

# RELAÇÃO MICROBIOTA INTESTINAL E PELE SAUDÁVEL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA CONCISA

## RELATIONSHIP GUT MICROBIOTA AND HEALTHY SKIN: A CONCISE SYSTEMATIC REVIEW

### Resumo

#### **Introdução**

O papel da microbiota intestinal no envelhecimento da pele humana é importante. Existe uma superexpressão do fenótipo secretor associado à senescência composto por citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, fatores de crescimento, proteases, lipídios e componentes da matriz extracelular.

#### **Objetivos**

Foi analisar as principais evidências científicas sobre a relação da microbiota intestinal e pele, enfatizando a importância da saúde intestinal para uma pele esteticamente saudável.

#### **Materiais / Sujeitos e Métodos**

Seguiu-se as regras de revisão sistemática da Plataforma PRISMA. A pesquisa foi realizada de setembro a novembro de 2022 nas bases de dados Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo e Google Scholar. A qualidade dos estudos foi baseada no instrumento GRADE e o risco de viés foi analisado de acordo com o instrumento Cochrane.

#### **Resultados**

A microbiota intestinal e seus metabólitos que entram na circulação podem afetar órgãos e tecidos distantes, como a pele. A permeabilidade intestinal resultante da disbiose pode levar ao acúmulo de metabólitos bacterianos na pele, comprometendo a diferenciação epidérmica e integridade.

#### **Conclusões**

Para estabelecer uma pele esteticamente saudável é imperativo a manipulação da microbiota intestinal para atingir o equilíbrio. Assim, tratamentos que elevam ou reparam um intestino é fundamental como terapia adjuvante no manejo de doenças inflamatórias da pele, podendo contribuir para a eficácia da dermatoterapia padrão.

#### **Abstract**

The role of gut microbiota in human skin aging is important. There is an overexpression of the senescence-associated secretory phenotype composed of pro-inflammatory cytokines, chemokines, growth factors, proteases, lipids, and extracellular matrix components. It was to analyze the main scientific evidence on the relationship between the intestinal microbiota and the skin, emphasizing the importance of intestinal health for aesthetically healthy skin. The research was carried out from September to November 2022 in Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, and Google Scholar databases. The intestinal microbiota and its metabolites that enter the circulation can affect distant organs and tissues, such as the skin. The intestinal permeability resulting from dysbiosis can lead to the accumulation of bacterial metabolites in the skin, compromising epidermal differentiation and integrity. To establish aesthetically healthy skin, it is imperative to manipulate the intestinal microbiota to achieve balance. Thus, treatments that elevate or repair a bowel are essential as adjunctive therapy in the management of inflammatory skin diseases and may contribute to the effectiveness of standard dermal therapy.

### Autora/Coautora

**Isabela Frigério Guerra de Andrade**  
Pós-graduanda em Medicina Estética  
Faculdades BWS  
Brasil

**Luciana Gurevich**  
Pós-graduanda em Medicina Estética  
Faculdades BWS  
Brasil

### Palavras-chave

Microbiota Intestinal. Pele.  
Envelhecimento. Doenças de Pele.

### Keywords

Gut Microbiota. Skin. Aging. Skin  
diseases.

## INTRODUÇÃO

As doenças da pele contribuíram 1,81% para a carga global de 308 doenças e lesões nos últimos anos. Nesse contexto, o papel da microbiota intestinal (MI) no envelhecimento humano é importante. A microbiota intestinal afeta diretamente o envelhecimento por meio do sistema gastrointestinal. No entanto, o impacto microbiano na pele ainda não foi totalmente compreendido. A senescência celular é um processo de envelhecimento intrínseco que foi recentemente associado ao desequilíbrio microbiano. Com a idade, as células tornam-se senescentes em resposta ao estresse, onde sofrem uma parada irreversível do crescimento, mantendo alta atividade metabólica <sup>(1-3)</sup>.

