

Revisão

Autores:

Célia Luiza Petersen Vitello Kalil¹

Christine Chaves²

Artur Stramari De Vargas²

Valéria Barreto Campos³

¹ Clínica Célia Kalil, Porto Alegre (RS), Brasil.

² Farmatec - Farmácia de Manipulação, Porto Alegre (RS), Brasil.

² Farmatec - Farmácia de Manipulação, Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Clínica Valéria Campos, Jundiá (SP), Brasil.

Correspondência:

Clínica Célia Kalil

Rua Padre Chagas, 230

Moinhos de Vento

Porto Alegre (RS)

90570-080

E-mail: celia@celiakalil.com.br

Data de recebimento: 20/07/2020

Data de aprovação: 07/09/2020

Trabalho realizado na Clínica Célia Kalil, Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Uso dos probióticos em Dermatologia - Revisão

Use of probiotics in Dermatology - Review

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201233678>

RESUMO

Tem crescido o número de evidências dando suporte à existência de uma correlação “eixo intestino-pele”. Há indícios também de que a modulação da microbiota intestinal pode ter um papel importante nas doenças dermatológicas. Estudos têm mostrado que o uso de probióticos pode ter efeitos benéficos no tratamento de doenças de pele com origens inflamatórias, como dermatite atópica, acne, entre outras. Todavia, não há uma padronização sobre em que doses ou quais espécies devem ser utilizadas para os tratamentos. Este artigo tem o objetivo de elaborar um panorama a respeito do uso de probióticos como tratamento de doenças dermatológicas, com foco em mecanismos de ação e resultados clínicos relatados na literatura.

Palavras-chave: Dermatopatias; Pele; Probióticos

ABSTRACT

The number of evidence supporting the existence of a “gut-skin axis” correlation has grown. There is also a suggestion that the intestinal microbiota modulation may play an essential role in dermatological diseases. Studies have shown that probiotics' oral use can have beneficial effects in treating skin diseases with inflammatory origins such as atopic dermatitis, acne, and others. However, there is no standardization as to what doses or species should be used for the treatments. We provide an overview of the use of probiotics as a treatment for dermatological diseases, focusing on mechanisms of action and clinical results reported in the literature.

Keywords: Probiotics; Skin; Skin diseases

INTRODUÇÃO

A importância do microbioma humano para a saúde vem sendo muito pesquisada na última década. Estudos mostraram que a microbiota e o hospedeiro compartilham uma dependência positiva, e a interrupção no equilíbrio entre eles pode causar consequências importantes.¹ Em 2001, a Organização Mundial da Saúde definiu os probióticos como sendo microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, conferem algum benefício para humanos e animais.²

O microbioma intestinal influencia fortemente o sistema imune do hospedeiro ao promover proteção contra patógenos externos e ao iniciar respostas imunoprotetoras.³ Devido a isso, alterações no microbioma intestinal podem acarretar o desenvolvimento de doenças inflamatórias ou autoimunes em órgãos distantes do intestino, como a pele.³ A disbiose intestinal é caracterizada por uma mudança considerável na relação entre os filamentos de microrganismos que habitam o intestino ou pela expansão

de novos grupos bacterianos, o que gera um desequilíbrio no microbioma e possíveis efeitos clínicos no organismo humano.⁴ Em doenças dermatológicas inflamatórias comuns, como dermatite atópica (DA), acne vulgar, psoríase, rosácea e, até mesmo, o melasma, tem aumentado o número de evidências que apontam para uma correlação da doença com a disbiose intestinal (Tabela 1). Somando-se a isso há a evidência de que algumas células secretoras de peptídeos com função regulatória presentes na pele, no cérebro e no intestino teriam uma mesma origem embrionária, no ectoderme.⁵ Esse tipo de informação corrobora e sustenta a existência do conceito “eixo intestino-pele”⁶ e “eixo intestino-cérebro-pele”, também levando em conta que o estado emocional pode influenciar o estado inflamatório do indivíduo.⁷ Além disso, hipóteses e pesquisas recentes têm sugerido que o principal mecanismo pelo qual a microbiota da pele e a do intestino podem afetar uma à outra é através da modulação do sistema endócrino e imune.³

