

Artigo Original – Acesso aberto

O USO DE PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS ORAIS E TÓPICOS NO TRATAMENTO DA ACNE INFLAMADA EM ADOLESCENTES – ESTUDO DE CASO COMPARATIVO

Autores: Renata Fabiola A. Herrera¹; Lidiane Rocha Mota^{2A}¹Nutricionista - Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – São Paulo – SP – Brasil.²Esteticista - Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – São Paulo – SP – Brasil.

Resumo

A etiopatogenia da acne compreende o acúmulo de sebo no folículo pilossebáceo, hiperqueratinização e colonização de bactérias. Indivíduos com acne apresentam baixa estima que acaba diminuindo a qualidade de vida, devido a esse fator, existe uma busca incessante pelo melhor tratamento para a patologia. É sabido que nos quadros de acne inflamatória, o organismo desencadeia a inflamação na busca pela destruição do agente agressor. Acredita-se que o uso de probióticos e prébióticos seja eficaz no controle da inflamação e devolução da homeostase. Este estudo avaliou a eficácia do tratamento tópico, oral e da associação oral/tópico com cepas probióticas e prébióticos. O estudo foi realizado em 3 adolescentes do sexo masculino com a mesma média de idade e acne inflamada na face. O objetivo foi comparar a eficácia das diferentes vias de administração dos probióticos e prébióticos e seus efeitos sobre a acne inflamada. Foi realizada a contagem de número de lesões e a porcentagem de redução antes e após o tratamento. Os resultados revelaram uma redução de 78% nas lesões inflamadas no tratamento tópico, 57% no tratamento oral e 39% na associação dos tratamentos oral e tópico. O tratamento com probióticos e prébióticos mostrou-se eficaz no tratamento da acne.

Palavras Chaves: Acne, Probióticos, Prébióticos, Inflamação.**^Autor correspondente:**Lidiane Rocha Mota – E-mail: prof.lidianerocha@gmail.com – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5932-434X>

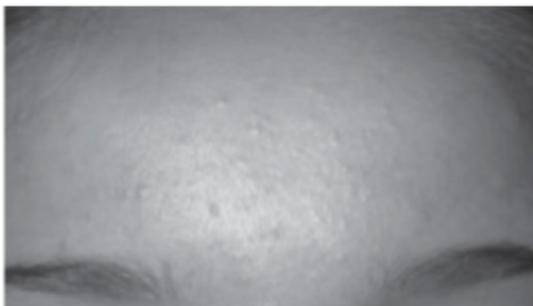
DOI: <https://doi.org/10.48051/rcec.v1i2.28> - Artigo recebido em 07 de abril de 2021; aceito em 15 de abril 2021; publicado em 04 de maio de 2021 na Revista Científica de Estética e Cosmetologia, disponível online em <http://rcec.healthsciences.com.br/>. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Introdução

A acne é uma fisiopatologia de causa multifatorial de manifestação clínica classificada em não inflamatória (presença apenas de comedões – **figura 1A**), e inflamatória (presença de comedões, pápulas e cisto- **figura 1B**) [1]. No quadro de acne, o folículo pilosebáceo apresenta uma hiperprodução de sebo glandular e aumento da colonização de *Propionibacterium acnes*, hiperqueratinização folicular e liberação de mediadores de inflamação no folículo e derme adjacente. A *P. Acnes* faz parte da microbiota normal da pele, porém o aumento da proliferação pode aumentar se houver hiperprodução de sebo pela glândula sebácea, contribuindo para o surgimento da acne [1].

A adolescência é um período de muitas modificações hormonais e psicológicas. Quando a acne surge, dependendo do grau de manifestação favorece quadros de depressão e fobia social. Por ocorrer de forma freqüente em jovens e adolescentes, podemos caracterizar como um desequilíbrio fisiológico [2].

