 8, p. 506-514, 2014.
48. HONG, K. B.; HONG, Y. H.; JUNG, E. Y. et al. Changes in the Diversity of Human Skin Microbiota to Cosmetic Serum Containing Prebiotics: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Pers Med*, v. 10, n. 3, p. 91, 2020.
49. HUANG, C.; YI, X.; LONGO, H. et al. Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, v. 108, p. 102391, 2020.
50. IEBBA V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, Cicerone C, Corazziari E, Pantanella F, Schippa S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*. 2016 Jan;39(1):1-12. PMID: 26922981.
51. IINUMA, K.; SATO, T.; AKIMOTO, N. et al. Involvement of *Propionibacterium acnes* in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol*, v. 129, p. 2113-2119, 2009.

52. ISHII, Yuki et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* attenuates UV-induced barrier perturbation and oxidative stress in hairless mice skin. *Archives Of Dermatological Research*, [S.L.], v. 306, n. 5, p. 467-473, 11 jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-014-1441-2>.
53. ISO 10993-5:2009(E). Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. 3rd Edition. International Organization for Standardization, 2009. 42p.
54. JUNG, EY et al. Evaluation of Anti-Wrinkle Effects of DuOligo, Composed of Lactulose and Galactooligosaccharides. *Prev Nutr Food Sci*. 2017 Dec; 22(4):381-384. doi: 10.3746/pnf.2017.22.4.381.
55. KADOOKA, Y; SATO, M; IMAIZUMI, K; A OGAWA,; IKUYAMA, K; AKAI, Y; OKANO, M; KAGOSHIMA, M; TSUCHIDA, T. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal Of Clinical Nutrition*, [S.L.], v. 64, n. 6, p. 636-643, 10 mar. 2010. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1038/ejcn.2010.19.
56. KAMAMOTO, CSL et al. Cutaneous fungal microbiome: *Malassezia* yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1361573. Published 2017 Oct 23. doi:10.1080/19381980.2017.1361573.
57. KANG, BS et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in *acne vulgaris*, and its therapeutic effect. *J Microbiol*. 2009 Feb;47(1):101-9. doi: 10.1007/s12275-008-0179-y.
58. KHADKA, VD et al. The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 24;11:720674. doi: 10.3389/fcimb.2021.720674.
59. KHANGWAL, Ishu; SHUKLA, Pratyosh. Prospecting prebiotics, innovative evaluation methods, and their health applications: a review. *3 Biotech*, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 187-187, 25 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s13205-019-1716-6.

60. KISITU, J. et al. Chemical concentrations in cell culture compartments (C5) - Concentration Definitions. *ALTEX*, v. 36, n. 1, p. 155-161, 2020. DOI: 10.14573/altex.1901031.
61. KLOOS, Wesley E.; MUSSELWHITE, Margaret S. Distribution and Persistence of *Staphylococcus* and *Micrococcus* Species and Other Aerobic Bacteria on Human Skin. *Applied Microbiology*, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 381-395, set. 1975. American Society for Microbiology. doi:10.1128/am.30.3.381-395.1975.
62. KONG, HH. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med*. 2011;17:320–328.
63. KONG, HH. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22:850–859.
64. KOUTNIKOVA, Hana et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj Open*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-12, mar. 2019. BMJ. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>.
65. KWON, S et al. Changes in Lesional and Non-lesional Skin Microbiome During Treatment of Atopic Dermatitis. *Acta Derm. Venereol*. 2019 Mar 1;99(3):284-290. doi: 10.2340/00015555-3089.
66. LANGAN, EA et al. Combined culture and metagenomic analyses reveal significant shifts in the composition of the cutaneous microbiome in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1254-1264. doi: 10.1111/bjd.17989.
67. LEE, DE et al. Clinical Evidence of Effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on Skin Aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Journal Of Microbiology And Biotechnology*, [S.L.], v. 25, n. 12, p. 2160-2168, 28 dez. 2015. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1509.09021>.
68. LEEMING, JP et al. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol*. 1986;115(5):551-556. doi:10.1111/j.1365-2133.1986.tb05764.x.
69. LEMBKE, C.; PODBIELSKI, A.; HIDALGO-GRASS, C. *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations. In: NILSSON, Jonas A. (Ed.). *Medical microbiology*. Springer International Publishing, 2016.