TABELA 1: ESTUDOS CLÍNICOS UTILIZANDO PROBIÓTICOS

Título	Doença dermatológica	Tratamento	Resultado
<i>A randomized trial of Lactobacillus plantarum CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis</i> ¹⁹	Dermatite atópica	Duas doses diárias de <i>L. plantarum</i> 5x10 ⁹ UFC por 12 semanas	Redução do índice SCORAD significativamente maior que o grupo placebo com redução da contagem de eosinófilos e níveis de IFN- γ e IL-4 ao final do tratamento.
<i>Lactobacillus 16 plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis</i> ¹⁶	Dermatite atópica	Duas doses diárias de <i>L. plantarum</i> 10x10 ⁹ UFC por 12 semanas	SCORAD e níveis de IL-4, INF- γ e IL-17 foram significativamente menores ao final do estudo no grupo tratado em comparação ao placebo. Níveis de IgE não foram alterados significativamente.
<i>Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial</i> ¹⁷	Dermatite atópica	Duas doses diárias de <i>L. fermentum</i> VRI-033 PCC 1x10 ⁹ UFC por oito semanas	Redução significativa do índice SCORAD no grupo tratado em comparação ao placebo.
<i>Children with atopic dermatitis show clinical improvement after Lactobacillus exposure</i> ¹⁸	Dermatite atópica	Uma dose diária de <i>L. paracasei</i> 2x10 ⁹ UFC, <i>L. fermentum</i> 2x10 ⁹ UFC ou mistura de <i>L. paracasei</i> e <i>L. fermentum</i> 4x10 ⁹ UFC por três meses	Os grupos tratados apresentaram redução significativa do índice SCORAD e melhora dos índices de qualidade de vida em relação ao placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos na redução dos níveis de IgE.
<i>Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne</i> ²⁶	Acne	Dose diária de <i>L. rhamnosus</i> SP1 3,0x10 ⁹ UFC por 12 semanas	Melhora significativa do aspecto da acne na pele. Normalização da expressão de genes relacionados à sinalização de insulina, sem este efeito no grupo placebo.
<i>Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut</i> ³⁹	Psoríase	Dose diária de <i>B. infantis</i> 35624 10x10 ⁹ UFC por oito semanas	Diminuição significativa dos níveis plasmáticos de TNF- α e proteína C reativa, quando comparados ao placebo.
<i>Clinical Evidence of Effects of Lactobacillus plantarum HY7714 on Skin Aging: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study</i> ⁵³	Rejuvenescimento	Dose diária 10x10 ⁹ UFC/dia de <i>Lactobacillus plantarum</i> HY7714 por três meses	Redução na perda de água transepidermal, na profundidade das rugas e aumento do brilho da pele após o tratamento. Aumento significativo de 21,73% da elasticidade da pele do grupo tratado em relação ao placebo.

O uso de probióticos para manipular a flora intestinal e, assim, obter resultados positivos em órgãos distantes do intestino, como a pele, é uma prática antiga. Todavia, não há uma padronização a respeito de quais doses ou quais espécies devem ser utilizadas para os tratamentos. Com este trabalho desejamos dar um panorama a respeito do uso de probióticos como tratamento de doenças dermatológicas, com foco em mecanismos de ação e resultados clínicos relatados na literatura.

MÉTODOS

Em abril de 2020, foi realizada pesquisa na base de dados PubMed por publicações cobrindo o assunto probióticos no tratamento da dermatite atópica, acne, psoríase, rosácea, envelhecimento e melasma. Trabalhos explanando mecanismo de ação e ensaios clínicos foram priorizados sendo incluídos trabalhos originais e revisões ou metanálises a respeito dos temas abordados.

Dermatite atópica

A DA é caracterizada pela colonização excessiva de bactérias patogênicas na pele devido à disfunção da barreira epidérmica e à desregulação imunológica que acomete os pacientes.^{8,9} Além da alta colonização por bactérias como *Staphylococcus aureus*, que está diretamente relacionada com a severidade da doença¹⁰, nota-se uma redução na diversidade do microbioma,^{8,9} principalmente durante episódios de piora da doença. Na mesma direção, tratamentos efetivos foram associados com a recolonização da microbiota e maior diversidade de bactérias.⁸ Além dos distúrbios já conhecidos característicos da dermatite atópica, como mutações em genes de filagrina e desregulação da resposta Th-2, evidências também têm sugerido uma conexão da doença com disbiose da microbiota, sem um patógeno invasor específico.⁹