Nesse sentido, um acúmulo de células senescentes tem sido associado a várias patologias crônicas e de envelhecimento devido a uma superexpressão do fenótipo secretor associado à senescência composto por citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, fatores de crescimento, proteases, lipídios e componentes da matriz extracelular. Os distúrbios dermatológicos podem ser promovidos pela senescência. A MI influencia a senescência celular por meio da secreção de metabólitos microbianos <sup>(2,3)</sup>.

Ainda, a metabolômica pode ser usada para identificar e quantificar metabólitos envolvidos na senescência. Além disso, novas terapêuticas anti-senescentes são garantidas devido aos perfis de segurança pobres dos medicamentos farmacêuticos atuais. Os probióticos e prebióticos podem ser alternativas eficazes, considerando a relação entre o microbioma e o envelhecimento saudável. No entanto, mais pesquisas sobre a composição do intestino em estado senescente são necessárias para desenvolver terapias imunomoduladoras <sup>(3,4)</sup>.

Nesse contexto, verificou-se que as composições de microbiota da pele lesional doente mostraram diferenças distintas em comparação com a pele saudável. A função da colonização microbiana no estabelecimento da homeostase do sistema imunológico foi relatada, enquanto as interações hospedeiro-micróbio e a variação geneticamente determinada das propriedades do estrato córneo podem estar ligadas à disbiose da pele. Ambos são relevantes para distúrbios cutâneos com respostas imunes aberrantes

e/ou função de barreira cutânea perturbada. A modulação da composição da microbiota da pele para restaurar a homeostase da microbiota hospedeira pode ser estratégias futuras para tratar ou prevenir a doença<sup>(5-9)</sup>.

Dessa forma, a presença de bactérias no intestino é obrigatória para o desenvolvimento de diversas funções do sistema digestório. Além disso, a MI é fundamental para a ativação do sistema imune, com destaque para os *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* e *Lactobacillus casei*, aumentando a IgA para remoção de antígenos por caminho não inflamatório e aumentando os linfócitos T e B. Em outras palavras, na ausência de microbiota intestinal, a função motora do intestino é comprometida. Os Lactobacilos e as Bifidobactérias inibem o crescimento de bactérias exógenas e/ou nocivas, estimulam as funções imunológicas, auxiliam na digestão e/ou absorção dos ingredientes e minerais dos alimentos e contribuem para a síntese de vitaminas<sup>(10-15)</sup>.

Portanto, o presente estudo analisou as principais evidências científicas sobre a relação da microbiota intestinal e pele, enfatizando a importância da saúde intestinal para uma pele esteticamente saudável.

## **MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS**

### **Desenho do Estudo**

Foram seguidas as regras de revisão sistemática da Plataforma PRISMA (Transparent reporting of systematic review and meta-analysis-[HTTP://www.prisma-statement.org/](http://www.prisma-statement.org/)).

### **Fontes de Dados e Estratégia de Pesquisa**

As estratégias de busca para esta revisão sistemática foram baseadas nas palavras-chave (*MeSH Terms*): “Microbiota intestinal. Pele. Envelhecimento. Doenças de pele” (*Gut microbiota. Skin. Aging. Skin diseases*). A pesquisa foi realizada de setembro a novembro de 2022 nas bases de dados Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo e Google Scholar. Foram selecionados artigos científicos dos últimos 5 anos.

Além disso, uma combinação das palavras-chave com os booleanos “OR”, “AND” e o operador “NOT” foram utilizados para direcionar os artigos científicos de interesse.