70. LEVKOVICH, T et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. PLoS One. 2013;8(1):e53867. doi: 10.1371/journal.pone.0053867.
71. LEWIS, Daniel J.; CHAN, Warren H.; HINOJOSA, Tiffany; HSU, Sylvia; FELDMAN, Steven R.. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: a review. Clinics In Dermatology, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 160-166, mar. 2019. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.011.
72. LEYDEN, JJ et al. Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. Dermatologia 1998; 196 :55-58.
73. LI, HY et al. Plant-Based Foods and Their Bioactive Compounds on Fatty Liver Disease: effects, mechanisms, and clinical application. Oxidative Medicine And Cellular Longevity, [S.L.], v. 2021, p. 1-23, 1 mar. 2021. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6621644>.
74. LI, M et al. The potential prebiotic effect of 2-Butyloctanol on the human axillary microbiome. International Journal Of Cosmetic Science, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 627-635, 6 out. 2021. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/ics.12738>.
75. LIN, Q et al. Malassezia and Staphylococcus dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis. n 2020 Mar 26. doi: 10.1007/s00449-020-02333-5.
76. LIU-WALSH, F et al. Prebiotic Colloidal Oat Supports the Growth of Cutaneous Commensal Bacteria Including S. epidermidis and Enhances the Production of Lactic Acid. Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology, [S.L.], v. 14, p. 73-82, jan. 2021. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/ccid.s253386>.
77. LODOVICO, Silvia di; GASPARRI, Franco; CAMPLI, Emanuela di; FERMO, Paola di; D'ERCOLE, Simonetta; CELLINI, Luigina; GIULIO, Mara di. Prebiotic Combinations Effects on the Colonization of Staphylococcal Skin Strains. Microorganisms, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 37, 24 dez. 2020. MDPI AG. doi: 10.3390/microorganisms9010037.
78. MACFARLANE, G. T; CUMMINGS, J. H. Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health?. Bmj, [S.L.], v. 318, n. 7189, p. 999-1003, 10 abr. 1999. BMJ. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7189.999>.
79. MADISON, Kathi C.. Barrier Function of the Skin: ::la raison d'être:: of the epidermis. Journal Of Investigative Dermatology, [S.L.], v. 121, n. 2, p. 231-241, ago. 2003. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x>.

80. MADISON, Kathi C.. Barrier Function of the Skin: *la raison d'être* of the epidermis. *Journal Of Investigative Dermatology*, [S.L.], v. 121, n. 2, p. 231-241, ago. 2003. Elsevier BV. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
81. MAGUIRE, Mia; MAGUIRE, Greg. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Archives Of Dermatological Research*, [S.L.], v. 309, n. 6, p. 411-421, 19 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00403-017-1750-3.
82. MARZIO, Luisa di; CINQUE, Benedetta; SIMONE, Claudio de; CIFONE, M. Grazia. Effect of the Lactic Acid Bacterium *Streptococcus thermophilus* on Ceramide Levels in Human Keratinocytes *In Vitro* and Stratum Corneum *In Vivo*. *Journal Of Investigative Dermatology*, [S.L.], v. 113, n. 1, p. 98-106, jul. 1999. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00633.x>.
83. MAYSLICH, Constance; GRANGE, Philippe Alain; DUPIN, Nicolas. Cutibacterium acnes as an Opportunistic Pathogen: an update of its virulence-associated factors. *Microorganisms*, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 303, 2 fev. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9020303>.
84. MCGINLEY, KJ et al. Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: correlation of *Propionibacterium acnes* populations with sebaceous secretion. *J Clin Microbiol* 1980;12:672–675.
85. MOTTIN, Vitória H. M.; SUYENAGA, Edna S.. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *International Journal Of Dermatology*, [S.L.], v. 57, n. 12, p. 1425-1432, 20 abr. 2018. Wiley. doi: 10.1111/ijd.13972.
86. MUTO, Jun et al. Highly concentrated trehalose induces prohealing senescence-like state in fibroblasts via CDKN1A/p21. *Communications Biology*, v. 6, n. 1, p. 1-18, Jan 6, 2023. DOI: 10.1038/s42003-022-04408-3.
87. MY MICROBIOME. Microbiome-friendly Certification. Disponível em: [www.microbiome-friendly.com](http://www.microbiome-friendly.com). Acesso em: 30 jun. 2023.
88. NAIK, HB et al. Skin Microbiota Perturbations Are Distinct and Disease Severity-Dependent in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2029 Apr;140(4):922-925.e3. doi: 10.1016/j.jid.2019.08.445. Epub 2019 Sep 17.

