

EIXO INTESTINO-PELE: A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

GUT-SKIN AXIS: THE INFLUENCE OF GUT MICROBIOTA ON SKIN AGING

Thailaine Scotti Martins¹
Mariana Moreira Andrade²

RESUMO: Introdução: A ligação bidirecional entre a homeostase cutânea e a disbiose, bem como a influência da microbiota intestinal e seu potencial imunomodulador em órgãos distantes como a pele, tornou-se um campo de pesquisa em expansão, acompanhando o fenômeno do envelhecimento populacional juntamente com o desenvolvimento de estratégias prevenir o envelhecimento prematuro e retardar o envelhecimento cronológico de forma saudável. Materiais e Métodos: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, utilizando descritores como envelhecimento cutâneo, disbiose intestinal, microbiota intestinal, eixo intestino-pele, probióticos e prebióticos. As bases de dados eletrônicas pesquisadas foram NCBI, PubMed, Scielo e Google Scholar. A pesquisa foi realizada entre março e novembro de 2024, nos idiomas inglês e português. Um total de 25 artigos foram utilizados como base para o estudo em questão. Referencial Teórico: Desequilíbrios na microbiota, conhecidos como disbiose, podem comprometer a função imunológica e a saúde da pele, contribuindo para o envelhecimento cutâneo. Fatores como dieta e medicamentos influenciam a disbiose e sua relação com o envelhecimento. Estudos recentes confirmam a existência do eixo intestino-pele, onde a modulação dessa interação por prebióticos e probióticos pode promover benefícios à saúde da pele. Considerações finais: este trabalho contribui para pesquisas futuras, a fim de elucidar os mecanismos subjacentes às interações microbianas intestino-pele, especialmente para a formulação de novas estratégias e intervenções para prevenir envelhecimento prematuro da pele, retardar o envelhecimento cronológico de forma saudável e preservar a saúde da pele.

6706

Palavras-chave: Disbiose Intestinal. Eixo Intestino-Pele. Envelhecimento cutâneo. Microbiota Intestinal. Probióticos e Prebióticos.

ABSTRACT: Introduction: The bidirectional link between skin homeostasis and dysbiosis, as well as the influence of the gut microbiota and its immunomodulatory potential in distant organs such as the skin, has become an expanding field of research, accompanying the phenomenon of population aging along with the development of strategies to prevent premature aging and delay chronological aging in a healthy manner. Materials and Methods: This is a narrative review of the literature, using descriptors such as skin aging, intestinal dysbiosis, intestinal microbiota, gut-skin axis, probiotics, and prebiotics. The electronic databases searched were NCBI, PubMed, Scielo, and Google Scholar. The research was conducted between March and November 2024, in English and Portuguese. A total of 25 articles were used as the basis for the study in question. Theoretical Framework: Imbalances in the microbiota, known as dysbiosis, can compromise immune function and skin health, contributing to skin aging. Factors such as diet and medications influence dysbiosis and its relationship with aging. Recent studies confirm the existence of the gut-skin axis, where the modulation of this interaction by prebiotics and probiotics can promote benefits to skin health. Final considerations: this work contributes to future research in order to elucidate the underlying mechanisms of gut-skin microbial interactions, especially for the formulation of new strategies and interventions to prevent premature skin aging, delay chronological aging in a healthy manner, and preserve skin health.

Keywords: Intestinal Dysbiosis. Gut-Skin Axis. Skin Aging. Gut Microbiota. Probiotics and Prebiotics.

¹Discente do curso de Biomedicina da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia.

²Docente do curso de Biomedicina. da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia.

INTRODUÇÃO

Uma forte associação entre a microbiota intestinal equilibrada e o envelhecimento saudável foram desenvolvidas devido ao fenômeno global do envelhecimento populacional motivando discussões sobre o antienvhecimento (Boyajian et al., 2021).

A influência da microbiota intestinal e o seu potencial imunomodulador em órgãos distantes como a pele, junto com mecanismos subjacentes de como o microbioma intestinal altera o sistema imunológico da pele, da mesma forma que a pele influencia o microbioma intestinal virou um campo de pesquisa em expansão. Visto que a ligação entre os desequilíbrios na homeostase da pele e a ligação bidirecional entre a disbiose já é algo confirmado (Pessemier et al., 2021).

