



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Inovações probióticas: espécies de *bacillus* em dermatologia e cosmetologia

Probiotic innovations: bacillus species in dermatology and cosmetology

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2024160333>

RESUMO

Nos últimos anos, o uso de probióticos em dermatologia e cosmetologia tem demonstrado um aumento notável, oferecendo benefícios preventivos e terapêuticos para a pele. A microbiota intestinal desempenha papéis cruciais, incluindo a degradação enzimática de fibras alimentares, amido, proteínas e gorduras, bem como a síntese de vitaminas B, K, ácido nicotínico, aminoácidos e vários metabólitos. A utilização de probióticos multicomponentes compostos por cepas do gênero *Bacillus* é uma forma promissora de otimizar os efeitos positivos desses microrganismos na prática dermatológica e cosmética e evitar seus efeitos indesejáveis.

Palavras-chave: Probióticos; Dermatologia; *Bacillus*; Microbiologia de Cosméticos.

ABSTRACT

*In recent years, the use of probiotics in dermatology and cosmetology has been demonstrating a notable rise, offering both preventive and therapeutic benefits for the skin. The intestinal microbiota plays crucial roles, including enzymatic degradation of dietary fiber, starch, proteins, and fats, as well as the synthesis of vitamins B, K, nicotinic acid, amino acids, and various metabolites. The use of multicomponent probiotics composed of strains of the genus *Bacillus* is a promising way to optimize the positive effects of these microorganisms in dermatological and cosmetic practice and avoid their undesirable effects.*

Keywords: *Bacillus*; Probiotics; Dermatology; Cosmetic Microbiology.

Artigo de Revisão

Autores:

Yana Yemchenko¹
Kateryna Bardova²
Oleh Akimov³
Anatolii Levkov⁴
Heorhii Kostenko³
Viktorii Kostenko⁵
Artur Mishchenko³
Natalia Solovyova³
Vitalii Kostenko³

- ¹ Poltava State Medical University, Department of Dermatovenereology, Poltava - Poltava Region, Ucrânia
- ² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Dermatovenereology, Kyiv - Kyiv Region, Ucrânia
- ³ Poltava State Medical University, Department of Pathophysiology, Poltava - Poltava Region, Ucrânia
- ⁴ National University Yuri Kondratyuk Poltava Polytechnic, Department of Physical Therapy and Ergotherapy, Poltava - Poltava Region, Ucrânia
- ⁵ Poltava State Medical University, Department of Foreign Languages with Latin and Medical Terminology, Poltava - Poltava Region, Ucrânia

Correspondência:

Oleh Akimov
E-mail: o.akimov@pdmu.edu.ua

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 15/12/2023

Decisão final: 07/01/2024

Como citar este artigo:

Yemchenko Y, Bardova K, Akimov O, Levkov A, Kostenko H, Kostenko V, et al. Inovações probióticas: espécies de *bacillus* em dermatologia e cosmetologia. *Surg Cosmet Dermatol*. 2024;16:e20240333.



INTRODUÇÃO

De acordo com a Declaração de Consenso proposta pela International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), o termo “probiótico” deve ser aplicado em relação a microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, têm um efeito positivo na saúde do hospedeiro.¹ Essa definição também é empregada pela Organização Mundial de Gastroenterologia.

Nos últimos anos, o uso de probióticos em dermatologia e cosmetologia tem demonstrado um aumento notável, oferecendo benefícios preventivos e terapêuticos para a pele. Essa tendência tem sido amplamente explorada nas publicações atuais.² Vale ressaltar que esses efeitos benéficos são obtidos não apenas pela ingestão oral de microrganismos probióticos, mas também pelo seu contato direto com a pele. Também vale destacar que não apenas a pele comprometida, mas também a pele saudável apresenta respostas favoráveis à ingestão oral de bactérias probióticas.³

A adoção generalizada de probióticos em dermatologia e cosmetologia é respaldada por descobertas fundamentais de pesquisas, que destacam a presença de conexões funcionais e metabólicas entre a microbiota intestinal e a saúde da pele (conhecida como o “eixo intestino-pele”). Esses estudos também elucidaram as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antiproliferativas e histoprotetoras da microbiota intestinal e da pele normais, bem como sua capacidade de proteger os biopolímeros do tecido conjuntivo e impedir o envelhecimento da pele.

Conhecimento atual da relação entre a microbiota intestinal e a saúde da pele

O trato gastrointestinal humano abriga mais de 100 trilhões de microrganismos, principalmente bactérias, embora também existam vírus, fungos e protozoários.⁴ No cólon, estima-se que a densidade de células bacterianas varie de 1.011 a 1.012 por mililitro, tornando esse segmento do intestino um dos ecossistemas microbianos mais densamente povoados da Terra. Quase 10 milhões de genes foram identificados no microbioma intestinal, enquanto o genoma humano é composto por aproximadamente 23.000 genes.⁴

A microbiota intestinal desempenha papéis cruciais, incluindo a degradação enzimática de fibras alimentares, amido, proteínas e gorduras, bem como a síntese de vitaminas B, K, ácido nicotínico, aminoácidos e vários metabólitos. Ela também serve para proteger o organismo hospedeiro contra microrganismos patogênicos por meio de mecanismos como o antagonismo microbiano, a regulação do pH, a produção de compostos antimicrobianos e a modulação da sinalização celular. Assim, a microbiota intestinal afeta profundamente a imunidade inata e adaptativa.⁵

A alteração na composição de espécies e na distribuição espacial da microbiota intestinal, conhecida como disbiose, pode resultar na interrupção da função de barreira do cólon⁶ e está implicada na patogênese de várias condições, incluindo a

colite pseudomembranosa (ou “associada a antibióticos”), colite ulcerativa, câncer colorretal, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, aterosclerose, esteatose hepática, doenças autoimunes, osteoartrite e distúrbios do sistema nervoso, como esclerose múltipla, doenças neurodegenerativas, epilepsia, depressão, autismo e esquizofrenia.⁶⁻⁹

Sabe-se que os microrganismos colonizam o intestino humano desde o nascimento. Durante o desenvolvimento inicial, a composição do microbioma intestinal passa por mudanças até atingir um estado relativamente estável. O intestino humano contém cerca de 1.000 espécies diferentes de bactérias classificadas em filos como Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Tenericutes, Spirochaetes, Cyanobacteria e Saccharibacteria.¹⁰ Uma das alterações mais notáveis no microbioma intestinal é a relação Firmicutes/Bacteroidetes, já que foi relatado um aumento de Firmicutes em casos de obesidade.