Figura 1A



1A - manifestações clínicas da acne

Figura 1B



1B - não inflamatória (grau I); inflamatória (grau II)

Os tratamentos para acne têm como objetivo controlar a hiperqueratose, diminuir a produção de sebo e a população bacteriana, além de diminuir processo inflamatório. Os principais tratamentos para acne estão divididos em dois grupos: tópicos e sistêmicos, sendo a indicação do tratamento tópico para acne leve ou moderada ou como adjuvante de terapia sistêmica em formas mais graves e a indicação do tratamento sistêmico é feita em casos mais graves da acne [3].

Waitzberg *et al.* [4] definiu como disbiose o estado no qual as bactérias ou seus elementos antigênicos da microbiota intestinal produzem efeitos danosos ao indivíduo tendo como consequência a alteração na composição ou quantidade do microbioma intestinal, alteração na atividade metabólica das bactérias e alteração na sua distribuição

no TGI (trato gastro intestinal), caracterizando um desequilíbrio entre os pré e probióticos e a exposição a fatores de risco.

Um probiótico é definido como suplemento alimentar a base de microorganismos vivos que afetam benéficamente o animal hospedeiro promovendo um balanço de sua microbiota intestinal. Isto é, administrar microrganismos em quantidade adequada confere benefícios a saúde do hospedeiro [5].

Dolinsky [6], relatou que a quantidade de probióticos desejada nos bioprodutos é de 10^9 a 10^{10} UFC/100 g do produto, essa quantidade é suficiente para manter a concentração fisiologicamente ativa *in vivo* intestinal na quantidade de 10^6 a 10^7 UFC (Unidades Formadoras de Colônia).

Os prebióticos são substâncias alimentares (polissacarídeos não amido e oligossacarídeos que são mal digeridos pela enzima humana que ao fermentar resulta em mudanças específicas na composição e / ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefício na saúde do hospedeiro [7].

Muitos estudos estão concentrando apenas o interesse no microbioma do intestino, mas recentemente outros microbiomas vem sendo estudados, inclusive o da pele e com isso novos produtos prebióticos e probióticos surgem para o tratamento da pele [8].

A diversidade do microbioma da pele é semelhante a do intestino e estudos recentes sugerem que ela pode ser influenciada pelo intestino, sendo assim, os probióticos ingeridos podem mudar a microbioma em locais diferentes do trato gastrointestinal [9].

O microbioma recebe grande influência pela forma de como nascemos. Crianças nascidas de parto normal, ao nascer e passar pelo canal vaginal da mãe são inoculados com *Lactobacillus*, enquanto no parto cesariana o contato será primeiramente com a pele da mãe e em seguida com micróbios da sala de cirurgia. A microbiota do indivíduo é formada pelo ambiente e depois por pessoas que cuidam da criança [10]. Sabonetes, fragrâncias e cuidados pessoais podem alterar a microbiota da pele, produtos que contém conservantes e produtos sintéticos podem alterar o pH e também a microbiota. Os cosméticos são exemplos de produtos que alteram a microbiota da pele [11].

Pesquisas recentes demonstram que o uso do probiótico oferece efeitos localizados no intestino devido a alteração do pH local, efeitos sistêmicos pela redução de pressão arterial, diminuição dos níveis de colesterol, melhora na absorção de alguns nutrientes, alívio nos sintomas de intolerância ao açúcar, controle de infecções intestinais e alívio da constipação intestinal. Além disso, os probióticos

promovem efeito anticarcinogênico e a melhoram o sistema imunológico. Alguns estudos sugerem que seu uso estimula a produção de anticorpos e aumento da secreção de interferon-gama (IFN- γ) em pacientes com dermatite atópica e com alergia ao leite de vaca, além da exclusão competitiva e da produção de compostos antimicrobianos [12].