A reunião de microrganismos específicos presentes em um ambiente estabelecido denomina-se microbiota (Pessemier, 2021). Sendo assim, a microbiota intestinal é a população complexa e dinâmica de microrganismos como, bactérias, vírus, fungos, archaea e protozoários que colonizam o sistema digestivo humano, convivendo de forma simbiótica (Longo, 2020; Chaves et al., 2024; Banaszak et al., 2023).

Qualquer desequilíbrio na composição ou na função da microbiota é denominado disbiose, estado este influenciado por fatores genéticos, hábitos de vida, dieta e medicamentos (Alagiakrishnan et al. 2024). A condição inicial da disbiose é o desgaste da mucosa intestinal e o rompimento das junções intestinais (Chaves et al., 2024), com a permeabilidade intestinal prejudicada, tanto as bactérias, quanto seus metabólitos podem acessar a corrente sanguínea e alcançar a pele (Ratanapokasatit et al., 2022).

Assim sendo, recentes estudos vêm demonstrando a existência de um eixo intestino-pele devido a influência da homeostase da microbiota intestinal na saúde da pele (Gao et al., 2023). O microbioma no eixo intestino-pele desempenha um papel crucial para o sistema imunológico, pois a inflamação no microambiente intestinal causa desequilíbrio no sistema imunitário o qual desenvolve doenças intestinais que por sua vez podem influenciar no envelhecimento cutâneo (Chaves et al., 2024).

A modulação do eixo intestino-pele através de prebióticos e probióticos surge como intervenção favorável para melhorar a saúde da pele (Woo; Kim, 2024).

1 METODOLOGIA

A presente pesquisa configura-se como uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar e analisar as evidências disponíveis sobre a relação entre o envelhecimento cutâneo e a disbiose intestinal, bem como os impactos da microbiota intestinal e do eixo

intestino-pele nesse processo. Para a construção deste estudo, foram utilizados descritores específicos, como "envelhecimento cutâneo", "disbiose intestinal", "microbiota intestinal", "eixo intestino-pele", "probióticos" e "prebióticos", que orientaram a seleção dos artigos e fontes de pesquisa. As bases de dados eletrônicas consultadas incluíram NCBI, *PubMed*, *Scielo* e *Google Scholar*, com a intenção de abranger uma ampla gama de estudos científicos relevantes, tanto em inglês quanto em português.

A pesquisa foi realizada entre março e novembro de 2024, com a coleta de artigos que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Ao longo do processo, um total de 25 artigos científicos foram selecionados e utilizados para a análise. A escolha dos estudos foi feita com base na relevância e na qualidade metodológica das publicações, considerando também a atualização das informações, uma vez que o tema em questão é de crescente interesse na literatura científica. A análise e a interpretação dos dados foram realizadas de forma qualitativa, a fim de proporcionar uma visão abrangente sobre os efeitos da microbiota intestinal e dos probióticos e prebióticos no envelhecimento cutâneo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Envelhecimento Cutâneo

O envelhecimento cutâneo é um dos sinais mais evidentes do envelhecimento humano (Papaccio et al., 2022). O envelhecimento é amplamente reconhecido como um processo natural, caracterizado por sua progressividade, continuidade e irreversibilidade, sendo influenciado por uma combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos (Russell-Goldman e Murphy, 2020). O envelhecimento intrínseco resulta de fatores genéticos juntamente com o desgaste natural do organismo (Ferraz et al., 2021). Em contraste, o envelhecimento extrínseco está intimamente relacionado a fatores ambientais, como por exemplo, exposição a poluentes e radiação solar (Shin et al., 2023).