Estabeleceu-se que o microbioma intestinal sintetiza um mínimo de 30 compostos biorreguladores, incluindo ácidos graxos de cadeia curta, ácidos biliares secundários, trimetilamina, cortisona, peptídeo 1 glucagonoide, peptídeo YY, grelina, leptina, bem como vários neurotransmissores, como ácido gama-amino-butírico, serotonina, dopamina e norepinefrina.¹¹ Certos membros da microbiota intestinal podem responder a hormônios secretados pelo hospedeiro. Esses biorreguladores, gerados pela microbiota intestinal, entram na corrente sanguínea e podem influenciar órgãos e sistemas distantes, inclusive a pele.¹²

A tabela 1 apresenta um inventário dos produtos metabólicos originários da microbiota intestinal que são capazes de atravessar a barreira intestinal, acessar a circulação sistêmica e interferir na pele.¹²

Inúmeros estudos demonstraram as relações mútuas entre a microbiota do cólon e o estado funcional e metabólico e a estrutura da pele por meio do efeito no sistema imunológico.

Os ácidos graxos de cadeia curta (ácidos monocarboxílicos com comprimento de cadeia de até 6 átomos de carbono) são os subprodutos da fermentação de polissacarídeos não digeridos pelas bactérias intestinais. Desses compostos, o acetato, o propionato e o butirato predominam no trato gastrointestinal, constituindo mais de 95% do total, e o formato, o valerato, o caproato e outros compõem a fração restante.¹³ O acetato e o propionato são produzidos principalmente por representantes do filo Bacteroidetes, enquanto as bactérias do filo Firmicutes, incluindo representantes dos Bacillales e Lactobacillales, são as principais fontes de butirato,¹⁴ um importante estimulador da função de barreira epitelial.¹⁵ O consumo excessivo de gordura e açúcar com uma insuficiência de fibras típica da dieta ocidental interrompe a relação equilibrada entre Firmicutes e Bacteroidetes. Isso é acompanhado por um aumento na permeabilidade da barreira intestinal que contribui para o desenvolvimento de doenças inflamatórias e imunológicas.¹⁶ A quantidade de ácidos

TABELA 1: Possível efeito dos metabólitos produzidos pela microbiota intestinal no intestino e na pele (adaptado de¹²)

Metabólitos bacterianos	Efeito documentado ou provável no intestino	Efeito documentado ou provável na pele
Ácidos graxos de cadeia curta	Efeito anti-inflamatório	Efeito anti-inflamatório
Ácido gama-aminobutírico	Modulação de neurotransmissores	Efeito antipruriginoso
Dopamina	Modulação de neurotransmissores	Supressão do crescimento capilar
Serotonina	Modulação de neurotransmissores	Melanogênese
Fenol e para-cresol	Biomarcadores de disbiose intestinal	Interrupção da função de barreira da epiderme

graxos de cadeia curta também diminui com o desenvolvimento da disbiose intestinal associada ao uso de antibióticos de amplo espectro.¹⁷

Pesquisas recentes demonstraram que a fibra alimentar e os ácidos graxos de cadeia curta são capazes de modular a resposta imunológica em várias condições inflamatórias, estendendo sua influência além do intestino para órgãos distantes, como os pulmões¹⁸ e a pele.¹⁹ O efeito anti-inflamatório desses ácidos é atribuído à inibição da enzima histona desacetilase pelo butirato e propionato,²⁰ bem como à ativação de receptores metabotrópicos acoplados à proteína G, como o GPR109A (conhecido como receptor de niacina) pelo butirato, o GPR41 (comumente chamado de receptor de ácidos graxos livres 3, FFAR3) e o GPR43 (ou FFAR2) pelo acetato, propionato e butirato. A inibição da histona desacetilase com a ativação concomitante da histona acetiltransferase resulta em modificações pós-traducionais epigenéticas, acompanhadas por uma redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias, consequentemente restringindo a resposta inflamatória sistêmica.

Verificou-se que o GPR109a pode ativar macrófagos do cólon e células dendríticas, promover a diferenciação de linfócitos reguladores de células T, que são responsáveis pela produção da citocina anti-inflamatória interleucina (IL)-10.²¹ Além disso, esse receptor é capaz de bloquear a ativação do fator de transcrição kappa B (NF- κ B) induzida por lipopolissacarídeo (LPS).²² A via de sinalização associada a esse receptor desempenha um papel fundamental não apenas na inflamação do cólon, mas também no desenvolvimento de várias doenças de pele, incluindo psoríase, distúrbios inflamatórios como incontinência pigmentar, queimaduras solares, dermatite alérgica de contato, doenças autoimunes e câncer de pele.²³ Isso sugere que o GPR109A surge como um alvo terapêutico promissor para o tratamento de doenças de pele.