## Qualidade do Estudo e Risco de Viés

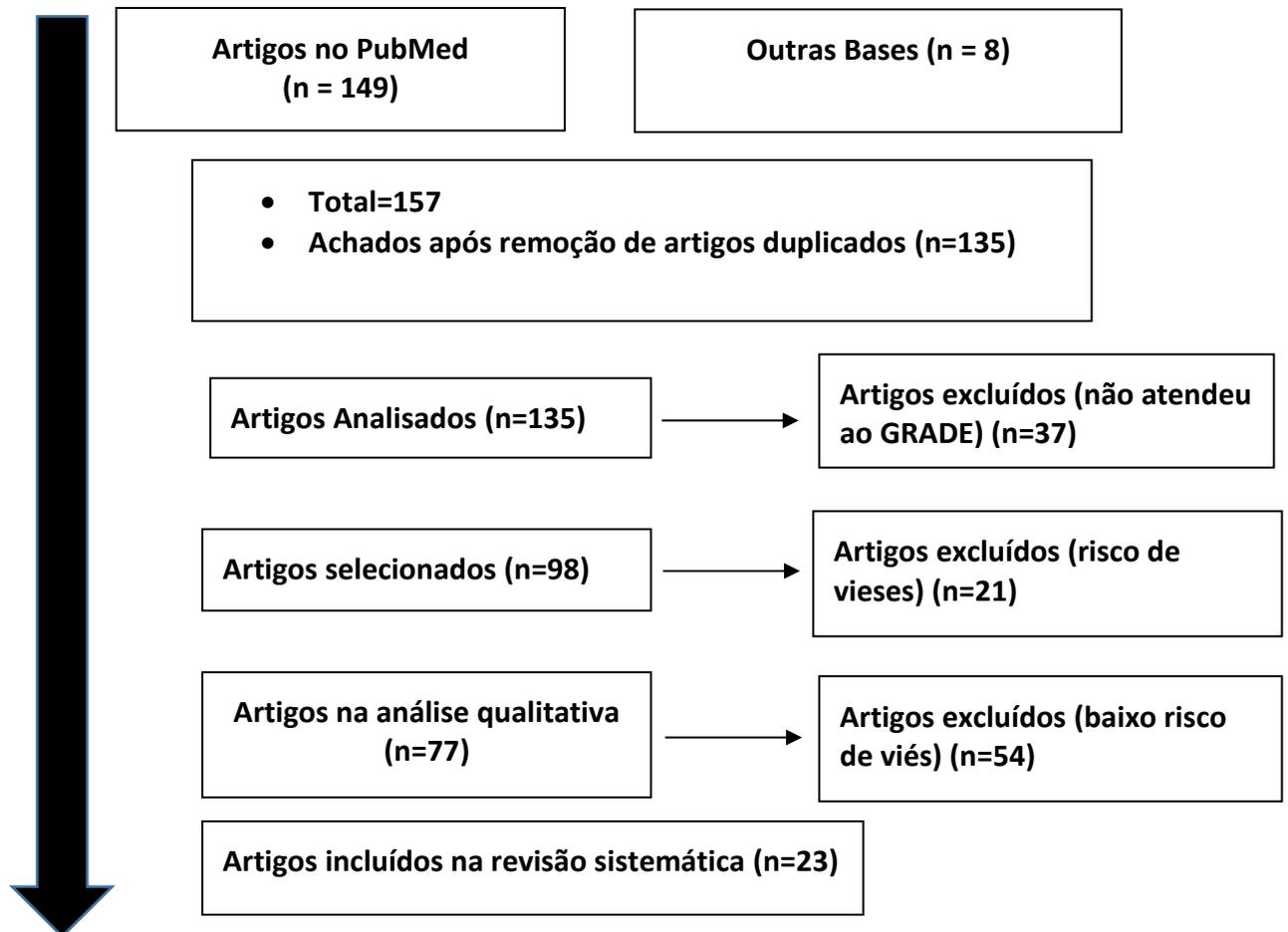
A qualidade dos estudos foi baseada no instrumento GRADE. As maiores classificações foram para estudos clínicos randomizados controlados, estudos clínicos prospectivos ou retrospectivos observacionais, estudos de meta-análises, e tamanho amostral com importância estatística. O risco de viés foi analisado de acordo com o instrumento Cochrane, sendo baseado no tamanho do efeito de cada estudo versus tamanho amostral.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Resumo dos Achados Literários

Foram encontrados 157 artigos no total. Inicialmente, a duplicação de artigos foi excluída. Após esse processo, os resumos foram avaliados e uma nova exclusão foi realizada, retirando-se os artigos que não incluíam o tema deste artigo, resultando em 77 artigos. O total de 77 artigos foram avaliados na íntegra e 23 artigos foram incluídos e desenvolvidos no presente estudo de revisão sistemática (figura 1). Considerando a ferramenta Cochrane para risco de viés, a avaliação geral resultou em 21 estudos com alto risco de viés e 37 estudos que não atenderam ao GRADE.