Estes estudos têm mostrado que pré e probióticos consumidos por via oral podem reduzir marcadores sistêmicos da inflamação e do estresse oxidativo. Considerando que a peroxidação lipídica local na acne é alta, a capacidade dos probióticos orais em limitar o estresse oxidativo sistêmico pode ser o caminho terapêutico para o tratamento coadjuvante da acne. Além disso, o uso oral de probióticos pode regular a liberação de citocinas pró-inflamatórias no interior da pele, por exemplo, a redução específica dos níveis de IL-1 α , potencializando os benefícios no tratamento da acne [13]. Em 1912 um estudo com probiótico tópico (*Lactobacillus bulgaricus*) mostrou ser útil no tratamento da acne e seborréia. Os pesquisadores mostraram, especificamente, que as bactérias produtoras de ácido láctico, como a *Streptococcus thermophilus*, uma espécie encontrada na maioria dos iogurtes, pode aumentar a produção de ceramidas quando aplicadas sobre a pele por sete dias, na forma de creme. Foi descoberto ainda que alguns dos esfingolipídios das ceramidas, em especial a fitoesfingosina (principal constituinte das ceramidas) presentes no estrato córneo tem atividade antimicrobiana contra a *P. acnes* e também ação anti-inflamatória. Essa ação foi comprovada através de um estudo clínico, no qual a aplicação deste fosfolipídio promoveu redução significativa de pápulas e pústulas após 2 meses de tratamento. No paciente com acne, os esfingolipídios apresentam-se em baixos níveis, e em períodos sazonais, como no inverno, pode ocorrer a perda de ceramidas [14].

A utilização de probióticos orais tem o potencial de alterar a microbiota local, oferecendo efeitos benéficos que vão além do TGI (Trato Gastro Intestinal), além de melhorar a barreira da mucosa intestinal impedindo a passagem dos antígenos para a corrente sanguínea, parecem promover a modulação direta do sistema imunológico e a indução de citocinas anti-inflamatórias pelo aumento da produção de IgA secretora [13]. Após uma revisão literária, Berbel [15] concluiu que várias cepas de probióticos podem atuar como coadjuvante no tratamento da dermatite atópica e da acne em pacientes de diferentes faixas etárias, sendo eficazes, seguros e bem tolerados.

Em geral, os probióticos modulam o desenvolvimento do sistema imunológico, mudando a resposta imune para condições regulatórias e anti-inflamatórias. Essa capacidade dos probióticos em modificar estados inflamatórios crônicos sugere que eles podem ter um papel no tratamento de condições inflamatórias crônicas, desde doença inflamatória intestinal até doença reativa das vias aéreas, acne, rosácea, dermatite atópica e fotoenvelhecimento [16, 17].

Cepas probióticas podem potencializar respostas imunológicas e também podem atenuar respostas imunes desnecessárias vistas em estados inflamatórios crônicos [16].

Segundo Bowe [17], os *Lactobacillus* têm efeito anti-inflamatório sistêmico.

Prebióticos tópicos e orais

Glicosaminoglicanas - GAGs (tópico): substância fundamental da membrana extracelular que formam géis. O ácido Hialurônico é um dos seus principais constituintes. São polissacarídeos de cadeia não ramificada composta de dissacarídeo específico e sua principal função é fixar a água na pele [18].

Goma Guar (oral): é obtida a partir da semente de endosperma, é uma mucilagem de galactomanana, goma natural, polissacarídeo de alto peso molecular [19].

Probióticos tópicos e orais

L. reuter (oral): induz a citocina anti-inflamatória sistêmica como a interleucina (IL)-10 [20]. A administração oral de *L. reuteri* em animais estressados demonstrou taxas significativamente menores de inflamação perifolicular do que controles, e a administração de probióticos orais foi mostrada para limitar a principal célula de histocompatibilidade (MHC) classe II em torno de folículos pilosos [21]. A inflamação perifolicular é um dos primeiros passos no processo de acne, a administração deste probiótico pode ser preventivo na acne.

L. Plantarium (oral): foi demonstrado que esta cepa interage com células M das placas de Peyer e estimulam a imunidade secretora específica [22].