Evidências recentes destacam que crianças e bebês que sofrem de dermatite ou têm predisposição à sensibilização alérgica têm uma microbiota intestinal com capacidade reduzida de produção de ácidos graxos de cadeia curta, principalmente butirato.²⁴ Essas descobertas apoiam a hipótese de que a baixa ingestão de fibras, típica do estilo de vida ocidental, pode contribuir para o comprometimento da barreira da pele e a subsequente

suscetibilidade à sensibilização precoce a alérgenos. Seguindo esse raciocínio, A. Trompette et al.,²⁵ usando um modelo experimental de dermatite atópica, demonstraram que uma dieta enriquecida com fibra alimentar fermentada reduziu a sensibilização sistêmica a alérgenos e a gravidade da doença. Os autores atribuem esse efeito à produção de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente butirato, que aumenta a funcionalidade não apenas da barreira intestinal, mas também da barreira da pele por meio da indução da diferenciação de queratinócitos epidérmicos e da produção de componentes estruturais essenciais da epiderme.

Descobriu-se que outros metabólitos produzidos pela microbiota intestinal afetam a função da pele. Por exemplo, o ácido gama-aminobutírico (GABA), semelhante à sua contraparte endógena, ao funcionar como um neurotransmissor inibitório, tem a capacidade de suprimir os neurônios responsáveis pela sinalização da coceira na pele.²⁶ Em um modelo de dermatite atópica em camundongos, o GABA demonstrou ser capaz de melhorar as lesões cutâneas ao reequilibrar os níveis de células T auxiliares do tipo Th1 e Th2, com uma tendência à predominância de células Th1.²⁷ O GABA também é capaz de inibir a metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1), uma enzima envolvida na quebra do colágeno tipo I, e aumentar a expressão do colágeno tipo I humano (COL1A1 e COL1A2). Esses processos são importantes para manter a elasticidade da pele.²⁸

Por sua vez, a dopamina influencia diretamente os folículos capilares humanos, inibindo o crescimento do cabelo ao induzir a fase catágena (fase de repouso), importante para a prevenção do hirsutismo e da hipertricose.²⁹ A serotonina é capaz de aumentar a melanogênese pela ativação dos receptores 5-HT2A.³⁰

O desenvolvimento da disbiose intestinal altera o efeito sistêmico dos metabólitos da microbiota intestinal. Nessas condições, eleva-se a concentração plasmática de toxinas bioativas, especificamente fenol e para-cresol, que são subprodutos de aminoácidos aromáticos. Atualmente, esses compostos são considerados biomarcadores de disbiose intestinal. Pesquisas recentes demonstraram sua capacidade de reduzir a hidratação da pele e interromper a função de barreira epidérmica devido a distúrbios na diferenciação de queratinócitos.³¹

Importância patogênica do eixo intestino-pele

A regulação das interações entre o hospedeiro e a microbiota é uma função fundamental do sistema imunológico, e as regiões habitadas por comensais, como a pele e o intestino, abrigam uma parte substancial das células imunológicas do corpo. Dada a atividade predominante do sistema imunológico, as comunidades microbianas comensais influenciam significativamente a imunidade da mucosa. É fundamental limitar o contato entre os microrganismos e a membrana epitelial intestinal para minimizar as reações inflamatórias e a translocação microbiana, a fim de manter o equilíbrio homeostático do hospedeiro. Para alcançar essa segregação, a barreira de células epiteliais intestinais, a camada de muco, as células T, a imunoglobulina A secretora e as células dendríticas colaboram para estabelecer uma estrutura protetora denominada barreira protetora da mucosa. Essa estrutura restringe o movimento de bactérias comensais nos tecidos linfoides, impedindo assim o desenvolvimento de inflamação.¹⁰ Além disso, as células intestinais em seu estado normal demonstram uma expressão relativamente baixa de receptores análogos a Toll (TLR), especialmente os tipos 2 e 4, que estão associados à insensibilidade ao LPS bacteriano, aprimorada pela produção de IL-10 e peptídeo inibidor de TLR pela mucosa do cólon.

A capacidade da microbiota simbiótica de inibir a translocação do NF- κ B para o núcleo e, assim, eliminar a expressão de várias proteínas pró-inflamatórias e pró-oxidantes, bem como de enzimas histolíticas, contribui para a proteção do hospedeiro contra reações inflamatórias a microrganismos comensais.³²

No entanto, qualquer alteração na diversidade microbiana intestinal pode aumentar a vulnerabilidade do hospedeiro e prejudicar a tolerância imunológica da mucosa intestinal,³³ o que pode afetar a saúde da pele.³⁴

Essa condição diminui significativamente as propriedades anti-inflamatórias da microbiota normal e cria um ambiente propício para a passagem de estruturas moleculares associadas a microrganismos (conhecidas como padrões moleculares associados a microrganismos - MAMPs), como LPS, peptidoglicano, flagelina, DNA bacteriano etc., pela barreira de células epiteliais intestinais comprometidas até a corrente sanguínea sistêmica. Posteriormente, isso pode levar ao início de uma resposta inflamatória sistêmica.³⁵