89. NGUYEN, Alan V.; SOULIKA, Athena M.. The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal Of Molecular Sciences*, v. 20, n. 8, p. 1811, Apr 12, 2019. DOI: 10.3390/ijms20081811.
90. NODAKE, Y et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe--A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci*. 2015 Aug;79(2):119-26. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.001. Epub 2015 May 14. PMID: 26012780.
91. NOLE, Katherine L. Baquerizo; YIM, Elizabeth; KERI, Jonette E.. Probiotics and prebiotics in dermatology. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, [S.L.], v. 71, n. 4, p. 814-821, out. 2014. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.050.
92. NOTAY, M et al. The use of topical *Nitrosomonas eutropha* for cosmetic improvement of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Mar;19(3):689-693. doi: 10.1111/jocd.13060. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31257694.
93. NYQUIST, O. Ludvig; MCLEOD, Anette; BREDE, Dag A.; SNIPEN, Lars; AAKRA, Ågot; NES, Ingolf F.. Comparative genomics of *Lactobacillus sakei* with emphasis on strains from meat. *Molecular Genetics And Genomics*, [S.L.], v. 285, n. 4, p. 297-311, 3 mar. 2011. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00438-011-0608-1.
94. OLVEIRA, Gabriel; GONZÁLEZ-MOLERO, Inmaculada. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y Nutrición*, [S.L.], v. 63, n. 9, p. 482-494, nov. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>.
95. PANDEY, Kavita. R.; NAIK, Suresh. R.; VAKIL, Babu. V.. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal Of Food Science And Technology*, [S.L.], v. 52, n. 12, p. 7577-7587, 22 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>.
96. PASSOS, Luciana Maria Liboni; PARK, Yong Kun. Frutooligossacarídeos: implicações na saúde humana e utilização em alimentos. *Ciência Rural*, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 385-390, abr. 2003. FapUNIFESP (SciELO). doi: 10.1590/s0103-84782003000200034.
97. PELUZIO, Maria do Carmo Gouveia; MARTINEZ, J. Alfredo; MILAGRO, Fermin I.. Postbiotics: metabolitos e mecanismos envolvidos nas interações entre microbiota e

- hospedeiro. *Trends In Food Science & Technology*, [S.L.], v. 108, p. 11-26, fev. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2020.12.004>.
98. PETROV, Anja et al. Prebiotic effect of galacto-oligosaccharides on the skin microbiota and determination of their diffusion properties. *International Journal Of Cosmetic Science*, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 309-319, 13 maio 2022. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/ics.12778>.
  99. PRESCOTT, SL et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J.* 2017 Aug 22;10(1):29. doi: 10.1186/s40413-017-0160-5. PMID: 28855974; PMCID: PMC5568566.
  100. PROCTOR, R. A.; PETERS, G. *Staphylococcus*. In: UNIVERSITY OF TEXAS MEDICAL BRANCH AT GALVESTON. *Medical microbiology*. Cap. 14, p. 235-248. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/>. Acesso em: 23 mar. 2023.
  101. QUAN, C et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium*. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr;82(4):955-961. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.024. Epub 2019 Jun 19.
  102. REYES-DELATORRE, Alejandro; TERESA, Maria; RAFAEL, Juan. Carbohydrate Metabolism in *Drosophila*: reliance on the disaccharide trehalose. *Carbohydrates - Comprehensive Studies On Glycobiology And Glycotechnology*, [S.L.], v. 1, n. 14, p. 318-338, 21 nov. 2012. InTech. doi: 10.5772/50633.
  103. ROBERFROID, M et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010 Aug;104 Suppl 2: S1-63. doi: 10.1017/S0007114510003363. PMID: 20920376.
  104. ROGERS, Kathie L.; FEY, Paul D.; RUPP, Mark E.. Coagulase-Negative Staphylococcal Infections. *Infectious Disease Clinics Of North America*, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 73-98, mar. 2009. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.idc.2008.10.001.
  105. SABATER-MOLINA, M.; LARQUÉ, E.; TORRELLA, F.; ZAMORA, S.. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *Journal Of Physiology And Biochemistry*, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 315-328, set. 2009. Springer Science and Busine
- SÁNCHEZ-ZAPATA, Elena; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, Juana; PÉREZ-ALVAREZ, José A.; SOARES, José; SOUSA, Sergio; GOMES, Ana M.P.; PINTADO, Manuela M.e.. In vitro evaluation of “horchata” co-products as carbon source for probiotic bacteria growth.