A modulação da microbiota intestinal tem surgido como alternativa no tratamento da dermatite atópica, uma vez que ela está relacionada ao desfecho clínico da doença. Estudo mostrou que crianças com eczema associado à IgE possuem menor proporção de espécies de bifidobactéria e menor diversidade da microflora durante a infância.¹¹ Outro estudo revelou que a colonização precoce do intestino por *Escherichia coli*, durante o segundo mês de vida, poderia trazer benefícios à saúde a longo prazo, uma vez que foi notada menor incidência de dermatite atópica nos pacientes colonizados ao atingirem os seis anos de vida.¹²

O tratamento de DA em crianças utilizando-se probióticos tem sido estudado largamente nos últimos anos. Embora os resultados encontrados possam ser divergentes, uma recente metanálise mostrou que a modulação intestinal em crianças é capaz de reduzir valores de *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD).¹³ Ainda assim, informações sobre qual a dose efetiva, qual o melhor horário para administração e quais cepas são mais efetivas para o tratamento ainda permanecem não esclarecidas.¹⁴

Em um trabalho de revisão da literatura, foram avaliadas diferentes terapias integrativas e complementares (TIC) no tratamento da dermatite atópica em crianças.¹⁵ Observou-se que a suplementação de probióticos permanece sendo a TIC

mais bem validada por estudos para o tratamento da DA infantil. A evidência mais robusta está relacionada ao tratamento com *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus fermentum* em crianças de 12 meses de idade, ou mais velhas. Cada probiótico foi avaliado em dois estudos clínicos randomizados diferentes, com duração de 12 meses, que mostraram redução no SCORAD quando ministrados aos pacientes isoladamente, sem outras cepas de probióticos.¹⁶⁻¹⁹ A melhora vista foi clinicamente significativa pois, em média, uma melhora de 8,7 pontos na escala SCORAD resultou em melhora de 1,0 ponto na escala de severidade global, embora outro estudo do tratamento com *L. plantarum* não tenha mostrado efetividade²⁰. Porém, esse último durou apenas seis semanas enquanto os outros duraram 12 semanas, potencialmente mostrando o efeito benéfico de tratamentos mais longos.

Acne

A acne é uma doença dermatológica relacionada à unidade pilossebácea que pode se manifestar de forma inflamatória, com pápulas e pústulas, ou não inflamatória, com comedões abertos ou fechados. Ela é caracterizada pela superprodução de sebo, hiperqueratinização do folículo e aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias.²¹

Vários fatores podem estar relacionados ao desencadeamento da doença. Dietas ocidentais ricas em carboidratos possuem uma relação bem estabelecida com a acne.²² As altas cargas de glicose induzem a produção de insulina e de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), os quais promovem a proliferação de sebócitos e queratinócitos, além de induzir a produção de lipídeos nas glândulas sebáceas.²³ Além disso, o papel da bactéria *Cutibacterium acnes* na patogênese da acne tem sido muito estudado, embora não tenha sido completamente elucidado. Assim como a flora intestinal é capaz de induzir IGF-1²⁴, foi demonstrado que *C. acnes* é capaz de estimular o sistema IGF-1/receptores de IGF-1 na pele.²⁵ Sendo assim, pode-se sugerir que um desequilíbrio da flora intestinal possa levar a uma maior produção de sebo e a uma maior colonização da pele por *C. acnes* perturbando o estreito equilíbrio entre os membros da flora da pele e criando um ciclo sinérgico da doença.

A suplementação oral de probióticos pode ser um adjuvante no tratamento da acne. Em estudo com humanos, foi visto que o consumo de *Lactobacillus rhamnosus* SP1 3x10⁹ UFC/dia foi capaz de melhorar o aspecto da acne na pele de adultos. O tratamento foi capaz de normalizar a expressão de genes relacionados à sinalização de insulina, não sendo vista esta mudança no grupo controle.²⁶ Também, em estudo clínico, foi avaliado o efeito sinérgico do consumo de probióticos e minociclina no tratamento da acne, em comparação com o probiótico e o antibiótico isolados. Todos os grupos apresentaram melhora clínica, mas o grupo tratado com a associação apresentou o menor número de contagem total de lesões, com diferença significativa dos outros dois grupos. Além disso, dois pacientes do grupo tratado com minociclina tiveram que deixar o estudo por apresentar candidíase vaginal, sendo a suplementação com probióticos uma opção de possível prevenção aos efeitos adversos secundários ao uso crônico de antibióticos.²⁷