Por exemplo, em amostras de plasma de pacientes com psoríase, detectou-se o DNA de representantes da microbiota intestinal. Em um estudo envolvendo 54 pacientes e 27 controles saudáveis, identificou-se DNA bacteriano em 16 dos 54 pacientes com psoríase, enquanto nenhum foi observado no grupo controle. Além disso, descobriu-se que os pacientes com psoríase apresentavam aumento nos marcadores da resposta inflamatória sistêmica (γ -interferon, IL-1 β , IL-6, IL-12 e fator de necrose tumoral α) em comparação com os controles saudáveis. O sequenciamento de DNA bacteriano revelou a presença do mesmo tipo de microrganismos comumente encontrados na microbiota intestinal.¹⁰ Assim, a ingestão de MAMPs nos tecidos da pele resulta no desenvolvimento de inflamação, danos estruturais

e comprometimento da função de barreira epidérmica.¹² Com base nas teorias contemporâneas, o desenvolvimento de disbiose intestinal envolve uma série de eventos fisiopatológicos que contribuem para o dano à pele^{10,36}: aumento da permeabilidade da barreira intestinal, permitindo a passagem de microrganismos e seus subprodutos, levando à hipersensibilidade das células B, deterioração das células T e redução da secreção de imunoglobulinas secretoras A; a microbiota intestinal disbiótica, os produtos tóxicos, os neurotransmissores e as células imunológicas alteradas chegam ao tecido cutâneo por meio do sistema circulatório. Essa transição altera a condição da pele de um estado de saúde, caracterizado por uma composição equilibrada de microrganismos e um nível adequado de peptídeos antimicrobianos de origem humana e bacteriana, a um estado disbiótico;

Os MAMPs da microbiota intestinal e cutânea disbiótica acionam cascatas de sinalização, como as vias dependentes de NF- κ B, resultando na degradação do tecido conjuntivo da pele, na interrupção da função de barreira epidérmica, em danos inflamatórios e imunomediados à pele e no desenvolvimento de doenças e/ou envelhecimento da pele. É importante observar a natureza bidirecional do eixo intestino-pele. Demonstrou-se que a exposição da pele à radiação ultravioleta B (UVB) aumenta a diversidade do microbioma intestinal, provavelmente mediada pela produção de vitamina D.³⁷ Por exemplo, descobriu-se que a concentração de vitamina D no soro humano está correlacionada com a abundância relativa dos gêneros *Lachnospira* e *Fusicaenibacter*. Além disso, as interrupções na barreira da pele podem contribuir para processos patológicos no intestino que não estão diretamente ligados à disbiose. Por exemplo, a sensibilização do corpo à exposição epicutânea à proteína do amendoim pode resultar em infiltração intestinal mediada por imunoglobulina E por mastócitos.³⁸

Uso de probióticos em dermatologia e cosmetologia

Os probióticos mais comumente usados em dermatologia e cosmetologia incluem algumas espécies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* e alguns representantes do gênero *Bacillus*. Notavelmente, está surgindo um curso sistêmico de probióticos como uma nova abordagem para preservar a saúde e a função da pele.

Recentemente, vários estudos clínicos randomizados e controlados por placebo produziram evidências convincentes da eficácia dos probióticos orais no tratamento de doenças como dermatite atópica^{39,40} e psoríase.⁴¹ Esses estudos relatam que o uso de microrganismos probióticos melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes, reduz a gravidade da doença e o risco de recaída e normaliza os níveis de biomarcadores inflamatórios. Além disso, há o estudo que fornece evidências de apoio para os benefícios terapêuticos tópicos de uma preparação contendo produtos de fermentação de *Enterococcus faecalis* no microbioma da pele e no tratamento da acne vulgar.⁴² O dermatologista italiano Christian Diehl realizou uma análise

abrangente dos mecanismos responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos probióticos no corpo humano e de mamíferos.² Esses mecanismos abrangem: a produção de vários metabólitos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, incluindo butirato, folato e glutathione, por microrganismos probióticos como *Bifidobacteria* e *Lactobacillus fermentum*; inibição da produção dependente de NF- κ B de citocinas pró-inflamatórias, metaloproteinases de matriz e espécies reativas ao oxigênio e nitrogênio com Bacillus spp. ativação da via de sinalização Nrf2 - Keap1 - um elemento de resposta antioxidante (Bacillus sp. cepa LBP32); um efeito histoprotetor, que implica a inibição da expressão de metaloproteinases de matriz (observada em *L. acidophilus* e *L. plantarum*), juntamente com a atividade anti-elastase e anticolagenase (notavelmente em *L. casei*, *L. diolivorans*, *L. rhamnosus* e *L. exopolysaccharídeos* [EPS]); inibição de enzimas responsáveis pela produção de espécies reativas ao oxigênio, incluindo a NADPH oxidase e a ciclooxigenase-2 (observada em *L. fermentum* CECT5716, *L. coryniformis* CECT5711 e *L. gasseri* CECT5714); quelação de íons metálicos, especificamente os cátions Fe²⁺ e Cu²⁺ (*Streptococcus thermophilus* 821, *L. casei* KCTC3260 e *L. helveticus* CD6); expressão de antioxidantes enzimáticos, como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (observada em *L. fermentum* e *L. lactis*). Em experimentos com animais, as bactérias probióticas demonstraram a capacidade de proporcionar efeitos fotoprotetores quando aplicadas à pele (por exemplo *Bifidobacterium breve*, *L. johnsonii*, *L. plantarum* HY7714 e *L. acidophilus*), acelerar a cicatrização de feridas na pele (como observado com *L. plantarum*), melhorar o funcionamento da barreira cutânea (*Streptococcus thermophilus*, *L. plantarum* e *Bifidobacterium breve*) e aumentar a hidratação da pele (*Bifidobacterium*).² A capacidade dos probióticos de melhorar a hidratação da pele e prevenir o fotoenvelhecimento foi confirmada em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, quando o *L. plantarum* HY7714 foi tomado por via oral por participantes com pele seca e rugas.⁴³ O laboratório de Theofilos Poutahidis descobriu um efeito rejuvenescedor das bactérias probióticas na pele e no pelo de camundongos idosos.⁴⁴ De acordo com os pesquisadores, o consumo de iogurte probiótico causa uma mudança na fase anágena (a fase ativa do crescimento do pelo) com sebocitogênese que leva à formação de pelo espesso e brilhante devido à indução da IL-10 anti-inflamatória e do neurohormônio oxitocina pelas bactérias. No caso de camundongos machos mais velhos tratados com probióticos, foi observado um aumento na foliculogênese subcuticular em comparação com o grupo de controle.⁴⁴ Além disso, o cabelo mais brilhante no grupo experimental feminino é considerado pelos pesquisadores como um sinal que se correlaciona com a fertilidade. No entanto, é importante observar que as bactérias probióticas podem ter efeitos colaterais quando ingeridas por via oral, inclusive condições sépticas (em casos de disfunção da barreira intestinal e imunodeficiência), distúrbios imunológicos e metabólicos e resultados decorrentes da transferência horizontal de genes.⁴⁵ Há relatos de casos de bacteremia e sepse associados

ao consumo de probióticos contendo *L. acidophilus*, *L. casei*, *S. boulardii*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* e *Bacillus subtilis*.

