



---

---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

---

**MICROBIOTA DA PELE: NOVOS DESAFIOS****SKIN MICROBIOTA: NEW CHALLENGES**

Katia Sivieri<sup>1</sup>  
Caroline de Codes Crespo<sup>2</sup>  
Juliano Novak<sup>3</sup>  
Jéssica Crema Tobará<sup>4</sup>  
Waleska Kerllen Martins<sup>5</sup>

**RESUMO**

Comunidades complexas de bactérias, fungos e vírus prosperam em nossa pele. A composição dessas comunidades depende das características da pele, como concentração das glândulas sebáceas, teor de umidade e temperatura, bem como da genética do hospedeiro e fatores ambientais exógenos. Estudos metagenômicos recentes descobriram uma diversidade surpreendente dentro desses ecossistemas e promoveram uma nova visão dos organismos comensais durante as diferentes fases da vida humana. Portanto nesta revisão de literatura buscamos compreender as interações micróbio-hospedeiro e descobrir os fatores que impulsionam a colonização microbiana nos ajudará a entender a patogênese das doenças de pele e a desenvolver novas terapêuticas pro-microbianas e antimicrobianas.

**Palavras-chave:** microbiota, microbioma, técnicas moleculares, pele.

**Descritores:** Microbiota. Microbioma. Técnicas moleculares. Pele.

**ABSTRACT**

Complex communities of bacteria, fungi and viruses thrive on our skin. The composition of these communities depends on the characteristics of the skin, such as concentration of sebaceous glands, moisture and temperature content, as well as the host's genetics and exogenous environmental factors. Recent metagenomic studies have discovered a surprising diversity within these ecosystems and have promoted a new view of commensal organisms during the different stages of human life. Thus, this review explores microbe-host interactions and discovering the factors that drive microbial colonization will help us understand the pathogenesis of skin diseases and develop new promicrobial and antimicrobial therapies.

**Keywords:** Microbiota. Microbiome. Molecular tools. Skin.

---

<sup>1</sup>Bióloga, Doutora em Bioquímica Farmacêutica, Docente-pesquisadora - Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP), Docente-pesquisadora do Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). E-mail: [katia.sivieri@kroton.com.br](mailto:katia.sivieri@kroton.com.br).

<sup>2</sup>Mestranda em Biotecnologia e Inovação em Saúde – Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP). E-mail: [ca-crespo@hotmail.com](mailto:ca-crespo@hotmail.com).

<sup>3</sup>Biomédico, Mestre em Patologia, Doutorando em Patologia – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). E-mail: [junovak1@hotmail.com](mailto:junovak1@hotmail.com).

<sup>4</sup>Mestranda em Biotecnologia e Inovação em Saúde – Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP). E-mail: [jeject@gmail.com](mailto:jeject@gmail.com).

<sup>5</sup>Farmacêutica, Doutora em Oncologia, Docente-pesquisadora - Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP). E-mail: [waleska.gardesani@anhanguera.com](mailto:waleska.gardesani@anhanguera.com).



## INTRODUÇÃO

Recentemente, os avanços metagenômicos nos permitiram examinar não apenas um patógeno de cada vez, mas milhares de microrganismos diferentes simultaneamente. Com essas técnicas, os cientistas descobriram comunidades microbianas surpreendentemente diversas e complexas que prosperam nas superfícies epiteliais de cada indivíduo. Essas comunidades influenciam a fisiologia humana que agora estamos começando a conhecer e apreciar<sup>1</sup>.

Estima-se que 1 milhão de bactérias, com centenas de espécies distintas, habita cada centímetro quadrado de pele. Muitos estudos vêm sugerindo que os microrganismos podem contribuir até para doenças não infecciosas, como dermatite atópica, psoríase, rosácea e acne, embora estudos moleculares recentes estejam começando a explicar a complexa relação entre hospedeiro e os microrganismos<sup>1</sup>. Esses estudos estabeleceram um novo paradigma sobre como os microrganismos causam doenças, onde não apenas como patógenos, mas também comprometendo o equilíbrio no ecossistema comensal da pele.

Esta revisão descreverá brevemente estudos representativos da microbiota da pele, mas incidirá principalmente sobre as lacunas atuais na pesquisa, questões clínicas relevantes e métodos potenciais para abordar essas questões.

### 1. Microbiota e microbioma da pele humana

Microbiota refere-se aos microrganismos que estabelecem residência permanente ou não, sem causar infecções ou nenhum outro dano ao hospedeiro em situações normais. No corpo humano a microbiota distribui-se pelas partes do corpo que estão em contato com o meio externo como pele e mucosas<sup>1</sup>.

O ser humano possui cerca de 10 vezes mais células microbianas do que células humanas, sendo considerado um "superorganismo", composto por células bacterianas e humanas. Em 2007, o "National Institute of Health" (NIH), nos Estados Unidos, lançou o Projeto Microbioma Humano (PMH), o qual forneceu uma coleção de seqüências do gene *16S rRNA* coletadas de locais em todo o corpo humano<sup>2</sup>. Após o Projeto Microbioma Humano ficou estabelecida a definição dos termos microbioma e microbiota. Microbioma é o catálogo genômico dos microrganismos, já o termo microbiota pode ser definido como uma variedade de fungos, bactérias e vírus que habitam o corpo humano<sup>3</sup>. O microbioma humano pode ser dividido em cinco principais áreas, sendo-as; vias respiratórias, pele, cavidade oral, do trato gastrointestinal e vaginal<sup>4</sup>. Com uma extensão conceitual do PMH, foi possível estabelecer uma gama de configurações estruturais e funcionais na microbiota de uma população saudável, permitindo futura caracterização das aplicações epidemiológicas, ecológicas e translacionais do microbioma humano<sup>2</sup>.



A colonização das regiões do organismo não ocorre de maneira homogênea, sendo que cada sítio possui uma microbiota com características próprias. A microbiota pode ser dividida em i) transitória ou alóctone, compreendendo os microrganismos que permanecem por pouco tempo no organismo, sem estabelecer uma colonização significativa; ou ii) residente ou autóctone, compreendendo os microrganismos que colonizam o organismo em condições de simbiose com o hospedeiro, por período indeterminado, em situações normais<sup>5</sup>.

São vários os benefícios observados entre essa relação de simbiose entre hospedeiro e os microrganismos, tendo destaque para o antagonismo microbiano, em que a microbiota protege o hospedeiro impedindo a colonização por microrganismos potencialmente patogênicos, através da competição por nutrientes, sítios de adesão, produção de substâncias nocivas aos patógenos e alterações das condições ambientais, como alteração de pH local e disponibilidade de oxigênio<sup>6</sup>. Qualquer alteração na microbiota, portanto, pode resultar no desenvolvimento de doenças causadas por microrganismos patogênicos, incluindo vírus<sup>7</sup>. Assim, dentre as áreas da microbiota, a da pele destaca-se por sua complexidade.