Essas alterações ocorrem predominantemente em níveis celulares e moleculares, envolvendo uma série de processos complexos baseados em reações bioquímicas, interações genéticas e estímulos endógenos, impactando diretamente nas funções biológicas do organismo (Ratanapokasati et al., 2022; Papaccio et al., 2022). A nível celular, o envelhecimento é caracterizado pelo acúmulo de células senescentes (Papaccio et al., 2022). As células naturalmente entram em um processo de senescência, o que resulta em uma parada irreversível no crescimento celular. Porém, a sua atividade metabólica é mantida, o que contribui para uma rápida deterioração do tecido tegumentar (Andrade; Gurevich, 2023; Chaves et al., 2024).

Tanto o envelhecimento, como as doenças associadas a ele dividem mecanismos básicos que convergem para a inflamação crônica, estéril e de baixo grau (*inflammaging*), estado este estimulado por patógenos, restos celulares endógenos e microbiota (Longo, 2020).

Como consequência do declínio progressivo da funcionalidade fisiológica, o envelhecimento cutâneo se torna visível de forma macroscópica, manifestando-se por mudanças significativas na aparência da pele (Papaccio et al., 2022). As células cutâneas se proliferam na epiderme com aparência irregular, a pele torna-se mais fina, pálida, seca, desordens pigmentares aparecem, rugas salientes, além de haver menos colágeno e fibras elásticas o que contribui para a diminuição da elasticidade da pele, além disso os fibroblastos e os queratinócitos se reproduzem mais lentamente (Johner e Goelzer Neto, 2021).

Considerados como os principais indutores de alterações estruturais de colágeno e de elastina, os efeitos oxidativos, impactam a composição da matriz extracelular do tecido conjuntivo, ocasionando também modificações no DNA e na função de transporte da membrana celular (Santos et al., 2020). Níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio, gerados por fontes endógenas (mitocôndrias, NADPH oxidases) e/ou mecanismos exógenos (radiação, medicamentos, alimentos, tabagismo, poluição) resultam em estresse oxidativo (“estresse ruim”) (Jomova et al., 2023).

6709

A capacidade redox diminui de acordo com o avanço da idade, resultando no acúmulo de espécies reativas de oxigênio, o que leva à disfunção celular, causando efeito prejudicial nos componentes celulares, incluindo proteínas, lipídios e DNA (Shin et al., 2023).

As alterações genéticas, hormonais e metabólicas, incluindo influências dos metabólitos intestinais e dérmicos, manifestam-se por meio de modificações nos tecidos moles. Isso se traduz em uma diminuição na produção de colágeno, na quantidade de lipídios, no afinamento epidérmico e na perda da gordura subcutânea (Ratanapokasati et al., 2022).

Portanto, o envelhecimento cutâneo não se resume apenas à frouxidão do tecido tegumentar, mas também envolve a complexa interação entre a pele, os microrganismos e o ambiente em que se encontra (Russell-Goldman e Murphy, 2020).

3.1.2 Envelhecimento Intrínseco (cronológico)

Também conhecido como envelhecimento cronológico da pele, o envelhecimento intrínseco desencadeia uma série de alterações fisiológicas, inevitáveis na pele que ocorrem com o tempo e são influenciadas por alterações genéticas, hormonais e moléculas celulares, incluindo metabolismo do intestino e do microbioma (Ratanapokasati et al., 2022).

Conforme Papaccio (2022) do ponto de vista funcional, o envelhecimento biológico se manifesta como uma reserva fisiológica diminuída que oxida DNA, enzimas e proteínas (Papaccio et al., 2022).

Os principais impulsionadores do envelhecimento intrínseco incluem modificações genéticas e epigenéticas, o acúmulo de proteínas anormais, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e senescência celular (Ratanapokasati et al., 2020). Sendo que as mitocôndrias desempenham um papel fundamental no processo de envelhecimento, pois são a principal fonte de radicais livres intracelulares, devido a perturbações na sobrecarga reductiva da cadeia respiratória mitocondrial resultam em um acúmulo descontrolado de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Papaccio et al., 2022).

Durante o processo de envelhecimento, o DNA sofre mutações e encurtamento dos telômeros, devido à exposição ao estresse oxidativo e à replicação celular. Embora as células humanas possuam sistemas intrínsecos de reparo do DNA, a estabilidade genética diminui ao longo do tempo, levando ao acúmulo de defeitos e disfunções celulares (Ratanapokasati et al., 2020).