O uso de lactobacilos de forma tópica também pode ser benéfico para a redução dos sintomas da acne. Estudos *in vitro* demonstraram que algumas cepas de probióticos são capazes de inibir o *C. acnes* e outras espécies não benéficas por meio da secreção de bacteriocinas.²⁸ Em estudos *in vitro* e *in vivo* com *Streptococcus thermophilus*, foi visto que o probiótico é capaz de aumentar a produção de lipídeos benéficos do estrato córneo como as ceramidas, que são capazes de reter umidade da pele,²⁹ e as fitoesfingosinas, que possuem atividade contra o *C. acnes*.³⁰ Os probióticos tópicos também podem atuar por mecanismo imunomodulador sobre os queratinócitos e as células epiteliais. A cepa do *Streptococcus salivarius* K12 foi capaz de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-8, nas células epiteliais e queratinócitos, muito provavelmente pela inibição da via NK-kappa B.³¹

Psoríase

A psoríase é uma doença genética imunomediada que se manifesta em pele, articulações ou unhas. Possui diferentes formas de manifestação clínica, podendo ser mais ou menos intensa, mas com sintomas típicos como escamação e placas na pele, inflamação e rigidez do tecido.³² Embora sua patogênese não seja totalmente compreendida, as células Th17 e as citocinas produzidas pelas mesmas, como IL-17, IL-22 e IL-23, desempenham papéis críticos na patogênese da psoríase. Acredita-se que o microbioma intestinal esteja envolvido no desenvolvimento da psoríase, assim como na ativação das células Th17 pró-inflamatórias.³³ Foi demonstrado que pacientes com psoríase e doença inflamatória intestinal (DII), duas condições inflamatórias, apresentam um padrão semelhante de disbiose, sugerindo a presença de um “eixo intestino-microbioma-pele” na psoríase e na DII. Essa disbiose é caracterizada pela menor presença de bactérias simbiotes, incluindo *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*³⁴, e pela colonização por certos patobiontes, como *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Helicobacter sp.*, *Campylobacter sp.*, *Mycobacterium sp.* e *Alcaligenes sp.*³⁵ Além disso, a pele de pacientes com psoríase é colonizada mais abundantemente por *S. aureus* do que a de pacientes sem a doença.^{36,37} Esses níveis reduzidos de bactérias benéficas podem levar a consequências deletérias, incluindo alterações em proteínas inflamatórias específicas e má regulação das respostas imunes intestinais que podem afetar órgãos distantes.

A suplementação com probióticos pode ter um papel significativo no tratamento da psoríase. Um estudo mostrou que a administração oral de *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 diminuiu significativamente lesões eritematosas e o espessamento epidérmico em camundongos com psoríase induzida por imiquimode, quando comparados ao placebo. O tratamento diminuiu significativamente os níveis de mRNA de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa, interleucina (IL) -6 e IL-23 / IL-17A. Além disso, verificou-se que o tratamento com *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 também diminuiu o peso do baço do grupo tratado com imiquimode e reduziu o número de células T CD4 β produtoras de IL-17 e IL-22 no baço.³⁸

Ainda, em um estudo controlado por placebo, a suplementação com *Bifidobacterium infantis* 35624, em pacientes com psoríase, levou a uma diminuição significativa dos níveis plasmáticos de marcadores pró-inflamatórios como TNF- α e proteína C reativa, quando comparados ao placebo.³⁹ Em um estudo de caso, observou-se que a suplementação com *Lactobacillus sporogenes* três vezes ao dia com biotina 10mg uma vez ao dia foi capaz de melhorar um caso grave de psoríase pustular não responsivo a esteroides, dapsona e metotrexato.⁴⁰

Rosácea

A possibilidade de que bactérias intestinais e seus produtos possam contribuir para o desenvolvimento de lesões cutâneas, como a rosácea, também tem sido estudada. Em estudo clínico, foi verificado que pacientes com doenças inflamatórias da pele apresentaram um microbioma intestinal em desequilíbrio. Os pacientes com rosácea apresentaram uma prevalência significativamente maior de supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID) do que pacientes sem a doença. Além disso, e mais importante, a erradicação do SBID induz uma regressão quase completa das lesões cutâneas nos pacientes com rosácea.⁴¹ Em estudo de caso, foi visto que o tratamento de um paciente acometido por rosácea no couro cabeludo com doxiciclina em baixa dose e *Bifidobacterium breve* BR03 juntamente com *Lactobacillus salivarius* LS01 foi capaz de promover melhora nos sintomas cutâneos e oculares.⁴² Embora mais pesquisas nessa área sejam necessárias, os pacientes podem ser aconselhados sobre medidas para manter um microbioma intestinal saudável, incluindo o consumo de uma dieta rica em fibras (prebióticos) ou a modulação da microflora intestinal via probióticos orais.