### 1.1 Pele

A pele é constituída por duas camadas principais, denominadas epiderme e derme (Figura 1). A epiderme é a camada mais externa da pele, mais protetora devido a sua localização. Constitui-se de um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, com escassa matriz extracelular, a qual consiste, principalmente, de uma fina camada denominada lâmina basal rica em laminina, que se situa subjacente ao epitélio. As células mais abundantes nesse epitélio são os queratinócitos, os quais são organizados em 5 estratos: 1) camada basal, na qual se localizam as células-tronco as quais se encontram distribuídas aleatoriamente, sendo responsáveis pela contínua renovação do epitélio epidérmico; 2) camada espinhosa constituída por queratinócitos cubóides ou ligeiramente achatados; 3) camada granulosa constituída de queratinócitos poligonais achatados; 4) camada lúcida constituída por uma delgada camada de queratinócitos achatados; e 5) camada córnea, mais externa, com espessura variável sendo constituída por queratinócitos cornificados, achatados e secos. No entanto, a epiderme apresenta ainda três tipos celulares distintos – os melanócitos, as células de Langerhans e as de Merkel<sup>8</sup>.

A derme, localizada logo abaixo da epiderme, é constituída por dois diferentes estratos: papilar, camada superior constituída por um tecido conjuntivo frouxo que forma as papilas dérmicas, e o estrato reticular, camada inferior mais espessa, constituída por tecido conjuntivo denso. Os fibroblastos são o principal tipo celular compondo a derme e estão envolvidos nos processos de secreção de colágeno e elastina. Além dos fibroblastos, células endoteliais, nervosas e dendríticas



também estão presentes na derme, e é nesta camada que estão incorporadas as terminações nervosas, glândulas sebáceas, folículos capilares, bem como os vasos sanguíneos e linfáticos<sup>9</sup>. Logo abaixo da derme, existe ainda um tecido adiposo, denominado hipoderme, que tem origem mesodérmica, cujas funções são armazenar energia, proteger contra choques mecânicos, permitir mobilidade sobre estruturas profundas e atuar como isolante térmico<sup>10-11</sup>.

Além do aspecto estrutural, a pele apresenta conformidades e propriedades físico-químicas diferentes ao longo do corpo. Por exemplo, a camada córnea além de conter queratinócitos mortos, sem núcleo com citoplasma rico em queratina e filagrina, contém também lipídios, peptídeos antimicrobianos, enzimas, sais, dentre outros compostos, os quais são secretados por folículos pilosos apresentando glândulas sebáceas anexas (i.e., folículo polissebáceo). As glândulas sebáceas são responsáveis pela produção de sebo<sup>12-13</sup>. Existem diversos lipídios encontrados na pele que são incomuns a outros órgãos<sup>14</sup>, como o ácido graxo sapiênico (C16:1 Δ6) que apresenta atividades antimicrobianas, enquanto outros lipídeos, por exemplo, ácidos graxos de cadeia curta são produzidos por bactérias comensais da pele, tais como *Propionibacterium acnes*<sup>15</sup>.

A pele é o órgão humano mais exposto do corpo em relação às mudanças ambientais e ao estresse, no entanto atua como uma barreira protetora na colonização por microrganismos, embora possua um ecossistema microbiano dinâmico e complexo<sup>16</sup>, mesmo com o contato diário com microrganismos diferentes, há um controle desta microbiota, como por exemplo a produção de suor que altera o pH na superfície da pele da pele controlando assim o crescimento de microrganismos patogênicos<sup>17</sup>. Anteriormente acreditava-se que a constituição da microbiota da pele fosse exclusivamente por agentes potencialmente infecciosos, no entanto os estudos envolvendo-a apontaram grandes avanços devido à disponibilidade de técnicas independentes de cultivo, tais como o sequenciamento de alto rendimento (análise metagenômica) que possibilitou a identificação e caracterização do microbioma de microrganismos que ocupam os diversos locais da pele.

## 1.2 Microbiota cutânea

A composição da microbiota da pele, referida aqui como microbiota cutânea, pode ser dividida em dois grupos: microrganismos residentes e microrganismos transitórios, este segundo podendo ser dividido em comensais ou patogênicos. Os microrganismos residentes constituem um grupo relativamente fixo que se encontram rotineiramente na pele e, em caso de perturbação, ocorre o reestabelecimento. Estes são normalmente considerados microrganismos comensais pois, a relação que estabelecem com a pele não é prejudicial e pode trazer benefícios para o hospedeiro, tais como: como inibição de espécies patogênicas, além de produção de ácidos graxos (ácido sapiênico) e sebo<sup>18</sup>. O sebo é composto quase em sua totalidade por lipídeos, principalmente triglicerídeos, ésteres de ácidos



graxos, ceras estereficadas, esqualeno e colesterol esterificado. Com função principal de proteção da pele quanto à perda de água transepidermal, além de ação antifúngica e antibacteriana<sup>9</sup>.

Os microrganismos transitórios são definidos como contaminantes com pouca ou nenhuma capacidade de crescimento ou reprodução no ambiente cutâneo<sup>19</sup>. Por não residirem permanentemente na pele, originam-se do ambiente de forma a persistir na pele em período intermitente. Sabe-se o grau de patogenicidade de ambos os grupos residentes e transitórios depende das condições de higiene, da resposta imune, e ainda em função da integridade da barreira protetiva da pele. Contudo, mediante algum tipo de desequilíbrio na microbiota cutânea, pode evoluir a um caráter patogênico<sup>18</sup>.

Como as regiões da pele variam consideravelmente em relação à densidade e variedade de glândulas e folículos pilosos, ocorre a formação de diferentes nichos em localizações distintas possibilitando o crescimento de diferentes espécies bacterianas ao longo da pele. Desta forma, em áreas mais sebáceas, como a face e o tronco, vê-se o predomínio de espécies como *Cutibacterium* spp. e *Staphylococcus* spp. Ao contrário das regiões mais sebáceas, as regiões mais úmidas, como axilas e dobras do cotovelo e joelho, apresentam uma diversidade na sua microbiota caracterizada pelo predomínio de *Corynebacterium* spp, *Staphylococcus* spp e beta-*Proteobacteria* spp<sup>13; 20</sup>. Já as áreas secas da pele, como antebraço, nádegas e partes da mão, são regiões que apresentam maior diversidade de espécies colonizando, sendo frequentemente encontradas bactérias representantes dos filos Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes e Bacteriodetes<sup>13</sup>.

As propriedades químicas, fatores microbianos e dos hospedeiros influenciam na composição bacteriana da pele. Por exemplo, a mesma cepa de *Cutibacterium acnes* pode ser encontrada em vários locais do corpo de um mesmo indivíduo, no entanto, o mesmo não ocorre para o *Staphylococcus epidermidis*, os quais diferem entre os sítios do corpo de um mesmo indivíduo. Contudo, tendem ser semelhantes em indivíduos diferentes quando considerado o mesmo sítio, no caso das axilas<sup>20-21</sup>.

Embora exista uma variedade bacteriana ocupando diferentes nichos da pele, as principais espécies são Gram +, principalmente *S. epidermidis*<sup>22</sup>. *S. epidermidis* e *P. acnes* representam em torno de 6% da microbiota cutânea, sendo considerados como comensais na pele podendo auxiliar no combate de patógenos, de forma a regular a homeostase do microbioma<sup>19</sup>. Apesar da *S. epidermidis* ser uma espécie comensal na pele, infecções causadas por este microrganismo são bastante variadas e incluem bacteremias, infecção de válvulas cardíacas, infecção de próteses de válvulas cardíacas, osteomielites, peritonites durante processos de hemodíálises ambulatoriais, mediastinites, prostatites, infecção de marcapassos permanentes, cateteres intravasculares, líquido cefalorraquidiano, uma grande variedade de aparelhos ortopédicos e infecções do trato urinário entre outras<sup>13</sup>.