Outro processo que influencia o envelhecimento intrínseco é a senescência celular, estado no qual as células sofrem uma parada irreversível no crescimento, porém permanecem metabolicamente ativas e exibem um fenótipo secretor, conhecido como SASP (*Senescence-Associated Secretory Phenotype*). Mecanismo esse que resulta na perda da capacidade das células de se proliferar e de realizar apoptose em resposta a danos no DNA (Boyajian et al., 2021).

De acordo com Navarro et al. (2023), os marcadores epigenéticos são considerados os mais confiáveis para a estimativa da idade biológica e do estado de saúde. Abrangendo fatores biológicos estocásticos e programados, parece ser influenciada por alterações relacionadas à idade nos padrões epigenéticos. Entre as mudanças epigenéticas mais notáveis, destacam-se as variações na metilação do DNA, modificações nas histonas, alterações na estrutura da cromatina e pequenas moléculas de ácido ribonucleico, conhecidas como RNAs, são outros mecanismos epigenéticos envolvidos no processo de envelhecimento.

3.1.3 Envelhecimento Extrínseco

Mais conhecido como fotoenvelhecimento, o envelhecimento cutâneo extrínseco é resultado de alterações estruturais e funcionais no tecido da pele, causadas por fatores ambientais, sendo a radiação UV um dos principais responsáveis. Outros fatores exógenos que

contribuem para esse processo incluem o tabagismo, a dieta, a exposição química e a poluição (Ratanapokasati, 2022).

As características histológicas da pele envelhecida por fatores extrínsecos incluem a elastose solar, a diminuição do número de fibroblastos e a redução da quantidade de matriz extracelular (Ratanapokasati et al., 2022). O envelhecimento extrínseco, como citado acima, está intimamente relacionado à radiação, o que resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas ROS provocam danos ao DNA e disfunções celulares, acelerando a aquisição do fenótipo envelhecido (Shin et al., 2023; Papaccio et al., 2022).

A poluição atmosférica, em particular, causa danos significativos à pele, uma vez que ela está constantemente exposta a esses agentes, resultando em danos a lipídios, proteínas e DNA, além de provocar um déficit de antioxidantes como as vitaminas C e E (Ferraz et al., 2021). Segundo Chen et al. (2021), certos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, oriundos da combustão de combustíveis, são altamente foto reativos e podem induzir estresse oxidativo intenso sob exposição à radiação UV.

O tabagismo exerce um impacto direto no envelhecimento da pele, contribuindo para a produção exacerbada de ROS, que interferem na biossíntese de colágeno e aumentam a produção de elastases por neutrófilos e metaloproteinases. Essas alterações comprometem substancialmente a integridade da matriz extracelular do tecido conjuntivo (Santos et al., 2020). Ademais, o tabagismo dificulta a oxigenação dos tecidos, promovendo vasoconstrição e, conseqüentemente, diminuindo o fluxo sanguíneo. A nicotina também está associada à redução dos níveis de estrógeno nas mulheres, tornando-as mais suscetíveis ao envelhecimento cutâneo (Ferraz et al., 2021).

E segundo Yiqi et al. (2024), tanto a microbiota intestinal, pode influenciar os níveis de estresse oxidativo no corpo por meio da síntese de metabólitos, regulação de enzimas antioxidantes e manutenção da homeostase intestinal, como os níveis de estresse oxidativo pode influenciar a microbiota intestinal favorecendo a disbiose.

3.2 Microbiota intestinal: taxonomia, composição e modificadores

A microbiota intestinal é a população complexa e dinâmica de microrganismos como, bactérias, vírus, fungos, archaea e protozoários que colonizam o sistema digestivo humano, convivendo de forma simbiótica (Longo, 2020; Chaves et al., 2024; Banaszak et al., 2023). Muitos a chamam de verdadeira impressão digital, pois a sua diferença na composição pode variar entorno de 80% a 90% de um indivíduo ao outro (Calatayud et al., 2020).