L. Johnonii (oral): podem exercer influência na homeostase cutânea e na regulação do sistema imunológico no contexto da exposição à luz UV. A radiação ultravioleta (UVR) tem sido conhecida como um dos principais contribuintes para o envelhecimento da pele. Os efeitos agudos da UVR resultam diretamente sobre o DNA e da modulação do sistema imunológico através da liberação de citocinas inflamatórias e, em última instância, da imunossupressão. Um estudo realizado em 2010 mostrou que suplementação dietética de *L. Johnonii* e carotenóide evitou a diminuição da densidade de células de Langerhans induzida por UV e acelerou a recuperação da homeostase do sistema imunológico após a exposição à UV [23].

L. Gasseri (oral): é uma bactéria probiótica ácido láctica que se encontra naturalmente no leite materno humano. Ela tem a capacidade de melhorar o ambiente intestinal e realizar ações

benéficas, incluindo a redução da gordura visceral em seres humanos com excesso de peso [24].

Ec skin® (tópico): é um complexo pré-probiótico utilizado como princípio ativo para manipulação de cremes, loções corporais, loções tônicas e produtos anti-aging. Este produto é rico em α -glucooligossacarídeo, β -frutooligossacarídeo e bactérias probióticas inativadas, sendo elas *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus acidophilus*. Por conta desta combinação, o Ec skin® melhora a aparência da pele ao manter, estimular os mecanismos de defesa naturais e reconstituir a ecoflora cutânea [25].

Koapyest (tópico): é um extrato lisado de *Saccharomyces cerevisiae* (levedura) com capacidade de hidratação, com atividade antioxidante, imunoreguladora e eficiente na cicatrização de feridas. Melhora a aparência da pele e regula o balanço entre a produção de sebo e a hidratação [26].

Escala de Rosenberg

Escala criada por Morris Rosenberg, em 1965 que tem como objetivo fazer uma auto avaliação pessoal e medir variáveis que influenciam nosso comportamento, pensamento e emoção. É composta por 10 questões que se referem aos sentimentos de aceitação de si mesmo. As respostas para as questões são apresentadas em 4 itens no formato Linkert: (concordo totalmente = 4; concordo = 3; discordo = 2; discordo totalmente = 1) para questões formadas de forma positiva e (discordo totalmente = 4; discordo = 3; concordo = 2; concordo totalmente = 1) para questões formadas negativa. Assim cada item tem pontuação mínima

de 1 e máxima de 4. A soma das respostas fornecem um escore entre 10(mínima) e 40 (máxima).

Uma pontuação alta caracteriza uma autoestima elevada [27, 28]. É definida como auto estima satisfatória a pontuação maior ou igual a 30 na referida escala [29].

O objetivo desse estudo foi comparar a eficácia dos probióticos e prebióticos no tratamento da acne inflamada de forma tópica, oral e associação tópica e oral e avaliar a satisfação dos participantes após a finalização do tratamento.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo clínico comparativo. O estudo foi realizado na Universidade Nove de Julho, na cidade de São Paulo. Os pacientes foram informados a respeito da pesquisa, procedimentos, riscos e benefícios e ao estar de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Por ser um estudo realizado com pacientes menores de 18 anos, os respectivos responsáveis também assinaram um termo de assentimento para participação dos mesmos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Comitê da Universidade Nove de Julho (CAAE: 15150819.8.0000.5511, número do parecer:

3.382.294).

Participaram da pesquisa 3 adolescentes com idades entre 17 e 18 anos que apresentavam acne inflamatória. O recrutamento dos participantes foi feito através de divulgação em mídias sociais. Após prévia avaliação do número de lesões foram escolhidos para participação no estudo, os adolescentes que apresentarem maior número de lesões inflamadas na face.

Foram incluídos na pesquisa: adolescentes do sexo masculino entre 17 e 18 anos, que apresentavam quadro de acne inflamatória e mínimo de 10 lesões de acne no rosto (pápulas, pústulas e/ou cistos).

Foram excluídos da pesquisa, participantes que: apresentaram câncer de pele; apresentaram outras patologias cutâneas (vitiligo, rosácea); faziam uso de isotretinoína oral ou tópica e ou faziam tratamento estético ou dermatológico na face.