Do mesmo gênero, *Staphylococcus aureus* pode estar presente em até 25% dos indivíduos, sendo encontrado principalmente em regiões úmidas da pele. Mesmo que presentes em menores quantidades,



podem ser encontrados os gêneros *Streptococcus*, *Micrococcus* e *Clostridium* ao longo da pele. Além desses, são encontrados também fungos, tais como *Cândida spp.* e *Malassezia spp.* (predominantes em áreas sebáceas), os quais coabitam juntamente com as diversas espécies bacterianas<sup>23</sup>. Também foram identificados ácaros, tais como o Demodex na pele<sup>13</sup>.

As bactérias constituintes da microbiota cutânea são geralmente anaeróbicas e anaeróbias facultativas. Além disso, são menos propensas a exibir motilidade deslizante, a espiralar ou em forma de bastão, e a crescer em cadeias. Por fim, as bactérias da pele são sensíveis a pH alto e condições hipotônicas, preferindo temperaturas mais altas<sup>24</sup>.

### 1.3 Evolução da microbiota cutânea: do nascimento a velhice

Sabe-se que há relevantes associações entre a diversidade da microbiota em vários locais do corpo e alguns fatores como o tipo de comunidade em que um indivíduo se insere, amamentação, gênero e nível de educação<sup>25</sup>. E mesmo para um mesmo indivíduo saudável a diversidade e abundância dos microrganismos característicos de cada habitat variam amplamente, com forte especialização em nichos dentro e entre indivíduos<sup>2</sup>. De fato, desde o nascimento o organismo sofre constantes alterações fisiológicas e, a pele, não é exceção. A composição da microbiota cutânea passa por mudanças notáveis ao longo da vida. A sua formação tem início durante o nascimento e ocorre principalmente de acordo com o local do corpo ao longo das semanas<sup>26</sup>.

A constituição do microbiota cutânea, nas primeiras 24 horas após o parto, sofre influência do tipo de parto realizado pois, crianças que nascem via vaginal apresentam uma microbiota cutânea semelhante à microbiota do epitélio vaginal materno enquanto que, as crianças que nascem por cesariana apresentam um microbiota que se relaciona com a microbiota cutânea da mãe<sup>26</sup>.

À medida que a idade avança, há aumento da diversidade e complexidade da microbiota cutânea<sup>27</sup>, calcula-se que a pele contenha cerca de um bilhão de bactérias por cm<sup>2</sup> de pele e desta forma, ao juntar-se com os outros tipos de microrganismos que habitam a pele, o número chega a ser dez vezes superior ao número de células humanas<sup>18;27</sup>. No entanto, tal composição tem influência de fatores intrínsecos como idade, sexo, aspectos genéticos e imunes e fatores extrínsecos como ambientais, higiênicos, uso de medicamentos e estilo de vida, os quais são fundamentais na composição da microbiota cutânea<sup>18; 28</sup>. A idade e gênero são fatores bastante significativos, visto que deles advêm diferenças na produção de hormônios, suor e sebosidade, além do pH, espessura da pele e crescimento piloso, os quais são considerados como fatores que determinantes do tipo de microbiota<sup>29</sup>. Neste sentido, Fierer et al., (2008) demonstraram que mulheres apresentaram diversidade na microbiota cutânea das mãos superior à dos homens, podendo isto estar relacionado com o fato da pele das suas mãos ter um pH menos ácido<sup>30</sup>.



Em crianças, o filo Firmicutes é o mais prevalente, devido às características da pele infantil, que apresenta hidratação superior à adulta e baixo conteúdo sebáceo<sup>27</sup>. No entanto, mudanças significativas são vistas durante a puberdade podendo ser vista diminuição da abundância de Firmicutes, incluindo *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. e aumento do predomínio de *Corynebacterium* spp. e *Cutibacterium* spp<sup>31</sup>. Apesar da exposição contínua da pele ao ambiente externo na fase adulta, a composição da sua microbiota permanece estável ao longo do tempo, sugerindo a existência de interações mutuamente benéficas entre os microrganismos comensais e o hospedeiro<sup>32</sup>. Em indivíduos adultos saudáveis, os filos predominantes são Actinobacteria, seguido por Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes, enquanto que os gêneros mais abundantes são *Corynebacterium* spp, *Propionibacterium* spp e *Staphylococcus* spp<sup>27; 31-32</sup> (Figura 3).

Já a velhice é caracterizada pela taxa de envelhecimento da pele, entretanto é difícil separar claramente as causas intrínsecas e extrínsecas do envelhecimento da pele, incluindo manchas da idade, rugas, flacidez e ressecamento. Além disso, há achatamento na junção da derme e epiderme e perda de turgor devido a senescência, deixando a pele frágil e mais suscetível às lesões por pressão, conhecidas como escaras. Essas mudanças típicas atreladas ao envelhecimento da pele são consideradas um processo multifatorial que pode ser acelerado por várias causas ambientais, de estilo de vida e/ou socioeconômicas<sup>33</sup>. Neste sentido, de acordo com Jugé et al. (2018), em indivíduos idosos há um aumento da abundância de Proteobacteria e uma diminuição em Actinobacteria e *Propionibacterium* spp. *Propionibacterium* spp. é um microrganismo lipofílico que reside em áreas da pele ricas em sebo<sup>34</sup>. Sabe-se que alterações nos níveis hormonais em indivíduos idosos levam à diminuição da produção de sebo<sup>35</sup>. Há um aumento na abundância de *Corynebacterium* spp., uma espécie comensal, na população idosa (Figura 2). Um aumento nesta espécie tem sido associado a infecções cutâneas e defeitos da barreira cutânea<sup>36</sup>. Alterações na secreção sebácea, pH e composição lipídica contribuem para alterações do microbioma cutâneo em idosos. Juntamente com essas mudanças, as defesas imunológicas naturais se tornam menos eficazes com a idade. Isso pode levar a um aumento na suscetibilidade a patógenos e comprometimento da função da barreira cutânea<sup>33</sup>.

## 2. Técnicas de identificação e caracterização do microbioma

Desde a descoberta do microscópio por van Leeuwenhoek, no século XVII, a humanidade vem descobrindo as relações entre os microrganismos e as doenças humanas. Neste contexto, existe uma estreita relação entre patógenos e doenças da pele. Mais recentemente, os avanços com as técnicas de metagenômica nos permitiram examinar não apenas um patógeno de cada vez, mas milhares de microrganismos diferentes simultaneamente. Com essas técnicas, os cientistas descobriram



microbiotas surpreendentemente diversas e complexas que prosperam nas superfícies epiteliais de cada indivíduo<sup>22</sup>.