Os papéis essenciais que a microbiota intestinal desempenha desde o nascimento são proteção, fornecimento de atividades metabólicas e desenvolvimento e regulação do sistema imunológico (Mahmud, 2022). Residente no trato gastrointestinal, a microbiota intestinal desempenha funções como: controle do sistema imunológico, produção de vitaminas e enzimas, auxílio na renovação celular e na absorção de nutrientes, inibição da proliferação de bactérias patogênicas, além de ser responsável pela produção de cerca de 90% de toda a serotonina do nosso corpo (Sarracine et al., 2024).

Taxonomicamente classificadas por filos, classes, ordens, famílias, gêneros e espécies (Ratanapokasatit et. al., 2022 e Rinninella et al., 2019), o ecossistema intestinal é único de grande variabilidade intra e interindividual, dependente de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais (Calatayud et al., 2020). Os filos microbianos intestinais dominantes são Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia (Rinninella, 2019).

A microbiota intestinal desempenha papéis cruciais para manter a saúde e a homeostase do hospedeiro, por meio de mediação de condições inflamatórias e modulação do sistema imunológico através de um equilíbrio entre as bactérias comensais e patogênicas (Woo e Kim, 2024). De acordo com Pessemier et al. (2021), o microbioma é um regulador essencial para o sistema imunológico, pois visa manter a homeostase comunicando-se com tecidos e órgãos de forma bidirecional.

6712

Mecanismos de absorção de nutrientes, de metabólitos e substratos da microbiota residente, bem como a defesa intestinal são geneticamente estabelecidos, por meio de receptores seletivos entre epitélio da mucosa intestinal, barreira linfo epitelial, placas de Peyer circulação hemato-linfática (Sarracine, 2024).

O intestino é envolto por uma camada de muco formado por células caliciformes que secretam mucinas, essa camada de mucina é rica em peptídeos antimicrobianos secretados, pelas células de Paneth, que atuam neutralizando patógenos (Chaves et al., 2024). Seu epitélio é constituído por uma única camada de enterócitos que preservam a integridade da barreira intestinal (Pessemier et al., 2021). Com isso, a microbiota intestinal atua significativamente no desenvolvimento da mucosa intestinal e do sistema imunológico (Hou et al., 2022). Além disso, os tecidos linfoides GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) associados à mucosa (MALTs) do intestino, atuam como uma barreira entre o hospedeiro e o meio ambiente (Mahmud et al., 2022).

Como primeira linha de defesa, impedindo a entrada de microrganismos patógenos, as células epiteliais mantêm um elo entre o ambiente interno do corpo e o ambiente externo. A

segunda linha de defesa são peptídeos antimicrobianos (AMPs), fagócitos e células linfoides inatas (Pessemier, et al., 2021).

Cada indivíduo possui um ecossistema intestinal único e altamente dinâmico, que depende de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais (Calatayud, 2020). Não há uma composição única de microbiota ideal, pois ela difere a cada indivíduo. Na vida adulta a microbiota permanece relativamente estável, mas diferem entre os indivíduos devido a fatores genéticos, ambientais, frequência de exercícios, estilo de vida, hábitos culturais e alimentares (Rinninella, 2019; Chaves 2024).

A cerca disso, a presença de bactérias no intestino é obrigatória para a função do sistema digestório (Andrade; Gurevich, 2023). As funções fisiológicas apresentadas pela microbiota intestinal são divididas em tróficas: responsável pela nutrição, formação de células epiteliais e estimulação da produção de mucinas. E metabólicas auxiliando na digestão, na produção de vitaminas B e K, ácidos graxos de cadeia curta, vitaminas e nutrientes; e substância imunológica ao secretarem substâncias que inibem o desenvolvimento de microrganismos patogênicos (Banaszak, et al., 2023). Além disso, a microbiota intestinal 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 não inflamatórios e aumentando linfócitos T e B. (Andrade; Gurevich, 2023).