No contexto do uso de probióticos para doenças inflamatórias da pele, os lactobacilos podem representar um certo risco devido à sua capacidade de ativar a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células T auxiliares do tipo 1.⁴⁶ Além disso, descobriu-se que o *L. reuteri* é capaz de estimular respostas autoimunes em um modelo de camundongo de lúpus eritematoso.⁴⁷

Referências modernas da literatura criticam a ideia de que os microrganismos probióticos podem ser introduzidos de forma eficaz em um biofilme estável formado pela microbiota residente. Além disso, as espécies dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são conhecidas por seu crescimento muito lento e pela sensibilidade acentuada ao suco gástrico quando ingeridas por via oral, o que impede sua passagem pelo trato gastrointestinal.⁴⁸ É amplamente aceito que os impactos das bactérias probióticas estão relacionados principalmente ao seu efeito direto nas células epiteliais e imunológicas, bem como à manutenção da microbiota problemática por meio da troca de gases e metabólitos.⁴⁹

Assim, a literatura científica atual fundamenta a necessidade de buscar agentes probióticos eficazes adequados ao uso oral e tópico em dermatologia e cosmetologia, mantendo um alto perfil de segurança. Nesse contexto, o uso de representantes da microbiota transitória, em especial bactérias formadoras de esporos do gênero Bacillus, como probióticos parece bastante promissor. Esses microrganismos, apesar de sua breve permanência no intestino e de sua incapacidade de se integrar ao biofilme, têm o potencial de influenciar positivamente sua função, fortalecer as barreiras epiteliais e neutralizar distúrbios imunológicos, inflamatórios e metabólicos associados à disbiose intestinal e cutânea, bem como doenças subjacentes e alterações relacionadas à idade.

Bactérias do gênero Bacillus como probióticos: possíveis aplicações em dermatologia e cosmetologia

O gênero Bacillus compreende 77 espécies, constituindo um grupo substancial de microrganismos Gram-positivos, em forma de bastonete, que são principalmente aeróbicos, mas podem tolerar condições anaeróbicas e formar endosporos resistentes ao calor.⁵⁰ Esses bacilos, juntamente com os lactobacilos, constituem os principais componentes da microbiota do cólon. Ao produzir catalase e subtilisina, os bacilos podem promover o crescimento e a viabilidade da cultura de *Lactobacillus*. Vale ressaltar que certos bacilos, como o *B. subtilis* natto, têm sido usados na fermentação de alimentos asiáticos desde os tempos antigos. A maioria dos probióticos comerciais contém *B. subtilis*, *B. polyfermenticus*, *B. clausii*, e alguns incluem *B. cereus*, *B. coagulans*, *B. pumilus* e *B. licheniformis*, cujos esporos apresentam estabilidade durante o armazenamento e resistência a variações de temperatura, à acidez gástrica e à bile.⁵¹

Ao atingir as membranas mucosas da cavidade oral e da faringe e encontrar o ambiente estomacal, esses esporos são ativados e iniciam o crescimento vegetativo. A análise de amostras

fecais revelou que as cepas probióticas de *B. cereus*, *B. clausii* e *B. pumilus* podem persistir no trato gastrointestinal de camundongos por até 16 dias.⁵⁰ Várias publicações originais e de revisão destacam os benefícios das cepas probióticas de Bacillus, entre os quais os mais importantes são sua segurança, mesmo em altas concentrações, seu antagonismo a uma ampla gama de microrganismos patogênicos e oportunistas, sua capacidade de sintetizar compostos biologicamente ativos úteis, seu impacto positivo sobre o estado imunológico do organismo hospedeiro, bem como propriedades antimutagênicas, antioxidantes, anti-inflamatórias, histoprotetoras e antiproliferativas. As cepas de Bacillus também apresentam resistência a enzimas líticas, garantindo sua alta viabilidade no trato gastrointestinal, e são ambientalmente seguras.⁵¹

Em estudos recentes, cerca de 800 substâncias que podem ser produzidas por bacilos possuem propriedades antibacterianas. Entre esses compostos estão as bacteriocinas, que são peptídeos ribossômicos ou proteínas que sofrem modificações pós-traducionais (subtilina, ericina S, coagulina e megacina), e antibióticos (bacilisina e surfactina).⁵²