Portanto, as técnicas de biologia molecular trouxeram uma nova elucidação à comunidade científica no que tange a caracterizar a microbiota, de forma a disponibilizar o acesso ao seu microbioma o qual difere amplamente, mesmo entre indivíduos saudáveis, com forte especialização em nichos dentro e entre indivíduos<sup>2</sup>. Entre as técnicas moleculares atualmente utilizadas na caracterização do microbioma cutâneo destaca-se a reação em cadeia da polimerase (PCR), uma técnica que consegue identificar diferentes microrganismos utilizando iniciadores ou *primers* que reconhecem regiões específicas do genoma bacteriano. Nas análises de filogenéticas e identificação de clones específicos a cada microrganismo é necessário a utilização de primers específicos para cada espécie bacteriana, a fim de identificar sua presença ou ausência na amostra<sup>37</sup>.

Empregando-se a PCR torna-se possível análises analíticas em tempo real (RT-PCR) e de sequenciamento, as quais através de ferramentas genômicas e bioinformáticas identificam e caracterizam um determinado microbioma. Neste sentido, a busca por espécies bacterianas presentes é específica, ou seja, é necessário *primer* específico à apenas uma espécie bacteriana em cada reação. Muitas destas análises se baseiam no gene que codifica o RNA ribossomal 16S (*rRNA 16S*) identificam e caracterizam o microbioma de várias microbiotas<sup>2; 25; 38</sup>. Contudo outros genes têm sido usados, incluindo-se o gene *cpn60* empregado para identificação de cepas de *Staphylococcus pseudintermedius* em infecções de pele decorrente de uma zoonose emergente canina<sup>39</sup>. Assim como o sequenciamento completo do genoma da bactéria Gram + *Parvimonas micra* (NCBI Reference Sequence: NZ\_CP009761.1) que pode ser encontrada em abscessos de pele<sup>40</sup>.

O gene bacteriano *rRNA 16S*, composto por cerca de 1500 pares de base de comprimento, contém regiões que são altamente conservadas durante a transcrição possibilitando, então, o desenho de primers de amplificação utilizados para amplificar regiões específicas do DNA. Essas regiões conservadas são compostas por regiões hipervariadas, nomeadas de V-1 a V-9, que possibilitam a discriminação dos táxons bacterianos à medida que ocorre amplificação das amostras<sup>41-42</sup>. Por conter inúmeros óperons, este gene é utilizado na identificação e quantificação bacteriana<sup>37</sup>. A utilização do gene bacteriano *rRNA 16S* foi a base para o desenvolvimento de técnicas moleculares para caracterização do microbioma e as novas técnicas de sequenciamento têm permitido não só caracterizar os microrganismos presentes bem como verificar a sua contribuição para a saúde humana<sup>43</sup>.

Gao et al (2010), utilizaram primers específicos dentro da região do gene bacteriano rRNA 16S para identificação de espécies bacterianas já conhecidas tais como *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Streptococcus* e constataram que essas espécies estão presentes na





microbiota cutânea humana de indivíduos saudáveis<sup>44</sup>. A limitação desta técnica deve-se ao fato dos *primers* poderem ser desenhados a favor de apenas determinada espécie, quando se pensa na diversidade bacteriana ocupando o mesmo sítio<sup>37</sup>.

Diferente da PCR, o sequenciamento de nova geração, técnica utilizada ao caracterizar o microbioma humano, incluindo o microbioma cutâneo, é capaz de identificar todos os táxons presentes em uma amostra. Trata-se de um pirosequenciamento, utilizando as regiões hipervariáveis do gene bacteriano rRNA 16S. Primeiramente é realizada uma PCR utilizando um *primer* universal que amplifica o gene inteiro e a seguir utilizando o produto amplificado são adicionadas sondas que são capazes de incorporar as sequências de nucleotídeos, e após uma série de reações enzimáticas ocorre emissão de fluorescência por estas sondas específicas e as ferramentas de bioinformática são capazes de discriminar a presença das diferentes espécies bacterianas presente nas amostras de trabalho<sup>45-46</sup>. Esta caracterização demanda de ferramentas de bioinformáticas bem elaboradas capazes de fazer a identificação dos táxons presentes conforme a variação da sequência de nucleotídeos encontradas, dentre os softwares utilizados tem-se o Qiime, Mothur, Migrast e Galaxy<sup>47</sup>. Utilizando esta técnica foi possível então caracterizar a microbiota cutânea como um todo e verificou-se que esta difere conforme o sítio (Figura 3).

### 3. Estudos do microbioma e desenvolvimento de agentes terapêuticos

Recentes avanços em relação ao microbioma cutâneo revelaram uma forte relação simbiótica entre a microbiota cutânea e o hospedeiro. A disbiose do microbioma e outros fatores influenciam a microbiota da superfície e podem afetar a homeostase e a função dos queratinócitos. A relação simbiótica entre a microbiota cutânea e o hospedeiro pode ser usada como um guia para a exploração microbiana para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos ativos para uso como cosméticos e cuidados com a pele<sup>48</sup>.

Atualmente, estudos revelaram que as bactérias presentes na microbiota cutânea têm potenciais benefícios à saúde<sup>49</sup>. As bactérias residentes da pele, tais como a *Propionibacterium avidum* e *Propionibacterium granulosum* são potentes imunomoduladores<sup>50-51</sup>. Além disso, *P. avidum* melhorou a qualidade de vida de pacientes com carcinoma colorretal por imunoestimulação contra células com um fenótipo citotóxico<sup>52</sup>. *Paracoccus* spp. foram inicialmente utilizados como probióticos para animais devido ao alto conteúdo de ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico, que têm potencial para serem mais desenvolvidos para a terapêutica da pele devido aos resultados na atenuação da inflamação cutânea por ácidos graxos poliinsaturados, que regulam a síntese e as atividades de citocinas para promover a cicatrização de feridas, entretanto o custo e a limitações tecnológicas são as principais limitações para uso terapêutico na prática clínica<sup>53</sup>.



Neste sentido, estudos clínicos revelaram que a aplicação de bactérias comensais na pele podem diminuir o pH da pele e melhorar a retenção de umidade<sup>54</sup>. Paetzold et al., (2019) mostraram a aplicação de bactérias comensais cutâneas podem modular a pele de indivíduos saudáveis<sup>55</sup>. Além do uso de bactérias comensais vêm sendo estudado o uso de probióticos, os quais são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro<sup>56</sup>. Membros dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os mais utilizados como microrganismos probióticos<sup>57</sup>. Ainda há poucos estudos sobre o uso de probióticos na prevenção de doenças inflamatórias da pele, entretanto, de acordo Yu et al., (2020) os probióticos orais e tópicos parecem ser eficazes na prevenção de certas doenças inflamatórias da pele e demonstram um papel promissor na cicatrização de feridas e no câncer de pele<sup>58</sup>.

Neste contexto, uma linha inovadora de cosméticos vem sendo desenvolvida os chamados cosméticos probióticos. A estratégia é reequilibrar a composição da microbiota cutânea, inibindo o crescimento de espécies transitórias ou patogênicas, promovendo o crescimento de bactérias benéficas como microrganismos residentes<sup>19</sup>. Al-Ghazzewi e Tester (2010) mostraram que as cepas probióticas e hidrolisadas de glucomanano konjac (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. gasseri* e *Lactococcus lactis* ssp. Lactis) inibiram o crescimento de *P. acnes* NCTC 737<sup>59</sup>. Kang et al. (2009) estudaram o efeito terapêutico em *P. acnes* de uma loção preparada com pó concentrado (CBT SL-5) do sobrenadante da cultura de *Enterococcus faecalis* SL-5. O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo incluiu 70 pacientes (33 no grupo placebo e 37 no grupo teste) diagnosticados com acne vulgar na face. Os pacientes ( $\geq 12$  anos) foram instruídos a aplicar uma fina camada de loção CBT SL-5 duas vezes ao dia nas áreas afetadas. Os resultados mostraram que a loção reduziu significativamente ( $p < 0,05$ ) a lesão inflamatória em relação à loção placebo<sup>60</sup>.