Fotoenvelhecimento e melasma

A radiação ultravioleta (RUV) é considerada o mais forte indutor do envelhecimento extrínseco. Estudos têm mostrado que a exposição à RUV é capaz de induzir mudanças significativas no sistema imune humano, como a redução em número das células de Langerhans, a mudança em sua morfologia e sua capacidade de apresentação de antígenos.⁴³ Também, um aumento de citocinas imunossupressoras como a IL-10 já foi reportado.⁴⁴ O uso de lactobacilos pode representar uma alternativa de proteção para pele à RUV.

Em estudo com camundongos, foi demonstrado que a suplementação com *Lactobacillus johnsonii* (La1) foi capaz de proteger a pele dos efeitos nocivos causados pela RUV, como redução no número de células de Langerhans e maior nível de IL-10, pós-exposição à radiação.⁴⁵ Em estudo com humanos, foi testada a administração oral de *Lactobacillus johnsonii* e 7,2mg de carotenoides a mulheres saudáveis, por 10 semanas, pré-exposição à luz solar simulada ou natural. Comparada ao placebo, a suplementação dietética impediu a diminuição induzida por RUV na densidade de células de Langerhans e acelerou a recuperação da homeostase do sistema imunológico após a exposição à RUV. A comparação da dose mínima de eritema (MED) mostrou que, naqueles que receberam suplementação, a MED aumentou 20%.⁴⁶ Mesmo necessitando da comparação entre o

tratamento com carotenoide e com probióticos isolados, nota-se o benefício da associação. Outro estudo também avaliou a associação de carotenoides e probióticos. A eficácia no tratamento de melasma de um suplemento contendo betacaroteno, licopeno e *Lactobacillus johnsonii* foi testada em estudo com humanos. Foi visto que o grupo tratado teve melhora significativa do melasma quando avaliada a escala de Taylor e a escala de *Melasma Area and Severity Index (MASI)*.⁴⁷

Em estudo com camundongos sem pelos, foi visto que a administração oral de *Bifidobacterium breve* impediu a perda de água transepidermal induzida por RUV em comparação com camundongos que receberam placebo. Além disso, a administração de *B. breve* suprimiu o aumento induzido por RUV nos níveis de peróxido de hidrogênio, da oxidação de proteínas e da atividade da xantina oxidase na pele dos animais.⁴⁸ Em outro estudo com camundongos, foi visto que a administração oral de *Lactobacillus acidophilus* foi capaz de reduzir a formação de rugas finas induzida por exposição à radiação UVB. Esta proteção foi atribuída à redução na expressão de metaloproteinases como MMP-1 e MMP-9.⁴⁹

Rejuvenescimento

O uso de probióticos também pode ser benéfico em outros aspectos relacionados ao envelhecimento da pele. Tanto fatores intrínsecos, como genética, estado hormonal e reações metabólicas oxidativas, quanto fatores extrínsecos, como exposição à radiação solar, tabaco e estresse psicológico, podem ser influenciados pelo uso de probióticos.

A pele saudável e normal exibe um pH levemente ácido na faixa de 4,2 a 5,6, que ajuda na prevenção da colonização bacteriana patogênica, na regulação da atividade enzimática e na manutenção de um ambiente rico em umidade.⁵⁰ No entanto, após os 70 anos de idade, o pH da pele aumenta significativamente, estimulando a atividade das proteases.⁵¹ Como o metabolismo probiótico frequentemente produz moléculas ácidas, diminuindo o pH do ambiente,⁵² possivelmente o uso de probióticos poderia restaurar o pH normal da pele e, conseqüentemente, fazer retornar os níveis de atividade das proteases para mais próximos aos observados na pele jovem e saudável.