As perspectivas de aplicação de bactérias do gênero Bacillus como probióticos em dermatologia e cosmetologia aumentaram significativamente, principalmente devido às suas notáveis propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, histoprotetoras e antiproliferativas. Muitas dessas propriedades podem ser atribuídas à capacidade dos bacilos de produzir EPS, subprodutos de alto peso molecular do metabolismo bacteriano.⁵³ Por exemplo, os EPS derivados de *B. subtilis* regulam de forma eficaz a produção de citocinas pelos tipos 1 e 2⁵⁴ de células T auxiliares, promovem a polarização de macrófagos em direção ao fenótipo M2⁵⁵ e reduzem a expressão dos principais componentes das vias de sinalização pró-inflamatórias, incluindo os fatores de transcrição NF- κ B e STAT6, juntamente com a Janus quinase 1 (JAK1).⁵⁶ Esses fatores de transcrição desempenham funções essenciais na patogênese da psoríase e de alguns outros distúrbios inflamatórios da pele, bem como distúrbios relacionados à idade. Quando *B. subtilis* foi introduzido em culturas de enterócitos, observou-se redução notável na produção de IL-8 pró-inflamatória e isoformas de óxido nítrico sintase (NOS) induzíveis em resposta a vários estímulos (IL-1 β , desoxinivalenol e flagelina). Essa redução foi atribuída à inibição da ativação do NF- κ B, obtida pela interrupção da degradação da proteína inibitória I κ B.⁵⁷ Os autores também demonstraram que determinadas cepas de *B. subtilis* são capazes de aumentar a integridade da barreira intestinal ao regular positivamente a expressão de proteínas de junção estreita. Além disso, as cepas probióticas dessa espécie demonstram a capacidade de atenuar a degradação dos componentes do tecido conjuntivo dentro da matriz extracelular.⁵⁸

Uma característica útil que distingue favoravelmente a *B. subtilis* é sua capacidade de retardar o envelhecimento e estender a expectativa de vida, conforme evidenciado no estudo que envolveu o nematoide *Caenorhabditis elegans* como organismo modelo.⁵⁹ É importante ressaltar que esse efeito da *B. subtilis* re-

sultou principalmente da regulação negativa da via de sinalização do fator de crescimento insulínico, que é característica da longevidade saudável observada em centenários. O EPS derivado do *B. amyloliquefaciens* também pode reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, a atividade fagocítica e o estresse oxidativo, efeitos associados à inibição da sinalização do NF- κ B e da proteína quinase 1/2 regulada por sinal extracelular.⁶⁰ Além disso, o EPS ativa a via de sinalização antagonista do NF- κ B, Nrf2 (fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2) / elemento responsivo a antioxidantes. Coletivamente, esses mecanismos reduzem consideravelmente as manifestações do estresse oxidativo e a gravidade da inflamação.

Recentemente, descobriu-se a capacidade dos probióticos Bacillus spp. de bloquear o sistema de sinalização das colônias de microrganismos patogênicos, que é executado graças ao mecanismo de manutenção do “comportamento social das bactérias”, conhecido como “detecção de quorum”. Essa capacidade dos bacilos é muito importante para corrigir a disbiose da pele e criar os pré-requisitos para a incorporação de cepas específicas do gênero Bacillus em probióticos tópicos e produtos de cuidados pessoais (sprays corporais, sabonetes, cremes para a pele, pastas de dente, limpadores de escova de dente etc.). Atualmente, espécies como *B. subtilis*, *B. licheniformis* e *B. pumilus* já estão sendo usadas para esses fins.⁵²

Uma das abordagens mais promissoras para maximizar o impacto positivo dos bacilos e, ao mesmo tempo, mitigar os possíveis efeitos colaterais associados ao seu consumo (o risco de formação de enterotoxinas, resistência a antibióticos e produção de amins biogênicas) é a elaboração e a aplicação de formulações probióticas multicomponentes. Com base na pesquisa realizada por cientistas ucranianos, o produto é a composição probiótica mais equilibrada que proporciona efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, imunomoduladores, histoprotetores e antiproliferativos com um alto perfil de segurança. Essa formulação inclui cinco cepas multirresistentes do gênero Bacillus (*B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. pumilus* e *B. megaterium*) [50]. A segurança dessa composição probiótica foi validada pela Agência de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA). Uma dose do produto contém 1,7×10⁹ UFC / frasco de bactérias probióticas vivas.

Vale ressaltar que esse medicamento contém dois tipos de bacilos, *B. subtilis* e *B. amyloliquefaciens*, que têm um mecanismo comprovado de ação farmacológica associado ao seu impacto nos sistemas de sinalização NF- κ B, STAT e Nrf2. Outro efeito importante do complexo bacteriano, que contém dois tipos de bacilos, *B. subtilis* e *B. amyloliquefaciens*, são suas propriedades antibacterianas, atribuídas ao comportamento antagonista das cepas probióticas contra um amplo espectro de patógenos oportunistas, em particular, contra bactérias dos gêneros *Staphylococcus*, *Proteus* e fungos *Candida*.⁵⁰

CONCLUSÕES

A microbiota comensal do cólon mantém uma comunicação funcional constante com as células da pele e os elementos de sua microbiocenose, um fenômeno conhecido como eixo intestino-pele. Essa interação ocorre por meio da produção de compostos biorreguladores (ácidos graxos de cadeia curta, ácido gama-aminobutírico, serotonina, dopamina e outros), metabólitos e envolve a participação de efetores da imunidade inata e adaptativa. O desenvolvimento da disbiose intestinal altera a natureza do impacto sistêmico dos metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, aumenta a permeabilidade da barreira intestinal, permitindo que microrganismos, substâncias tóxicas, neurotransmissores e células imunológicas modificadas entrem na corrente sanguínea. Em seguida, esses componentes chegam à pele por meio do sistema circulatório, prejudicando sua microbiocenose, a estrutura do tecido conjuntivo e a função de barreira epidérmica. Essas perturbações representam uma contribuição significativa à patogênese das doenças de pele e ao envelhecimento acelerado.

A literatura contemporânea respalda consistentemente a viabilidade do uso de probióticos orais e tópicos em dermatologia e cosmetologia. Essa abordagem traz benefícios notáveis, como a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, melhorando o curso de condições inflamatórias, imunológicas e hiperproliferativas da pele (acne, dermatite atópica, psoríase, hidradenite purulenta, rosácea, dermatite seborreica, alopecia focal e câncer

de pele), reduzindo a gravidade dessas condições e a probabilidade de recorrência. Os probióticos também proporcionam efeitos protetores contra fatores ambientais e aceleram o processo de cicatrização de feridas na pele.