Figura 1 - Fluxograma mostrando o processo de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pela autora.

## Principais Achados Clínicos

A pele e o microbioma intestinal fazem muitas comparações em relação ao propósito e função. Ambos atuam como as principais interfaces do corpo com o meio externo e, portanto, devem ser mantidos em homeostase. A barreira física, bem como a microbiota comensal presente na pele e no intestino são componentes essenciais para a manutenção adequada. A pele é particularmente vulnerável a danos por exposição frequente a fatores ambientais, como poluição do ar, fumaça de tabaco, nutrição e produtos de higiene pessoal. Como resultado, pode ocorrer envelhecimento prematuro da pele que é acompanhado por indicações estéticas indesejadas e função

da pele prejudicada. Essa interrupção da saúde da pele pode resultar em danos sistêmicos. De fato, pesquisas anteriores sugerem que a pele é a principal fonte de marcadores inflamatórios séricos<sup>(1,2)</sup>.

Ainda, um rápido aumento nos níveis de citocinas na pele e no soro após a ruptura aguda da barreira de permeabilidade epidérmica. Além disso, uma redução significativa nos marcadores inflamatórios na epiderme e no soro foi encontrada após a correção das anormalidades funcionais epidérmicas com tratamento tópico. Pesquisas mais recentes estenderam a investigação a humanos idosos com rompimento da barreira epidérmica. O tratamento com um agente dermatológico à base de lipídios reduziu com sucesso os níveis de citocinas circulantes, especificamente IL-1 $\beta$  e IL-6, a níveis comparáveis aos controles jovens. Um aumento dessas citocinas pró-inflamatórias está associado a distúrbios crônicos do envelhecimento, incluindo doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer e diabetes. Portanto, considerando a disfunção epidérmica que acompanha a idade e sua aparente relação com a inflamação sistêmica, a pele pode desempenhar um papel na patogênese das doenças crônicas relacionadas à idade<sup>(16-18)</sup>.

Nesse sentido, a microbiota intestinal e seus metabólitos que entram na circulação podem viajar pelo corpo e afetar órgãos e tecidos distantes, incluindo a pele. É importante observar que existe uma via de comunicação bidirecional entre o microbioma intestinal e o sistema tegumentar, conhecido como eixo intestino-pele. De fato, várias patologias cutâneas apresentaram-se em comorbidade com distúrbios gastrointestinais, com distúrbio na microbiota intestinal associado a dermatoses inflamatórias. O aumento da permeabilidade intestinal resultante da disbiose pode levar ao acúmulo de metabólitos bacterianos (por exemplo, fenóis de aminoácidos aromáticos) na pele e comprometimento da diferenciação epidérmica e integridade da pele. Essa circulação de metabólitos dá origem a uma associação entre doenças cutâneas e disfunções metabólicas ou cardiovasculares<sup>(19,20)</sup>.

Em particular, foi encontrada uma relação bidirecional entre psoríase e obesidade, em que a psoríase predispõe os indivíduos à obesidade e vice-versa. Alterações semelhantes na microbiota intestinal de pacientes com psoríase e

indivíduos obesos são observadas, bem como fisiopatologia compartilhada, incluindo um aumento de subprodutos microbianos (ou seja, adipócitos). Além disso, os pacientes com psoríase grave têm um risco aumentado de morte por doença cardiovascular, neoplasias, diabetes, doença renal e outras doenças sistêmicas <sup>(2,4,21)</sup>.