O tratamento teve duração de 60 dias. Trata-se de um estudo de caso comparativo, dessa forma, o participante (X) fez uso de uma linha cosmética que contém um produto desenvolvido com probióticos e prebióticos (tabela 1), o participante (Y) fez uso oral de um suplemento desenvolvido com probióticos e prebióticos (tabela 2) e o participante (XY) fez uso tópico e via oral (tabela 1, 2).

Tabela 1 – Cosméticos tópicos e seus princípios ativos

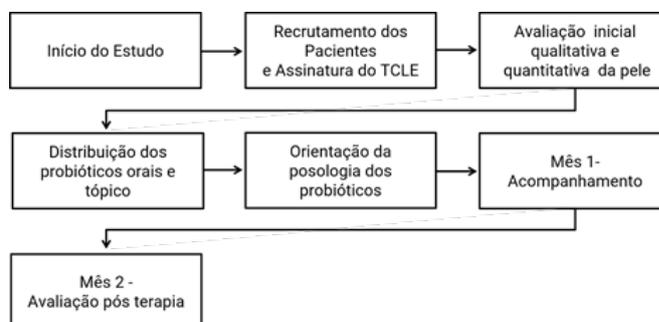
Sabonete	5% Ácido láctico
Água prebiótica	2% Glicosaminoglicanas
Filtro Solar	Dióxido de Titânio, Óxido de Zinco (filtro físico)
Probiótico Tópico	2,5% Ecoskin, 2,5% Kop Yeast

Tabela 2 – Suplemento oral (Composição e quantidade)

<i>Lactobacillus Johnsoni</i>	10 ⁹
<i>Lactobacillus Reutheri</i>	10 ⁹
<i>Lactobacillus Plantarium</i>	10 ⁹
<i>Lctobacillus Gasseri</i>	10 ⁹
Goma Guar	1 grama

Os participantes foram avaliados no início do tratamento, após 30 dias e após 60 dias. A avaliação foi feita através de documentação fotográfica da face (frontal e laterais), antes do início do tratamento e ao final. Os participantes também responderam o questionário de auto estima (Rosemberg) para avaliar o nível da auto estima antes e após o procedimento.

Figura 2: Linha do tempo do estudo.



A variável primária foi o número de lesões inflamadas na face, para fazer a contagem foi feita documentação fotográfica padronizada da face dos pacientes (foto frontal, lado direito e esquerdo), as fotos foram colocadas no programa Paint e manualmente foi feita a contagem de lesões inflamadas da acne. A variável secundária será o questionário com escala de auto estima de Rosemberg, que avaliou a satisfação dos participantes com o estado cutâneo no início do tratamento e após 60 dias. O teste de Shapiro Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados que foram caracterizados como não paramétricos. Foi utilizado então, o teste Friedmann no Software GraphPad Prism analisando o número de lesões inflamadas antes D(0), durante D(30) e após o tratamento proposto D(60).

Resultados

Observou-se a diminuição do número de lesões inflamadas durante o período de tratamento nos 3 participantes, **tabela 3**. O participante que recebeu o tratamento tópico apresentou 78% de diminuição do número de lesões, o participante que recebeu o tratamento oral apresentou 57% de diminuição do número de lesões e o participante que recebeu tratamento oral e tópico apresentou 39% de diminuição de lesões inflamadas.

Tabela 3 – Contagem de lesões inflamatórias e percentual de redução

Intervenção	Antes	30 dias	60 dias	% de redução
Tópico	46	32	10	78%
Oral	47	40	20	57%
Tópico + Oral	49	39	30	39%

O participante 1 que recebeu o tratamento tópico, iniciou o tratamento com contagem inicial de 46 lesões inflamadas e na avaliação final apresentou 10 lesões, **figura 3**.



Figura 3 – Participante 1. Probióticos tópicos (vista frontal e lateral, antes e depois do tratamento). AT* antes do tratamento. DT* depois do tratamento. Dados do autor.

O participante 2 que recebeu o tratamento oral apresentou como contagem inicial 47 lesões inflamadas e ao final do tratamento apresentou 27 lesões, **figura 4**.