- Food And Bioproducts Processing, [S.L.], v. 91, n. 3, p. 279-286, jul. 2013. Elsevier BV. Disponível em: doi: 10.1016/j.fbp.2012.11.003.
106. SAINT-LEGER, D et al. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. I. In vitro study of squalene oxidation. *Br J Dermatol* 1986; 114:535–542.
  107. SÁNCHEZ-ZAPATA, Elena et al. Evaluation of the Effect of Tiger Nut Fibre as a Carrier of Unsaturated Fatty Acids Rich Oil on the Quality of Dry-Cured Sausages. *Food And Bioprocess Technology*, v. 6, n. 5, p. 1181-1190, 27 nov. 2011. DOI: 10.1007/s11947-011-0733-1.
  108. SANFORD, James A.; GALLO, Richard L.. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Seminars In Immunology*, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 370-377, nov. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005>.
  109. SARAF, M; JHA, R. Prebiotics: Definição, tipos, fontes, mecanismos e aplicações clínicas. *Foods*, 9(3), 384. doi: 10.3390/foods9030384.
  110. SCAGLIONE, GL et al. Evaluation of cutaneous, oral and intestinal microbiota in patients affected by pemphigus and bullous pemphigoid: A pilot study. *Exp Mol Pathol*. 2020 Feb;112:104331. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104331. Epub 2019 Nov 6.
  111. SCHARSCHMIDT, TC et al. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity*. 2015;43:1011-1021.
  112. SCHMIDT, Torsten C. et al. Occurrence and fate modeling of MTBE and BTEX compounds in a Swiss Lake used as drinking water supply. *Water Research*, v. 38, n. 6, p. 1520-1529, mar. 2004. DOI: 10.1016/j.watres.2003.12.027.
  113. Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(5):574-580.
  114. SCHOMMER, Nina N.; GALLO, Richard L.. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends In Microbiology*, v. 21, n. 12, p. 660-668, dez. 2013. DOI: 10.1016/j.tim.2013.10.001.
  115. Shu M, Wang Y, Yu J, et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2013;8(2):e55380. doi:10.1371/journal.pone.0055380.

116. SLAVIN, Joanne. Fiber and Prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 1417-1435, 22 abr. 2013. MDPI AG. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/nu5041417>.
117. SLAVIN, Joanne. Fiber and Prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, v. 5, n. 4, p. 1417-1435, 22 abr. 2013. DOI: 10.3390/nu5041417.
118. SÓŁKIEWICZ, Jakub; MARZEC, Aleksandra; RUSZCZYŃSKI, Marek; FELESZKO, Wojciech. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 2189, 23 Jul. 2020. MDPI AG. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082189>.
119. STEHLIKOVA Z, Kostovcik M, Kostovcikova K, Kverka M, Juzlova K, Rob F, Hercogova J, Bohac P, Pinto Y, Uzan A, Koren O, Tlaskalova-Hogenova H, Jiraskova Zakostelska Z. Dysbiosis of Skin Microbiota in Psoriatic Patients: Co-occurrence of Fungal and Bacterial Communities. *Front Microbiol.* 2019 Mar 21;10:438. doi: 10.3389/fmicb.2019.00438. PMID: 30949136; PMCID: PMC6437110.
120. TEBERGA, Patricia Marins Freire. Avaliação do efeito de diferentes prebióticos sobre o desenvolvimento de cepas de lactobacillus. 2017. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Escola de Engenharia, Universidade de São Paulo, Lorena, 2017.
121. TEBERGA, Patricia Marins Freire. Avaliação do efeito de diferentes prebióticos sobre o desenvolvimento de cepas de Lactobacillus. 2017. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biotecnologia Industrial, Universidade de São Paulo, Lorena, 2017.
122. Thompson KG, Rainer BM, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Kang S, Chien AL. Comparison of the skin microbiota in acne and rosacea. *Exp Dermatol.* (2020) doi: 10.1111/exd.14098.
123. TSILINGIRI, K.; RESCIGNO, M.. Postbiotics: what else?. *Beneficial Microbes*, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 101-107, 1 Mar. 2013. Wageningen Academic Publishers. Available at: <http://dx.doi.org/10.3920/bm2012.0046>.
124. TWO, Aimee M.; NAKATSUJI, Teruaki; KOTOL, Paul F.; ARVANITIDOU, Evangelia; DUTHUMM, Laurence; HATA, Tissa R.; GALLO, Richard L.. The Cutaneous Microbiome and Aspects of Skin Antimicrobial Defense System Resist Acute Treatment with Topical Skin Cleansers. *Journal Of Investigative Dermatology*, [S.L.], v. 136, n. 10, p. 1950-1954, Oct. 2016. Elsevier BV. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.06.612>.