Blanchet-Réthoré et al. (2017) realizaram um estudo clínico randomizado, com 21 pacientes com dermatite atópica. Neste estudo foi avaliado o efeito de uma loção contendo *L. johnsonii* NCC 533 ( $3,1 \times 10^{11}$  UFC/g) tratado termicamente. A aplicação da loção probiótica controlou a colonização por *S. aureus* e foi associada à melhora clínica local do Índice de Dermatite Atópica (SCORAD)<sup>61</sup>.

Recentemente, Yu et al. (2020) avaliaram em um estudo de metanálise o efeito do uso de probióticos orais e tópicos para certas doenças dermatológicas, tais como; dermatite atópica, psoríase e dermatite seborreica. Os resultados mostraram que existem poucos ensaios clínicos que avaliam a utilidade dos probióticos na prevenção e tratamento de doenças dermatológicas. A maioria dos estudos investigou a administração de probióticos por via oral e, dentre os que utilizam probióticos tópicos, poucos incluíram comensais de pele. No entanto, probióticos orais e tópicos parecem ser eficazes para o tratamento de certas doenças inflamatórias da pele<sup>58</sup>.



Entretanto, o surgimento de preocupações quanto à administração de probióticos nos aspectos de segurança e estabilidade incentivou o desenvolvimento dos pós-bióticos. Os pós-bióticos são subprodutos metabólicos gerados por microrganismos probióticos que têm influência sobre as funções biológicas do hospedeiro. Portanto, os pós-bióticos podem incluir muitos constituintes diferentes, incluindo metabólitos, ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), frações celulares microbianas, proteínas funcionais, polissacarídeos extracelulares (EPS), lisados celulares, ácido teicóico, muropeptídeos derivados de peptideoglicano e estruturas do tipo pili<sup>62</sup>. O uso de pós-bióticos é considerado devido à instabilidade e às dificuldades em controlar o crescimento de probióticos em formulações cosméticas. Na preparação, os pós-bióticos podem ser recuperados dos probióticos usando métodos de rompimento celular, incluindo calor, tratamentos enzimáticos, extração por solvente e ultrassom<sup>63</sup>.

Além disso, a biologia sintética está gerando microrganismos inteligentes com a capacidade de detectar e tratar doenças. Neste contexto Sonnenburg (2015) vem estudando o *Bacteroides thetaiotaomicron* em doenças inflamatórias intestinais<sup>64</sup>.

#### 4. A saúde da pele pode ser modulada pela nutrição?

Em essência, tudo o que as pessoas tocam, respiram, comem e bebem se reflete em seus muitos ecossistemas microbianos, incluindo a pele. Sabe-se que a alimentação é um fator imprescindível na saúde do sistema biológico humano, e a pele não fica fora dessa condição. Essa interação é exemplificada em casos da acne vulgar, onde estudos forneceram boas evidências de que a acne é estimulada pela alta carga glicêmica típica da dieta ocidental<sup>65-67</sup>. Ou seja, a alta ingestão de carboidratos e gorduras saturadas leva a defeito na sinalização de nutrientes, como na atividade do fator de transcrição FOXO1 e quinase sensível ao fator de crescimento e Alvo Mecanístico do Complexo 1 de Rapamicina (mTORC1). FOXO1 e mTORC1 controlam a lipogênese na glândula sebácea através da modificação do fator de transcrição SREBP-1<sup>68</sup> que superestimulado resulta em aumento da produção de ácidos graxos monoinsaturados e triglicerídeos no sebo, levando à colonização com *P. acnes*<sup>69-70</sup>.

Interessantemente, a natureza do microbioma cutâneo em mulheres obesas possui a capacidade de aderir e formar biofilme<sup>71</sup>. Os biofilmes são descritos como microrganismos que se ligam a uma interface ou entre si, de forma a serem incorporados a uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares destinadas a protegê-los de perturbações externas<sup>72</sup>. Com potencial indutor de disbiose do biofilme periodontal<sup>73</sup>, o filo anaeróbico gram-negativo *Synergistetes* foi considerado como potencial agente etiológico de natureza polimicrobiana da infecção de risco cirúrgico em mulheres obesas<sup>71</sup>.



## 5. Eixo microbiota intestinal-pele

A pele e o intestino apresentam características em comum importantes, como ampla vascularização, densamente inervados e extensamente colonizados por espécies bacterianas. Além de estarem intimamente ligados ao sistema imunológico, o funcionamento adequado destes órgãos é essencial para a homeostase do organismo inteiro<sup>74</sup>. Tanto a dieta quanto as doenças gastrointestinais podem afetar a pele, e dermatoses têm demonstrado associações com doenças gastrointestinais, embora sua patogênese não esteja completamente elucidada<sup>75-76</sup>. Portanto, pode existir uma estreita relação entre o intestino e a pele, e a composição microbiana não fica de fora dessa relação.

A microbiota intestinal tem enorme capacidade metabólica e impacto imunológico que pode afetar outros sistemas orgânicos, incluindo a pele. Por exemplo, a adição de probiótico contendo *L. reuteri* à água ingerida pelos camundongos resultou em mudanças em características da pele dos animais, como aumento na espessura dérmica e de seus anexos, aumento da foliculogênese, pH da pele mais ácido e aumento da produção de sebócitos<sup>77</sup>. Além dos efeitos vistos no sistema tegumentar, os camundongos que ingeriram probióticos apresentaram níveis séricos aumentados da citocina anti-inflamatória IL-10 e diminuídos da IL-17, pró-inflamatória<sup>77-78</sup>. Neste sentido, sabe-se que o pH da pele é importante fator no controle e manutenção da microbiota cutânea, contribuindo na simbiose local<sup>6, 14</sup>.

Em humanos, a microbiota intestinal também tem apresentado potencial na melhora da saúde da pele. Estudo conduzido em indivíduos caucasianos com suplementação com cepas de *L. paracasei* demonstrou sensibilidade cutânea reduzida e perda de água transepidérmica, em comparação ao grupo que não havia feito a suplementação<sup>79</sup>. Esses efeitos foram atribuídos ao aumento nos níveis circulantes de TGF- $\beta$  no grupo suplementado, visto que essa citocina afeta a integridade da barreira<sup>80-81</sup>.

Além disso, efeitos negativos na pele demonstram ter associação às alterações no intestino. Um exemplo é visto em casos de rosácea, alteração vista na pele da face, que tem sido associada a certas doenças gastrointestinais como crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado e síndrome do intestino irritável<sup>82</sup>. Pacientes com rosácea que receberam tratamento adicional com administração oral de cápsulas contendo *Escherichia coli* Nissle 1917 apresentaram recuperação clínica comparada ao grupo controle, sendo essa melhora associada a um aumento significativo dos níveis séricos de IgA na supressão de IL-8<sup>83</sup>.