Figura 4 – Participante 2. Probióticos oral (vista frontal e lateral, antes e depois do tratamento). AT* antes do tratamento. DT* depois do tratamento. Dados do autor.

O participante 3 que recebeu o tratamento tópico e oral, apresentou o número inicial de 49 lesões inflamadas e ao término do tratamento apresentou 30 lesões, **figura 5**.



Figura 5 – Participante 3. Probióticos tópicos e oral (vista frontal e lateral, antes e depois do tratamento). AT* antes do tratamento. DT* depois do tratamento. Dados do autor.

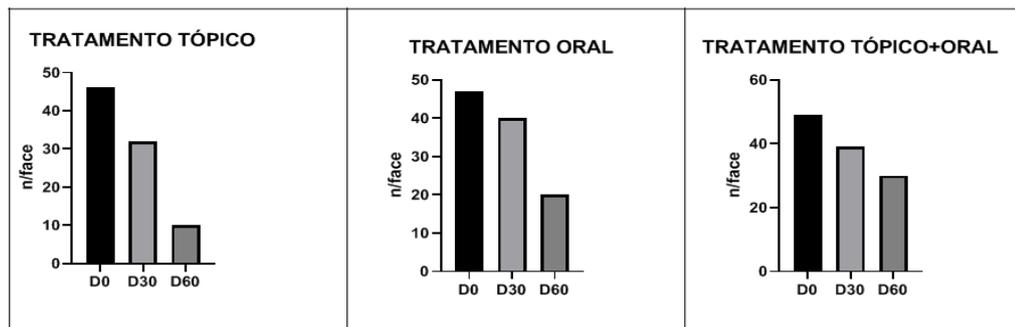


Gráfico 1 - Contagem de lesões inflamadas por tratamento de acordo com o teste Friedman no Software GraphPad Prism analisando o número de lesões inflamadas antes **D(0)**, durante **D(30)** e após o tratamento proposto **D(60)**.

Ao avaliar a evolução de dias de tratamento e número de lesões inflamadas totais, representada pelos 3 tratamentos propostos (**gráfico 1**) foi constatado a relevância de $p=0.0278 < que 0.05$, sendo as cepas de probióticos utilizados como alternativa de tratamento para inflamação.

O resultado do questionário de Rosenberg não evidenciou diferença significativa na auto estima e auto imagem dos participantes antes e após tratamento, **tabela 4**. De acordo com Simonetti [29], uma auto avaliação igual ou maior que 30 é positiva.

Tabela 4 – Score do questionário de Rosenberg

Participantes	Score antes do tratamento	Score após tratamento
Participante 1	30	28
Participante 2	28	24
Participante 3	25	24

Discussão

Segundo Bowe e Logan [13], o eixo do intestino - cérebro - pele sugere um mecanismo que liga a saúde gastrointestinal influenciada pelas interações com probióticos orais com saúde e bem estar da pele. Apesar do grupo de pacientes ter características semelhantes como idade e sexo, devemos perceber que o indivíduo é único e suas respostas a um tratamento também será diferente. Em relação a faixa etária semelhante os pacientes poderiam estar em diferentes picos hormonais que não foram mensurados para este estudo, pois não era o objetivo principal.

Além disso a microbiota dos indivíduos é diferente e a mesma cepa não deve ser utilizada como padrão para a patologia [30]. Pode ser que a eficácia do tratamento dependa mais do tipo de paciente (microbiota) do que a forma de administração escolhida.

Foi observado ao final do tratamento que os participantes que apresentavam nódulos císticos iniciais tiveram uma diminuição dos nódulos corroborando com Berbel [15] que citou os benefícios da associação de probióticos no tratamento de pacientes com acne comparado ao tratamento padrão. Segundo o estudo russo 114 pacientes com acne vulgar acometidos com acne pápulo-pustular e nódulo-cística, receberam o tratamento padrão associado ao probiótico e os resultados obtidos foram satisfatórios, com melhora significativa do quadro. Os autores não especificaram o tratamento padrão utilizado.