Nesse aspecto, as células senescentes comumente se acumulam na pele, desencadeando inflamação por meio do fenótipo secretor associado à senescência e contribuindo para vários tipos de disfunção cutânea. A interação única entre o intestino e a pele apresenta uma oportunidade de atingir as células senescentes da pele na esperança de resolver a ruptura da pele e a interrupção metabólica associada, simultaneamente. A supressão da via do fenótipo secretor associado à senescência pode melhorar a saúde da pele e ajudar a restaurar o desequilíbrio microbiano por meio das vias de comunicação intestino-pele. Da mesma forma, modular diretamente o microbioma intestinal é uma abordagem promissora para o tratamento de doenças de pele <sup>(1,22)</sup>.

Dessa forma, as respostas inflamatórias subjacentes prolongadas induzem a apoptose dos queratinócitos, contribuindo para as manifestações cutâneas distintas desses distúrbios. As abordagens terapêuticas atuais são árduas para o paciente ou tem pouco efeito. As bactérias probióticas com propriedades anti-inflamatórias têm o potencial de trazer benefícios terapêuticos para pessoas que sofrem de inflamação neurogênica da pele ou doenças autoimunes da pele. No entanto, são necessárias mais evidências clínicas para apoiar seu uso rotineiro na prática médica. Da mesma forma, probióticos que protegem os queratinócitos do estresse oxidativo ou induzem a reepitelização da pele podem ter uma importância inestimável para feridas que não cicatrizam <sup>(11,15,22)</sup>.

Nesse cenário, não surpreende que várias patologias intestinais tenham comorbidades na pele. No entanto, a razão para isso permanece pouco explorada, e nem as principais pesquisas em gastroenterologia nem em dermatologia investigaram sistematicamente o eixo intestinal da pele. Assim, foi proposto vários níveis mecanicistas nos quais o intestino e a pele podem interagir em circunstâncias fisiológicas e patológicas. A microbiota intestinal apresenta enorme capacidade

metabólica ao longo do eixo intestino-pele. Os metabólitos da dieta ou da microbiota são acessíveis à pele. Portanto, após definir questões-chave em aberto sobre a natureza desses metabólitos, como eles são detectados e quais alterações cutâneas podem induzir, o entendimento dessas vias leva a novas estratégias terapêuticas baseadas no direcionamento de um órgão para melhorar a saúde do outro <sup>(4,18)</sup>.

Ainda, uma dieta com baixa carga glicêmica, rica em fibras vegetais e baixa em alimentos processados, tem sido associada a uma melhora na acne, possivelmente por meio de alterações intestinais ou atenuação dos níveis de insulina. Embora exista muito interesse no microbioma humano, há muito mais desconhecido, especialmente ao longo do eixo da pele. Coletivamente, as evidências sugerem que abordagens como alimentos e suplementos à base de plantas podem ser uma alternativa viável ao atual padrão de atendimento de primeira linha para acne moderada, que normalmente inclui antibióticos. Embora a adesão do paciente às principais mudanças na dieta seja provavelmente muito menor do que com os medicamentos, é uma via de tratamento que merece mais estudo e desenvolvimento <sup>(7,19)</sup>.

Por fim, os probióticos e prebióticos são micro-organismos que podem melhorar a saúde intestinal. Eles visam os efeitos gastrointestinais por meio do intestino. Na última década, as pesquisas sobre o microbioma intestinal se acumularam rapidamente e foram acompanhadas por um interesse crescente em probióticos e prebióticos como forma de modular a microbiota intestinal. Dada a importância dessas abordagens para a saúde pública, é oportuno reiterar informações factuais e de suporte sobre sua aplicação e uso clínicos para tratamentos da pele. Como exemplos, as cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces* têm uma longa história de uso seguro e eficaz como probióticos, mas *Roseburia spp*, *Akkermansia spp*, *Propionibacterium spp* e *Faecalibacterium spp* apresentam promessa para o futuro. Para os prebióticos, os glucanos e os frutanos são bem comprovados e há evidências baseadas nos efeitos prebióticos de outras substâncias como oligômeros de manose, glicose, xilose, pectina, amidos, leite humano e polifenóis. Assim, as evidências científicas atuais revelam a existência de um importante eixo Pele-

Microbiota intestinal, destacando o manejo de dermatoses por meio de probióticos e prebióticos, bem como mudança de estilo de vida <sup>(7,20,23)</sup>.