Kim et al., (2010) demonstraram, em um estudo clínico, que o consumo diário de leite fermentado contendo *L. bulgaricus* e *S. thermophilus* melhorou o grau clínico da acne em 12 semanas. Esta condição melhorou com a adição de lactoferrina, proteína anti-inflamatória do leite, desta forma o leite



fermentado enriquecido com lactoferrina diminuiu a acne vulgar com triacilgliceróis reduzidos nos lipídios da superfície da pele<sup>84</sup>.

Existem outros estudos apontando a atuação da microbiota intestinal na saúde da pele, sobretudo por vias imunomoduladoras<sup>85-87</sup>. Um exemplo é o estudo conduzido por Zanvit et al. (2015), demonstrando que o tratamento de camundongos no período neonatal com antibióticos que visam tanto bactérias Gram-negativas quanto Gram-positivas, resultou em psoríase exacerbada, quando induzida nos mesmos camundongos na fase adulta, com aumento de células T produtoras de IL-22, enquanto que em camundongos tratados com os mesmos antibióticos somente na fase adulta, a psoríase induzida, nesta fase, foi melhor controlada, apresentando diminuição das células T pró-inflamatórias produtoras de IL-17 e IL-22, que estão envolvidas na patogênese da psoríase em humanos<sup>88</sup>. Assim existe uma relação entre a microbiota intestinal com a saúde da pele, no entanto a microbiota cutânea é vital na manutenção da homeostase da pele bem como produção de produtos com efeito anti-inflamatório<sup>12; 89</sup>, assim ambas devem trabalhar em conjunto para manter a pele saudável.

## REFERÊNCIAS

1. BLAUT, M; CLAVEL, T. **Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease.** J of Nutrition. 2017; 137: 751-55.
2. TURNBAUGH, P.J; LEY, R.E; HAMADY, M., et al. **The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world.** Nature. 2007; 449(7164): 804-10.
3. HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. **Structure, function and diversity of the healthy human microbiome.** Nature. 2015; 486: 207-14.
4. DAVILA, A.M; BLACHIER, F; GOTTELAND, M., et al. **Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host.** Pharmacological Research. 2013; 68: 95-107.
5. GERRITSEN, J; SMIDT, H; RIJKERS, G.T., et al. **Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics.** Genes & Nutrition. 2011; 6: 209-40.
6. FRICK, J.S; AUTENRIETH, I.B. **The gut microflora and its variety of roles in health and disease.** Current Topics in Microbiology and Immunology. 2013; 358: 273-89.
7. DOMÍNGUEZ-DÍAZ, C; GARCÍA-OROZCO, A; RIERA-LEAL, A., et al. **Microbiota and its role on viral evasion: Is it with us or against us?** Front Cell Infect Microbiol. 2019; 9 :1-7.
8. MARTINS, W.K. **Análise do perfil de expressão gênica de melanomas humanos.** Fundação Antônio Prudente; 2007.
9. FUCHS, E. **Epithelial skin biology: three decades of developmental biology, a hundred questions answered and a thousand new ones to address.** Curr. Top. Dev. Biol. 2016; 116: 357-74.



10. CHU, D.H. **Development and Structure of Skin.** In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest BA, Gilchrest B, Paller A, et al. Editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York: The MacGraw-Hill Companies, Inc; 2008. P.57-72.
11. SBARBATI, A; ACCORSI, D; BENATI, D., et al. **Subcutaneous adipose tissue classification.** *Eur J Histochem.* 2010; 54(4): 226-30.
12. GRICE, E.A; KONG, H.H; CONLAN, S., et al. **Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome.** *Science.* 2009; 324: 1190–92.
13. GRICE, E.A; SEGRE, J.A. **The skin microbiome.** *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 9: 244–53.
14. FEINGOLD, K.R. **Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis.** *J Lipid Res.* 2007; 48: 2531–46.
15. SANFORD, J.A; ZHANG, L.J; WILLIAMS, M.R., et al. **Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands.** *Sci Immunol.* 2016; 28: 1-4.
16. LINEHAN, J.L; HARRISON, O.J; HAN, S.J., et al. **Non-classical Immunity Controls Microbiota Impact on Skin Immunity and Tissue Repair.** *Cell.* 2018; 172: 784–96.
17. WILSON, M. **Bacteriology of Humans: An Ecological Perspective.** Oxford, Blackwell Publishing. 2008.
18. KONG, H.H; SEGRE, J.A. **Skin Microbiome: Looking Back to Move Forward.** *J Invest Dermatol.* 2012; 132(3): 933–39.
19. KRUTMANN, J. **Pre- and probiotics for human skin.** *J Dermatol Sci.* 2009; 54(1): 1-5.
20. SCHOLZ, C.F.P; KILIAN, M. **The natural history of cutaneous *propionibacteria*, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov.** *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016; 66: 4422–32.
21. OH, J; BYRD, A.L; DEMING, C., et al. **Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome.** *Nature.* 2014; 514: 59–64.
22. CHEN, Y.E; TSAO, H. **The skin microbiome: Current perspectives and future challenges.** *J Am Acad of Derm.* 2013; 69: 143–55.
23. MURRAY, P.R; ROSENTHAL, K.S; KOBAYASHI, G.S., et al. **Microbiologia médica.** 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002; P.188–201.
24. Bewick, S; Gurarie, E; Weissman, J.L., et al. **Trait-based analysis of the human skin microbiome.** *Microbiome.* 2019; 7(1): 1-15.
25. Ding, T; Schloss, P.D. **Dynamics and associations of microbial community types across the human body.** *Nature.* 2014; 509(7500): 357-60.
26. CHU, D.M; MA, J; PRINCE, A.L., et al. **Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery.** *Nat Med.* 2017; 23: 314–26.