Coppola e Turnes [31] concluíram que o probiótico

além de ser promotor de crescimento e regulador da microbiota das mucosas, também tem efeito imunomodulador, justificando assim a melhora na aparência geral da face .

Também se observou a melhora na textura e coloração da pele de todos os participantes. Probióticos orais melhoram a sensibilidade á insulina e como conseqüentemente regulam a liberação de citocinas inflamatórias na pele, através da interação com o tecido linfóide associado ao intestino [16].

Os pacientes que se submeteram ao tratamento tópico, apresentaram um processo de cicatrização das lesões atróficas causadas pela acne, ``como um preenchimento da lesão``, essa observação ressalta a necessidade da associação tópica para o tratamento, já que o Koopyest é hidratante, cicatrizante, tem atividade imunoreguladora, melhorando a qualidade da pele através do equilíbrio entre a produção de sebo e a hidratação [26].

Os resultados positivos desse estudo corroboram com outros que afirmam a ação dos probióticos na relação do eixo intestino -cérebro- pele sugerindo que a implantação de probióticos modulam o microbioma, além de reduzir a inflamação neurogênica da pele induzida pelo estresse. Esta observação sugere que a alimentação do tipo certo de bactéria pode exercer efeitos benéficos sobre o equilíbrio da pele, diminuir a inflamação, favorecendo o crescimento de cabelos e respostas do tecido periféricos ao estresse [21].

Conclusão

De acordo com os resultados encontrados, conclui-se que os probióticos orais, tópicos ou a associação da terapia oral e tópica são eficazes no tratamento de acne. O tratamento tópico isoladamente mostrou-se mais eficaz, porém, outros estudos clínicos devem ser realizados, sugere-se aumento na quantidade de participantes e tempo de tratamento.

Agradecimentos

A Luciana Langella (coordenadora do curso de estética e cosmética – UNINOVE) pela colaboração e cessão dos laboratórios para análise;

Ao professor Ricardo Sgura (professor do curso de Odontologia – UNINOVE) pela ajuda na análise de resultados apresentados nesse estudo;

A farmácia de manipulação Dermaflora pelo desenvolvimento dos prebióticos e probióticos tópicos utilizados no estudo.

Referências

1. Silva A.M.F.; da Costa F.P. ;Moreira M.- Acne Vulgar : diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. .Revista Brasileira de Medicina Família e Comunidade. 2014. 9(30):54-63.
2. Brenner FM, Rosas FMB, Godens GA, Sulzbach ML, Carvalho VG, Tamashiro V. - Acne: um tratamento para cada paciente. Revista de ciências médicas. 2006 15(3):257-266.
3. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares AP, Basto AS, Lopes C et al. -Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II : Tratamento tópico, sistêmico e cirúrgico, tratamento da acne da grávida algorítmica terapêutica .Rev Post Clin Geral. 2011, 27(1):66-7.
4. Waitzberg DL. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral. 4.ed. São Paulo, Brasil: Atheneu; 2009.
5. Fuller R.- Probiotics in man and animals. Journal of Applied Bacteriology. 1989, 66:365-78.
6. Dolinsky M.- Nutrição funcional. 2.ed. São Paulo, Brasil: Roca; 2009.
7. WGO Global Guideline. Probiotics and prebiotics, 2017.
8. Maguire, M., Maguire, G. O papel da microbiota e probióticos e prebióticos na saúde da pele. Arch Dermatol Res 309, 411-421 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1750-3>
9. Glück U., Gebbers J.O. - Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (Staphylococcus aureus, Staphylococcus pneumonia, and b-hemolytic streptococci). Am J Clin Nutr 2003, 77:517-20.
10. Shin H, Pei Z, Martinez K.A., Rivera- V.J.I, Mendez K, Cavallin H, Dominguez, B.M.G. .- The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. Microbiome .2015. 3:59.
11. Studinger T, Pipal A, Redl B (2011) Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. J. Appl Microbiol 110:1381 – 89.
12. Oliveira M, Sivieri K, Alegro JHA., Saad SMI. -Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2002, 38(1):1-21.
13. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? Gut Pathogens. 2011, 3(1): 1-11.
14. Di Marzio L, Cinque B, De Simone C, Cifone MG. -Effect of the lactic acid bacterium Streptococcus thermophilus on ceramide levels in human keratinocyte in vitro and stratum corneum in vivo. Journal Investigal Dermatology. 1999,113(1):98-106.
15. Berbel F.M., Ferreira K.F.R., Sampaio L.R.S.G., Carreira C.M., Lonni A.A.S.G. Probióticos no tratamento de dermatite atópica e acne. Visão Acadêmica. Curitiba. 2016, 17(2): 94-115.