A literatura moderna comprova consideravelmente a conveniência do uso de cepas probióticas de bactérias formadoras de esporos do gênero *Bacillus* na dermatologia e na cosmetologia, com base em suas propriedades de restaurar o funcionamento normal do eixo intestino-pele, suprimir o crescimento de microrganismos patogênicos, desacelerar o envelhecimento e proporcionar efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, imunomoduladores, histoprotetores e antiproliferativos significativos, inclusive aqueles associados ao impacto nos sistemas de sinalização intracelular.

O uso de probióticos multicomponentes compostos pelas cepas mais promissoras do gênero *Bacillus* é uma maneira promissora de otimizar os efeitos positivos desses microrganismos na prática dermatológica e cosmética e evitar seus efeitos indesejáveis.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há nenhum conflito de interesse conhecido com relação a este artigo ●

REFERÊNCIAS:

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, 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. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
- Diehl C. Probiotics in dermatology. *Ukr J Dermatol Venereol Cosmetol*. 2019;(2):99-108.
- Holma RM, Kekkonen RA, Hatakka K, Poussa T, Vaarala O, Adlercreutz H, et al. Consumption of Galactooligosaccharides together with probiotics stimulates the In Vitro peripheral blood mononuclear cell proliferation and IFN γ production in healthy men. *ISRN Immunology*. 2011;2011:584682.
- Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179.
- Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body. *Front Immunol*. 2021;12:578386.
- Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and gut dysbiosis. *Exp Suppl*. 2018;109:459-476.
- Martel J, Chang SH, Ko YF, Hwang TL, Young JD, Ojcius DM. Gut barrier disruption and chronic disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2022;33(4):247-265.
- Yoo JY, Sniffen S, McGill Percy KC, Pallaval VB, Chidipi B. Gut dysbiosis and immune system in Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ACVD). *Microorganisms*. 2022;10(1):108.
- Strati F, Pujolassos M, Burrello C, Giuffrè MR, Lattanzi G, Caprioli F, et al. Antibiotic-associated dysbiosis affects the ability of the gut microbiota to control intestinal inflammation upon fecal microbiota transplantation in experimental colitis models. *Microbiome*. 2021;9(1):39.
- Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2096995.
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221-1238.
- De Pessemer B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms*. 2021;9(2):353.
- Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325-2340.
- Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev*. 2016;30(14):1589-1597.
- Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, et al. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 receptor-dependent repression of claudin-2. *J Immunol*. 2017;199(8):2976-2984.

16. Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(5):e82.
17. Scott NA, Andrusaite A, Andersen P, Lawson M, Alcon-Giner C, Leclaire C, et al. Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis. *Sci Transl Med*. 2018;10(464):eaao4755.
18. Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, Lopez-Mejia IC, Riva E, Pernot J, et al. Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c⁺ patrolling monocyte hematopoiesis and CD8⁺ T cell metabolism. *Immunity*. 2018;48(5):992-1005.e8.
19. Schwarz A, Bruhs A, Schwarz T. The short-chain fatty acid sodium butyrate functions as a regulator of the skin immune system. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):855-864.
20. Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT, Archer SY, Hodin RA. The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *J Nutr*. 2002;132(5):1012-1017.
21. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40(1):128-139.
22. Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, Ananth S, Gnanaprakasam JP, Browning DD, et al. GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res*. 2009;69(7):2826-2832.
23. Sur I, Ulvmar M, Toftgård R. The two-faced NF-kappaB in the skin. *Int Rev Immunol*. 2008;27(4):205-223.
24. Ta LDH, Chan JCY, Yap GC, Purbojati RW, Drautz-Moses DI, Koh YM, et al. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1-22.
25. Trompette A, Pernot J, Perdijk O, Alqahtani RAA, Domingo JS, Camacho-Muñoz D, et al. Gut-derived short-chain fatty acids modulate skin barrier integrity by promoting keratinocyte metabolism and differentiation. *Mucosal Immunol*. 2022;15(5):908-926.
26. Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Transmitters and pathways mediating inhibition of spinal itch-signaling neurons by scratching and other counterstimuli. *PLoS One*. 2011;6(7):e22665.
27. Hokazono H, Omori T, Ono K. Effects of single and combined administration of fermented barley extract and gamma-aminobutyric acid on the development of atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(1):135-139.
28. Uehara E, Hokazono H, Sasaki T, Yoshioka H, Matsuo N. Effects of GABA on the expression of type I collagen gene in normal human dermal fibroblasts. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017;81(2):376-379.
29. Langan EA, Lisztes E, Bíró T, Funk W, Kloepfer JE, Griffiths CE, et al. Dopamine is a novel, direct inducer of catagen in human scalp hair follicles in vitro. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):520-525.
30. Lee HJ, Park MK, Kim SY, Choo HYP, Lee AY, Lee CH. Serotonin induces melanogenesis via serotonin receptor 2A. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1344-1348.
31. Miyazaki K, Masuoka N, Kano M, Iizuka R. Bifidobacterium fermented milk and galacto- oligosaccharides lead to improved skin health by decreasing phenols production by gut microbiota. *Benef Microbes*. 2014;5(2):121-128.
32. Neish AS. The gut microflora and intestinal epithelial cells: a continuing dialogue. *Microbes Infection*. 2002;4(3):309-317.
33. Renz H, Brandtzaeg P, Hornef M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011;12(1):9-23.
34. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Longo MNL, Luengo O, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1584.
35. Li X, Watanabe K, Kimura I. Gut microbiota dysbiosis drives and implies novel therapeutic strategies for diabetes mellitus and related metabolic diseases. *Front Immunol*. 2017;8:1882.
36. Ratanapokasatit Y, Laisuan W, Rattananukrom T, Petchlorlian A, Thaisuttikul I, Sompornrattanaphan M. How microbiomes affect skin aging: the updated evidence and current perspectives. *Life (Basel)*. 2022;12(7):936.
37. Bosman ES, Albert AY, Lui H, Dutz JP, Vallance BA. Skin exposure to narrow band ultraviolet (UVB) light modulates the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2019;10:2410.
38. Bartnikas LM, Gurish MF, Burton OT, Leisten S, Janssen E, Oettgen HC, et al. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):451-460.e1-6.
39. Aldaghi M, Tehrani H, Karrabi M, Abadi FS, Sahebkar M. The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: a double-blind, randomized clinical trial study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):812-817.
40. Prakoeswa CRS, Bonita L, Karim A, Herwanto N, Umborowati MA, Setyaningrum T, et al. Beneficial effect of lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1491-1498.
41. Moludi J, Khedmatgozar H, Saiedi S, Razmi H, Alizadeh M, Ebrahimi B. Probiotic supplementation improves clinical outcomes and quality of life indicators in patients with plaque psoriasis: a randomized double-blind clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:33-39.
42. Han HS, Shin SH, Choi BY, Koo N, Lim S, Son D, et al. A split face study on the effect of an anti-acne product containing fermentation products of *Enterococcus faecalis* CBT SL-5 on skin microbiome modification and acne improvement. *J Microbiol*. 2022;60(5):488-495.
43. 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):2160-2168.
44. Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One*. 2013;8(1):e53867.
45. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Are probiotic really safe for humans?. *Pol J Microbiol*. 2018;67(3):251-258.
46. Dong H, Rowland I, Yaqoob P. Comparative effects of six probiotic strains on immune function in vitro. *Br J Nutr*. 2012;108(3):459-470.
47. Zegarra-Ruiz DF, El Beidaq A, Iñiguez AJ, Lubrano Di Ricco M, Manfredo Vieira S, Ruff WE, et al. A diet-sensitive commensal lactobacillus strain mediates TLR7-dependent systemic autoimmunity. *Cell Host Microbe*. 2019;25(1):113-127.e6.
48. Penalzoza-Vazquez A. Bacillus species are superior probiotic feed-additives for poultry. *J Bacteriol Mycol*. 2016;3:00023.
49. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:454.