27. CAPONE, K; DOWD, S.E; STAMATAS, G.N. **Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life.** *J Invest Dermatol.* 2011; 131(10): 2026–32.
28. SCHOMMER, N.N; GALLO, R.L. **Structure and function of the human skin microbiome.** *Trends Microbiol.* 2013; 21(12): 660–68.
29. SANMIGUEL, A; GRICE, E.A. **Interactions between host factors and the skin microbiome.** *Cell Mol Life Sci.* 2016; 72(8): 1499–15.
30. FIERER, N; HAMADY, M; LAUBER, C.L., et al. **The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria.** *Proc Natl Acad Sci* 55. 2008; 105(46): 17994–92008.
31. OH, J; CONLAN, S; POLLEY, E.C., et al. **Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults.** *Genome Med.* 2012; 4: 77.
32. OH, J; BYRD, A.L; PARK, M., et al. **Temporal stability of the human skin microbiome.** *Cell.* 2016; 165: 854–66.
33. KIM, H; KIM, J.J; MYEONG, N.R., et al. **Segregation of age-related skin microbiome characteristics by functionality.** *Sci Rep.* 2019; 9: 16748.
34. JUGÉ, R; ROUAUD-TINGUELY, P; BREUGNOT, J., et al. **Shift in skin microbiota of Western European women across aging.** *J Appl Microbiol.* 2018; 125(3): 907-16.
35. ROGHMANN, M.C; LYDECKER, A.D; HITTLE, L., et al. **Comparison of the Microbiota of Older Adults Living in Nursing Homes and the Community.** *mSphere.* 2017; 2(5): e00210-17.
36. BLAISE, G; NIKKELS, A.F; HERMANNNS-LÊ, T., et al. **Corynebacterium-associated skin infections.** *Int J Dermatol.* 2008; 47(9): 884-90.
37. BIKEL, S.; VALDEZ-LARA, A.; CORNEJO-GRANADOS, F. et al. **Combining metagenomics, metatranscriptomics and viromics to explore novel microbial interactions: towards a systems-level understanding of human microbiome.** *CSBJ* 2015; 9; 390-01.
38. URSELL, L; METCALF, J; PARFREY, L., et al. **Defining the Human Microbiome.** *Nutr Rev.* 2012; 70: 38–44.
39. SOMAYAJI, R; PRIYANTHA, M.A.R; RUBIN, J.E., et al. **Human infections due to *Staphylococcus pseudintermedius*, an emerging zoonosis of canine origin: report of 24 cases.** *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 85(4): 471-6.
40. MURDOCH, D.A; MITCHELMORE, I.J; TABAQCHALI S. ***Peptostreptococcus micros* in Polymicrobial Abscesses.** *Lancet.* 1988; 331(8585): 594.
41. COX, M; COOKSON, W; MOFFATT, M., et al. **Sequencing the human microbiome in health and disease.** *Human Molecular Genetics.* 2013; 22: 88-94.
42. MIZRAHI-MAN, O; DAVENPORT, E; GILAD, Y. **Taxonomic Classification of Bacterial 16S rRNA Genes Using Short Sequencing Reads: Evaluation of Effective Study Designs.** *PLoS ONE.* 2013; 8 (1): e53608.
43. PARFREY, L; KNIGHT, R. **Spatial and temporal variability of the human microbiota.** *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (4): 8-11.



- 44.GAO, Z; PEREZ-PEREZ, G.I; CHEN, Y., et al. **Quantification of major human cutaneous bacterial and fungal populations.** J Clin Microbiol. 2010; 48: 3575–81.
- 45.LING, Z; LIU, X; LUO, Y., et al. **Pyrosequencing analysis of the human microbiota of healthy Chinese undergraduates.** BMC Genomics. 2013; 10: 390.
- 46.FADROSH, D.W; MA, B; GAJER, P., et al. **An improved dual-indexing approach for multiplexed 16S rRNA gene sequencing on the Illumina MiSeq Platform.** Microbiome. 2014; 24: 2-6.
- 47.SCHLOSS, P; WESTCOTT, S; RYABIN, T., et al. **Introducing mothur: Open-Source, Platform-Independent, Community-Supported Software for Describing and Comparing Microbial Communities.** ASM. 2009; 75(23): 7537-41.
- 48.BERI, K. **Skin microbiome & host immunity: applications in regenerative cosmetics & transdermal drug delivery.** Future Sci OA. 2018; 4(6): FSO302.
- 49.ZÁRATE, G. **Dairy Propionibacteria: Less Conventional Probiotics to Improve the Human and Animal health.** Probiotic in Animals. Intech Open, 2012.
- 50.MARKOWSKA, I; PEJSAK, D.Z; SZMIGIELSKI, S., et al. **Stimulation of granulopoiesis in pregnant swine and their offspring by *Propionibacterium avidum* KP-40.** Br. Vet. J. 1992; 148 (2): 133-45.
- 51.KHAYYIRA, A.S; ROSDINA A.E; IKAIRIANTI, M. **Simultaneous profiling and cultivation of the skin microbiome of healthy young adult skin for the development of therapeutic agents.** Heliyon. 2020; 6 (4):, e03700.
- 52.ISENBERG, J; STOFFEL, B; WOLTERS, U., et al. **Immunostimulation by *Propionibacteria*-effects on immune status and antineoplastic treatment.** Anticancer Res. 1995; 15: 2363-68.
- 53.HUANG, T.Y; HERR, D.R; HUANG C.M., et al. **Amplification of probiotic bacteria in the skin microbiome to combat *Staphylococcus aureus* infection.** Microbiology Australia. 2020; 41: 61-64.
- 54.NODAKE, Y; MATSUMOTO, S; MIURA R., 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; 79(2): 119-26.
- 55.PAETZOLD, B; WILLIS, J.R; PEREIRA DE LIMA J., et al. **Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions.** Microbiome. 2019; 7(1): 95.
- 56.HILL, C; GUARNER, F; REID, G., et al. **Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.** Nature reviews: Gastroenterology & hepatology. 2014; 11: 506-14.
- 57.FAO (FOOD AND NUTRITION PAPER) 85. **Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation.** Rome: FAO/WHO, 2006. p.50.
- 58.YU, Y; DUNAWAY, S; CHAMPER, J., et al. **Changing our microbiome: probiotics in dermatology.** Br J Dermatol. 2020; 182(1): 39-46.





59. AL-GHAZZEWI, F.H; TESTER, R.F. **Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium *Propionibacterium acnes* in vitro.** Int J Cosmet Sci. 2010; 32: 139–42.
60. KANG, B.S; SEO, J.G; LEE, G.S., 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; 47: 101–09.
61. BLANCHET-RÉTHORÉ, S; BOURDÈS, V; MERCENIER, A., et al. **Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain.** Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017; 10: 249–57.
62. WEGH, C.A.M, GEERLINGS, S.Y, KNOL, J., et al. **Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond.** Int J Mol Sci. 2019; 20(19): 4673.
63. MAGUIRE, M; MAGUIRE, G. **The Role of Microbiota, and Probiotics and Prebiotics in Skin Health.** Arch Dermatol Res. 2017; 309(6): 411-421.
64. SONNENBURG, J.L. **Microbiome engineering.** Nature. 2015; 518: 10.
65. CORDAIN, L; LINDBERG, S; HURTADO, M., et al. **Acne vulgaris: a disease of western civilization.** Arch Dermatol. 2002; 138: 1584–90.
66. BURRIS, J; RIETKERK, W; WOOLF, K. **Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults.** J Acad Nutr Diet. 2014; 114: 384–92.
67. GROSSI, E; CAZZNIGA, S; CROTTI, S., et al. **The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach.** J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 30: 96–100.
68. MELNIK, B.C. Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris. Exp Dermatol. 2016; 25(2): 103-04.
69. SMITH, T.M; GILLILAND, K; CLAWSON, G.A., et al. **IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway.** J Invest Dermatol. 2008; 128: 1286–93.
70. JAHNS, A.C; LUNDSKOG, B; GANCEVICIENE, R., et al. **An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study.** Br J Dermatol. 2012; 167: 50–58.
71. ROOD, K.M; BUHIMSCHI, I.A; JURCISEK, J.A., et al. **Skin Microbiota in Obese Women at Risk for Surgical Site Infection after Cesarean Delivery.** Sci Rep. 2018; 8(1): 1-8.
72. COSTERTON, A.J.W; STEWART, P,S; GREENBERG, E.P. **Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections Published by: American Association for the Advancement of Science Linked references are available on JSTOR for this article: Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections.** Science. 1999; 284: 1318-22.
73. MARCHESAN, J.T; MORELLI, T; MOSS, K., et al. **Association of Synergistetes and cyclodipeptides with periodontitis.** J Dent Res. 2015; 94(10): 1425-31.
74. BARRETT, K.E; GHISHAN, F.K; MERCHANT, J.L., et al. **Physiology of the gastrointestinal tract.** V1–2. New York: Elsevier; 2013.