16. Benyacoub J., Bosco N., Blanchard C., Demont A., Phillippe D.- Immune Modulation property of Lactobcillus paracasei NCC2461 (ST11) strain impacto n skin defences. Beneficial Microbes, 5 (2014), pp.129 -136.
17. Bowe WP. Probiotics in acne and rosácea. Cutis ,92. 2013,pp.6-7.
18. Marolla A.P.C., Waisberg J, Sara T.G., Waisberg D.R., Margeotto F.B., Pinhal, MAS. -Análise da expressão de glicosaminoglicanos sulfatados no tecido humano neoplásico corretal e na mucosa não neoplásica por electrometria de massa porionização por eletrospray. Einstein.2015;13 .v 4 .p510 -511.
19. Simões , C.M.O., et al. Farmacognosia de planta ao medicamento .Porto Alegre/RS: editora universitária UFRGS, 4º ed . 2002.
20. Lahtainen, T. et al., Probiotic properties of Lactobacillus isolates originating from porcine intestine and faces. Anaerobe 16 (2010) 293-300.
21. Arck P, Handjiski B., Hagen E., Pincus M., Brune C., Bienenstock J. - Is there gut- brain-skin axis? Exp Dermatol. 2010; 19. pp.401-405.
22. Perdigon, G. et al.- Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria. Journal of Dairy Science, Savoy,1999 v.82, n.6, p.1108-1114.
23. Bouily G. B., Jeannes C, Maubert Y, Duteil L, Queille R.C., Piccardi N., Montastier C., Manisier P., Piérard G., Ortonne JP. - Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. Br J Dermatol.2010 set; 163 (3):536-543.
24. Nogueira, J.C.; Gonçalves, M.C.R.- Probióticos - Revisão da Literatura. Rev. Bras. de Ciências da Saúde, 2011. vol.15, n.4, p.487-92.
25. Solabia Biotecnológica. Ecoskin®. <http://www.solabia.com.br/p29,1/Cosmetica/ECOSKIN.html>
26. Kim K.S., Yun H.S. -Production of soluble β -glucan from the cell wall of Saccharomyces cerevisiae. Enzyme Microb. Technol. 2006. v 39. pp 496–500.
27. Baranik L.E., Meade A., Lakey C.E., Lance C.E., Hu C., Michalos A., Hua, Wei. -Examining the differential item functioning of the Rosenberg self-esteem scale across eight countries. Journal of Applied Social Psychology. 2008; 38 (7): 1867-904.
28. Viscardi AAF. Questionário de avaliação de autestima e/ou da autoimagem: vantagens e desvantagens na utilização para idosos. Revista Brasileira de Qualidade Vida. 2017 9(3):261-80.
29. Simonetti VMM. Revisão crítica de algumas escalas psicossociais utilizadas no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Gama Filho; 1989.
30. Kober M.M., Bowe W.P.- The effect of probiotcs on immune regulation, acne and photoaging. International Journal of Women’s Dermatology -v1 Issue 2, june 2015-pp 85-89.
31. Coppola Mario de Menezes e Turnes Carlos Gil .-Probiótico e resposta imuni- ciência rural, Santa Maria, jul-ago.2004 v.34,n4, p.1297-1303.