## CONCLUSÕES

Para estabelecer uma pele esteticamente saudável é imperativo a manipulação da microbiota intestinal para atingir o equilíbrio. Assim, tratamentos que elevam ou reparam um intestino é fundamental como terapia adjuvante no manejo de doenças inflamatórias da pele, podendo contribuir para a eficácia da dermatoterapia padrão.

## REFERÊNCIAS

1. Boyajian JL, Ghebretatios M, Schaly S, Islam P, Prakash S. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence. *Nutrients*. [Internet]. 2021 Dez [Citado 2022 Nov.18];13(12):4550. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34960102/>
2. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. [Internet]. 2022 Abr [Citado 2022 nov.19];7(1):135. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461318/>
3. Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*. [Internet]. 2022 Jan-Dez [Citado 2022 nov.20];14(1):2096995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35866234/>
4. Šuler Baglama Š, Trčko K. Skin and gut microbiota dysbiosis in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. [Internet]. 2022 Set [Citado 2022 nov.15];31(3):105-109. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36149040/>
5. Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol*. [Internet]. 2021 Set-Out [Citado 2022 nov.10];39(5):829-839. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785010/>

6. Olejniczak-Staruch I, Ciężyńska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2021 Abr [Citado 2022 nov.15];22(8):3998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924414/>
7. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol.* [Internet]. 2021 Jul [Citado 2022 nov.15];12:720393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34335634/>
8. Maguire M, Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Arch Dermatol Res.* [Internet]. 2017 Ago [Citado 2022 nov.14];309(6):411-421. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631091/>
9. Lunjani N, Hlela C, O'Mahony L. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* [Internet]. 2019 Ago [Citado 2022 nov.20];19(4):328-333. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107258/>
10. Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* [Internet]. 2019 Dez [Citado 2022 nov.17];33(6):101494. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360228/>
11. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA Dermatol.* [Internet] 2017 Mai [Citado 2022 nov.19]; 153(5):406-412. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249066/>
12. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* [Internet]. 2013 Out [Citado 2022 nov.21];13(5):514-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974680/>
13. Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients.* [Internet]. 2019 Abr [Citado 2022 nov.22];11(5). pii: E947. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035465/>
14. Hogenová HT, Zákostelská ZJ, Petanová J, Kverka M. Microbiota, immunity and immunologically-mediated diseases. *Vnitr Lek. Winter.* [Internet]. 2019 [Citado 2022 nov.16];65(2):98-107. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909699/>

15. Kiousi DE, Karapetsas A, Karolidou K, Panayiotidis MI, Pappa A, Galanis A. Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. *Nutrients*. [Internet]. 2019 Abr [Citado 2022 nov.23];11(4).pii: E788.Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959761/>
16. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int*. [Internet]. Abr [Citado 2022 nov.24];2019:2450605. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119157/>
17. O'Neill CA, Monteleone G, Mclaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. [Internet]. 2016 Nov [Citado 2022 nov.15];38(11):1167-1176. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554239/>
18. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2017 Mai [Citado 2022 nov.21];18(5).pii:E1070. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513546/>
19. Witte M, Thaçi D. Psoriasis and the microbiome. *Hautarzt*. [Internet]. 2019 Jun [Citado 2022 nov.14];70(6):416-421. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31076813/>
20. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol*. [Internet]. 2019 Fev [Citado 2022 nov.22];9:7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778377/>
21. Algazina T, Yermekbayeva B, Batpenova G, Kushugulova A. Features of microbiota in psoriatic disease: from skin and gut perspectives (review). *Georgian Med News*. [Internet]. 2019 Fev [Citado 2022 nov.18];(287):98-104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958298/>
22. Denton CP, Murray C. Cause or effect? Interpreting emerging evidence for dysbiosis in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. [Internet]. 2019 Mar [Citado 2022 nov.12];21(1):81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917857/>
23. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev*

Gastroenterol Hepatol. [Internet]. 2019 Out [Citado 2022 nov.22];16(10):605-616.  
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296969/>