75. GOLDSMITH, L.A; KATZ, S.I; GILCHREST, BA., et al. **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine**. New York: McGraw Hill Medical; 2012.
76. GOLDMAN, L; SCHAFER, AI. **Goldman–Cecil Medicine**, 25th edition. New York: Elsevier Saunders; 2015.
77. LEVKOVICH, T; POUTAHIDIS, T; SMILLIE, C., et al. **Probiotic bacteria induce a ‘glow of health’**. PLoS ONE. 2013; 8: e53867.
78. POUTAHIDIS, T; KEARNEY, S.M; LEVKOVICH, T., et al. **Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin**. PLoS ONE. 2013; 8: e78898.
79. GUENICHE, A; PHILIPPE, D; BASTIEN, P., et al. **Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity**. Benef Microbes. 2014; 5: 137–45.
80. HASHIMOTO, K. **Regulation of keratinocyte function by growth factors**. J Dermatol Sci. 2000; 24: 46–50.
81. PASONEN-SEPPANEN, S; KARVINEN, S; TORRONEN, K., et al. **EGF upregulates, whereas TGF-beta downregulates, the hyaluronan synthases Has2 and Has3 in organotypic keratinocyte cultures: correlations with epidermal proliferation and differentiation**. J Invest Dermatol. 2003; 120: 1038–44.
82. EGEBERG, A; WEINSTOCK, L.B; THYSSEN, E.P., et al. **Rosacea and gastrointestinal disorders - a population-based cohort study**. Br J Dermatol. 2017; 176: 100–06.
83. MANZHALLI, E; HORNUSS, D; STREMMEL, W. **Intestinal-borne dermatoses significantly improved by oral application of *Escherichia coli* Nissle 1917**. World J Gastroenterol. 2016; 22: 5415–21.
84. KIM, J; KO, Y; PARK, Y.K., et al. **Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris**. Nutrition. 2010; 26: 902–09.
85. CHAPAT, L; CHEMIN, K; DUBOIS, B., et al. ***Lactobacillus casei* reduces CD8 $\beta$  T cell mediated skin inflammation**. Eur J Immunol. 2004; 34: 2520–28.
86. GUENICHE A, BASTIEN P, OVIGNE JM, MERMICI M, et al. ***Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin**. Ecp Dermatol. 2010; 16: 511–17.
87. FLOCH, M.H; WALKER, W.A; MADSEN, K., et al. 2011. **Recommendations for probiotic use - 2011 update**. J Clin Gastroenterol. 2011; 45: 168–71.
88. ZANVIT, P; KONKEL, J.E; JIAO, X., et al. **Antibiotics in neonatal life increase murine susceptibility to experimental psoriasis**. Nat Commun. 2015; 6: 1-10.
89. LAI, Y; DI NARDO, A; NAKATSUJI, T., et al. **Commensal bacteria regulate toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury**. Nat Med. 2009; 15: 1377–82.

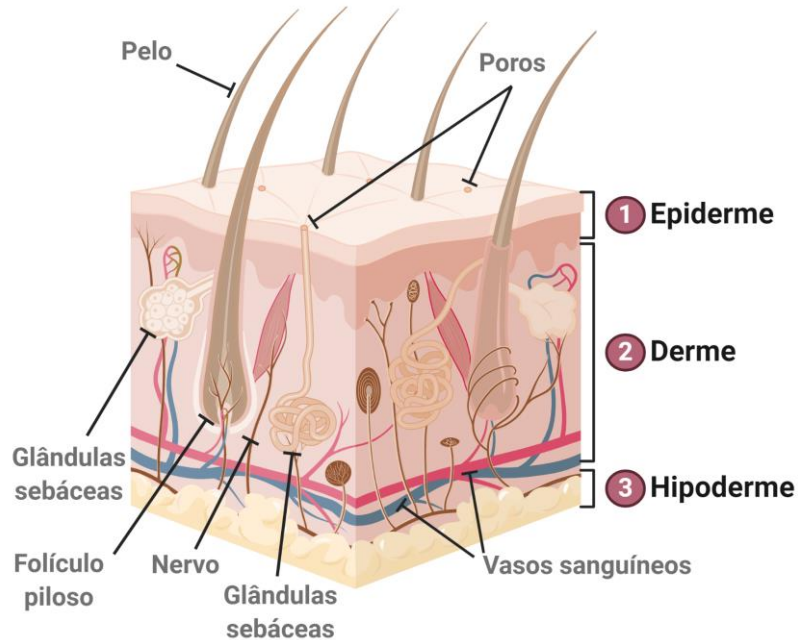
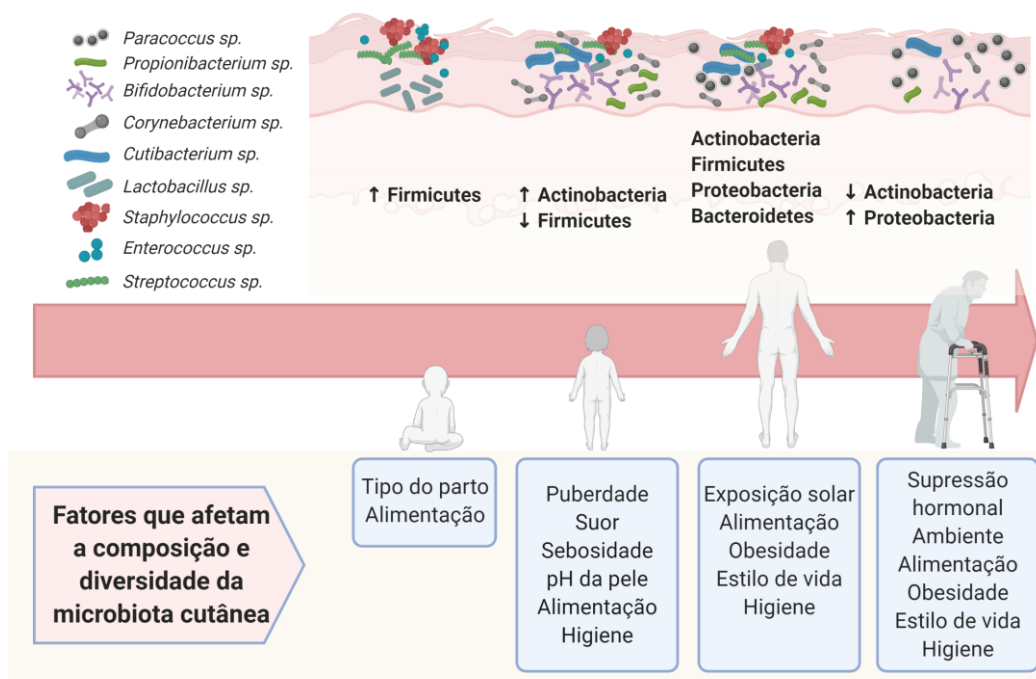
**FIGURAS****Figura 1** - Constituição das camadas da pele.**Figura 2.** Fatores que afetam a composição e diversidade da microbiota cutânea nas diferentes fases da vida.



Figura 3 - Técnicas de caracterização da microbiota cutânea.