125. UL PROSPECTOR. Source your material. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la>. Acesso em: 30 jun. 2023.
126. US Food and Drug Administration. Cosmetics Overview. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/regulated-products/cosmetics-overview#cosmetic>. Acesso em: 23 mar. 2023.
127. VALCHEVA, Rosica; DIELEMAN, Levinus A.. Prebiotics: definition and protective mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 27-37, Feb. 2016. Elsevier BV. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.008>.
128. VALDIMARSSON, Helgi; BAKER, Barbara S.; JÓNSDÓTTIR, Ingileif; POWLES, Ann; FRY, Lionel. Psoriasis: a t-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens?. *Immunology Today*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 145-149, mar. 1995. Elsevier BV. Disponível em: doi: 10.1016/0167-5699(95)80132-4.
129. Wang R, Farhat M, Na J, Li R, Wu Y. Bacterial and fungal microbiome characterization in patients with rosacea and healthy controls. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):1112-1114. doi: 10.1111/bjd.19315.
130. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):361-72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8. Epub 2011 Aug 29. Erratum in: *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):314. PMID: 21880356.
131. WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S. M.; SEIFERT, H.; WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B.. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 309-317, 1 ago. 2004. Oxford University Press (OUP). Disponível em: doi: 10.1086/421946.
132. Wood DLA, Lachner N, Tan JM, Tang S, Angel N, Laino A, Linedale R, Lê Cao KA, Morrison M, Frazer IH, Soyer HP, Hugenholtz P. A Natural History of Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Microbiomes. *mBio*. 2018 Oct 9;9(5). pii: e01432-18. doi: 10.1128/mBio.01432-18.
133. WU, Yi-Tei; YANG, Wen-Yuan; WU, Yi-Hsieng Samuel; CHEN, Jr-Wei; CHEN, Yi-Chen. Modulations of growth performance, gut microbiota, and inflammatory cytokines by trehalose on *Salmonella* Typhimurium-challenged broilers. *Poultry Science*, [S.L.], v.

- 99, n. 8, p. 4034-4043, ago. 2020. Elsevier BV. Disponível em: doi: 10.1016/j.psj.2020.03.053.
134. Xu J, Saunders CW, Hu P, et al. Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(47):18730-18735. doi: 10.1073/pnas.0706756104
  135. Ying S, Zeng DN, Chi L, et al. The influence of age and gender on skin microbial communities in urban and rural human populations. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141842. Published October 28, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0141842
  136. YU, Yue; CHENG, Amy S.; WANG, Lawrence; DUNNE, W. Michael; BAYLISS, Susan J.. Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, [S.L.], v. 57, n. 4, p. 596-600, Oct. 2007. Elsevier BV. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.004>.
  137. ZÓŁKIEWICZ, Jakub; MARZEC, Aleksandra; RUSZCZYŃSKI, Marek; FELESZKO, Wojciech. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 2189, 23 Jul. 2020. MDPI AG. Available at: doi: 10.3390/nu12082189.