Em estudo clínico, controlado por placebo, com pacientes entre 41 e 59 anos, que apresentavam pele seca e rugas, foi visto que a administração de 1×10^{10} UFC/dia de *Lactobacillus plantarum* HY7714 foi capaz de suprimir de forma significativa a perda de água transepidermal, reduzir a profundidade das rugas e aumentar o brilho da pele após três meses de tratamento em relação ao dia zero. Ainda, ao final do estudo, a elasticidade da pele do grupo tratado com probióticos apresentou aumento de 21,73%, com diferença significativa em relação ao grupo placebo.⁵³ Estes dados sugerem que o uso de probióticos pode funcionar como um nutricosmético (Tabela 1).

CONCLUSÃO

Fica claro que o equilíbrio, ou desequilíbrio, do microbioma humano é capaz de produzir efeitos em diferentes órgãos do corpo, como a pele e o intestino. Diferentes doenças dermatológicas, geralmente com fatores inflamatórios envolvidos, acabam respondendo ao desequilíbrio ou modulação da microbiota intestinal de forma muito importante. Isto ocorre principalmente devido à supressão ou ativação do sistema imunológico, causadas pela modulação da produção de citocinas e ativação das células de defesa do corpo, o que acaba interferindo na fisiopatologia da doença.

A suplementação com probióticos para fins de tratamento de doenças dermatológicas vem sendo estudada há muitos anos. Embora seja visto principalmente como terapia complementar na prática clínica, o uso de probióticos é capaz de apresentar resultado positivo de forma isolada e, quando combinado à terapia convencional, consegue melhorar ainda mais o resultado clínico do tratamento. Além disso, seu uso consegue reduzir os efeitos adversos de terapias mais agressivas, como o uso de antibióticos sistêmicos. Resultados concretos, com benefícios claros, têm surgido cada vez mais com o crescente número de estudos sobre este assunto. Todavia, ainda existem lacunas de conhecimento e informações não bem elucidadas que precisam ser mais bem entendidas, como quais as melhores cepas a serem utilizadas, quais as doses efetivas ou qual o melhor esquema posológico. ●

REFERÊNCIAS

1. Szántó M, Dózsa A, Antal D, Szabó K, Kemény L, Bai P. Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol*. 2019;28(11):1210-8.
2. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid : report of a Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid ; American Co0301r-doba Park Hotel, Co0301rdoba, Argentina, 1-4 October 2001. [Rome]: FAO/WHO; 2001.
3. Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front Microbiol*. 2011;2:180
4. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-77.
5. Teitelman G, Joh TH, Reis DJ. Linkage of the brain-skin-gut axis: islet cells originate from dopaminergic precursors. *Peptides*. 1981;(2 Suppl 2):157-68.
6. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167-76

7. Arck P, Handjiski B, Hagen E, Pincus M, Bruenahl C, Bienenstock J, et al. Is there a 'gut-brain-skin axis'? *Exp Dermatol.* 2010;19(5):401-5.
8. Petersen EBM, Skov L, Thyssen JP, Jensen P. Role of the gut microbiota in atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(1):5-11.
9. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2017;66(4):539-44.
10. Clausen ML, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):293-300.
11. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):434-40,440.e1-2.
12. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, et al. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(5):928-39.
13. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:392.
14. Yang W, Tu R, Hu Y, He T, Zhang W, Gu L, et al. Probiotics supplement for the prevention of eczema in children: study protocol for a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(34):e16957.
15. Adler-Neal AL, Cline A, Frantz T, Strowd L, Feldman SR, Taylor S. Complementary and integrative therapies for childhood atopic dermatitis. *Children (Basel).* 2019;6(11):121.
16. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri S, Hidayati AN, et al. Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes.* 2017;8(5):833-40.
17. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2005;90(9):892-7.
18. Wang IJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after Lactobacillus exposure. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(4):779-87.
19. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, et al. A randomized trial of Lactobacillus plantarum CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(7):667-73.
20. Yang HJ, Min TK, Lee HW, Pyun BY. Efficacy of probiotic therapy on atopic dermatitis in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(3):208-15.
21. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):474-85.
22. Melnik BC. Akne und Ernährung. *Der Hautarzt.* 2013;64(4):252-62.
23. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21(4):363-92.
24. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(47):e7554-e63.
25. Isard O, Knol AC, Ariès MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):59-66.
26. Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes.* 2016;7(5):625-30.
27. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(2):114-22.
28. Bowe WP, Filip JC, DiRienzo JM, Volgina A, Margolis DJ. Inhibition of propionibacterium acnes by bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by Streptococcus salivarius. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(9):868-70.
29. Di Marzio L, Cinque B, De Simone C, Cifone MG. Effect of the lactic acid bacterium Streptococcus thermophilus on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo. *J Invest Dermatol.* 1999;113(1):98-106.
30. Pavicic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting HC. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci.* 2007;29(3):181-90.
31. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, Gardy JL, Chikhatamarla A, Gellatly S, et al. The commensal Streptococcus salivarius K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun.* 2008;76(9):4163-75.
32. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-94.
33. Tan L, Zhao S, Zhu W, Wu L, Li J, Shen M, et al. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27(2):144-9.
34. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):128-39.
35. Eppinga H, Sperna Weiland CJ, Thio HB, van der Woude CJ, Nijsten TE, Peppelenbosch MP, et al. Similar depletion of protective faecalibacterium prausnitzii in psoriasis and inflammatory bowel disease, but not in hidradenitis suppurativa. *J Crohns Colitis.* 2016;10(9):1067-75.
36. Ng CY, Huang YH, Chu CF, Wu TC, Liu SH. Risks for Staphylococcus aureus colonization in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):967-77.
37. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome.* 2018;6(1):154.
38. Chen YH, Wu CS, Chao YH, Lin CC, Tsai HY, Li YR, et al. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J Food Drug Anal.* 2017;25(3):559-66.
39. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325-39.
40. Vijayashankar M, Raghunath N. Pustular psoriasis responding to Probiotics - a new insight. *Our Dermatology Online.* 2012;3:326-9.
41. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):759-64.