50. Golovach IY, Rekalov DG, Kostenko VO. Prospects for applying probiotics based on spores of bacillus species in the integral therapy for diseases of the musculoskeletal system. *Ukr Rheumatol J*. 2022;(3):1-9.
51. Sorokulova I. Modern status and perspectives of bacillus bacteria as probiotics. *J Prob Health*. 2013;1(4):1000e106.
52. Jeżewska-Fraćkowiak J, Seroczyńska K, Banaszczyk J, Jedrzejczak G, Żylicz-Stachula A, Skowron PM. The promises and risks of probiotic Bacillus species. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(4):509-519.
53. Sathishkumar R, Kannan R, Jinendiran S, Sivakumar N, Selvakumar G, Shyamkumar R. Production and characterization of exopolysaccharide from the sponge-associated bacillus subtilis MKU SERB2 and its in-vitro biological properties. *Int J Biol Macromol*. 2021;166:1471-1479.
54. Bang MA, Seo JH, Seo JW, Jo GH, Jung SK, Yu R, et al. Bacillus subtilis KCTC 11782BP-produced alginate oligosaccharide effectively suppresses asthma via T-helper cell type 2-related cytokines. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117524.
55. Li R, Kou X, Tian J, Meng Z, Cai Z, Cheng F, et al. Effect of sulfur dioxide on inflammatory and immune regulation in asthmatic rats. *Chemosphere*. 2014;112:296-304.
56. Zhang L, Yi H. An exopolysaccharide from bacillus subtilis alleviates airway inflammatory responses via the NF-κB and STAT6 pathways in asthmatic mice. *Biosci Rep*. 2022;42(1):BSR20212461.
57. Rhayat L, Maresca M, Nicoletti C, Perrier J, Brinch KS, Christian S, et al. Effect of bacillus subtilis strains on intestinal barrier function and inflammatory response. *Front Immunol*. 2019;10:564.
58. Sojan JM, Raman R, Muller M, Carnevali O, Renn J. Probiotics enhance bone growth and rescue BMP inhibition: new transgenic zebrafish lines to study bone health. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4748.
59. Ayala FR, Bauman C, Cogliati S, Leñini C, Bartolini M, Grau R. Microbial flora, probiotics, bacillus subtilis and the search for a long and healthy human longevity. *Microb Cell*. 2017;4(4):133-136.
60. Sung WW, Lin YY, Huang SD, Cheng HL. Exopolysaccharides of bacillus amyloliquefaciens amy-1 mitigate inflammation by inhibiting ERK1/2 and NF-κB pathways and activating p38/Nrf2 pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10237.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Yana Yemchenko  ORCID 0000-0003-1207-6777

Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Kateryna Bardova  ORCID 0000-0002-1765-7549

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica do manuscrito.

Oleh Akimov  ORCID 0000-0002-4958-3695

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Anatoliï Levkov  ORCID 0000-0003-0596-440X

Elaboração e redação do manuscrito, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Heorhii Kostenko  ORCID 0009-0002-6361-9305

Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura.

Viktoriia Kostenko  ORCID 0000-0001-9077-2191

Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Artur Mishchenko  ORCID 0000-0001-8521-956X

Aprovação da versão final do manuscrito, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura.

Natalia Solovyova  ORCID 0000-0001-5167-2729

Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura.

Vitalii Kostenko  ORCID 0000-0002-3965-1826

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.