42. Fortuna MC, Garelli V, Pranteda G, Romaniello F, Cardone M, Carlesimo M, et al. A case of Scalp Rosacea treated with low dose doxycycline and probiotic therapy and literature review on therapeutic options. *Dermatol Ther.* 2016;29(4):249-51.
43. Seité S, Zucchi H, Moyal D, Tison S, Compan D, Christiaens F, et al. Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):291-9.
44. Vink AA, Strickland FM, Bucana C, Cox PA, Roza L, Yarosh DB, et al. Localization of DNA damage and its role in altered antigen-presenting cell function in ultraviolet-irradiated mice. *J Exp Med.* 1996;183(4):1491-500.
45. Guéniche A, Benyacoub J, Buetler TM, Smola H, Blum S. Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur J Dermatol.* 2006;16(5):511-7.
46. Bouilly-Gauthier D, Jeannes C, Maubert Y, Duteil L, Queille-Roussel C, Piccardi N, et al. Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):536-43.
47. Fabiana Braga França Wanick FBFW, Beatrix Sabóia Zink BSZ, Raquel Ferreira Lopes RFL. Avaliação da eficácia do licopeno, beta-caroteno e *Lactobacillus johnsonii* no tratamento de manutenção do melasma durante o verão: um estudo comparativo. *Surg Cosmet Dermatol.* 2011;3(4):297-301.
48. Ishii Y, Sugimoto S, Izawa N, Sone T, Chiba K, Miyazaki K. Oral administration of *Bifidobacterium breve* attenuates UV-induced barrier perturbation and oxidative stress in hairless mice skin. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(5):467-73.
49. Im AR, Kim HS, Hyun JW, Chae S. Potential for tyndalized *Lactobacillus acidophilus* as an effective component in moisturizing skin and anti-wrinkle products. *Exp Ther Med.* 2016;12(2):759-64.
50. Elias PM, Feingold KR. *Skin barrier.* New York: Taylor & Francis; 2006.
51. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. PH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):345-53.
52. Cinque B, Palumbo P, Torre C, Melchiorre E, Corridoni D, Miconi G, et al. Probiotics in aging skin. In: Farage M.A., Miller K.W., Maibach H.I., editors. *Textbook of Aging Skin.* Berlin: Springer; 2017. p. 811-20.
53. Lee DE, Huh CS, Ra J, Choi ID, Jeong JW, Kim SH, et al. Clinical evidence of effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25(12):2160-8.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Célia Luiza Petersen Vitello Kalil |  ORCID 0000-0002-1294-547X

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Christine Chaves |  ORCID 0000-0001-8861-6499

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Artur Stramari de Vargas |  ORCID 0000-0001-5773-8039

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Valéria Barreto Campos |  ORCID 0000-0002-3350-8586

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.