6713

Ao passo que os Lactobacilos e as Bifidobactérias inibem o crescimento de bactérias patogênicas, estimulam funções imunológicas, auxiliam na digestão e absorção de compostos minerais dos alimentos e ainda contribuem para a síntese de vitaminas. (Andrade; Gurevich, 2023). É por meio, dos produtos de fermentação derivadas de polissacarídeos complexos não digeridos por bactérias como *Bacteroides*, *Bifidobactéria*, *Cutibacterium*, *Eubactéria*, *Lactobacilos* e *Prevotella*, (Pessemier et al., 2021), que as comunidades microbianas mantêm a integridade da barreira intestinal principalmente através da conversão de vitaminas K e B₁₂ e AGCC, como butirato e propionato (Mahmud, 2022).

Em síntese a microbiota intestinal é formada por uma população complexa e dinâmica de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal do hospedeiro podendo influenciar a ocorrência condições patológicas e o envelhecimento (Longo, 2020). Segundo Ratanapokasatit et al. (2022), estudos indicam uma relação entre várias doenças dermatológicas associadas a distúrbios intestinais e vice-versa, inclusive o envelhecimento. Foi demonstrado que o aumento da permeabilidade intestinal causada pela disbiose leva ao acúmulo de metabólitos microbianos na pele, comprometendo a diferenciação epidérmica e a integridade da pele.

Além disso, Papapaccio (2022) relaciona que uma barreira epidérmica defeituosa de uma pele envelhecida também está ligada a alterações relacionadas à idade no microbioma intestinal e da pele. Métodos e ferramentas mais avançados são necessários para realmente entender as complexas funções fisiológicas e patológicas demonstradas por bactérias intestinais comensais e patogênicas (Lin, 2021).

3.3 Fatores que afetam a pele por meio da disbiose intestinal

A disbiose ocorre devido a qualquer alteração na composição da microbiota (Banaszak, et al., 2023). Seja um desequilíbrio na quantidade, na diversidade bacteriana em geral ou na substituição de bactérias benéficas, por bactérias patogênicas (Alagiakrishnan et al., 2024). Estado este que acentua o processo de envelhecimento e diversos distúrbios em todo o organismo, abrangendo o sistema tegumentar (Chaves et al., 2024).

Fatores externos, incluindo localização geográfica, exposição à poluição, estilo de vida como dieta, tabagismo, medicamentos, álcool, estresse, sedentarismo, exposição a substâncias químicas e predisposições genéticas, são aspectos que podem influenciar a quantidade, a função e a diversidade da microbiota intestinal. Essas variáveis colaboram para a deterioração da barreira intestinal, impactando condições patológicas e acelerando as taxas de envelhecimento (Banaszak et al., 2023; Chaves et al., 2024; Longo, 2020).

6714

Mediante vias enzimáticas e bioquímicas específicas, a microbiota desempenha um papel crucial na extração de nutrientes, sendo a alimentação um dos principais determinantes de sua composição (Alagiakrishnan et al., 2024). Padrões alimentares de longo prazo estão associados à diversidade e à patogenicidade da microbiota intestinal. A dieta pode influenciar tanto positiva quanto negativamente distúrbios da pele (Mahmud et al., 2022). Assim, como qualquer outro tecido, a pele possui necessidades nutricionais específicas para garantir sua formação, desenvolvimento e regeneração, além de assegurar a realização adequada de suas funções biológicas (Johner; Goelzer Neto, 2021).

Outro fator que pode contribuir para a disbiose, são as interferências medicamentosas, principalmente dos antibióticos que são amplamente estudados, uma vez que esses medicamentos alteram a função e a composição da microbiota, inibindo o desenvolvimento de populações bacterianas e modificando padrões moleculares. Essas alterações podem levar à disbiose e, conseqüentemente, a distúrbios cutâneos (Mahmud et al., 2022).

Além dos antibióticos, outras classes de medicamentos, como inibidores da bomba de prótons, antidepressivos, antipsicóticos, anti-inflamatórios não esteroides, opioides e estatinas,

também foram identificadas como causadores de impactos significativos na microbiota (Alagiakrishnan et al., 2024). Devido a composição da microbiota intestinal ser específica a cada indivíduo e mudar ao longo do tempo, existe uma dificuldade em explicar claramente a disbiose (Alagiakrishnan et al., 2024).

Porém, a saúde da pele está estreitamente associada a ela, visto que ao ocorrer uma má absorção de nutrientes essenciais, vitaminas e minerais como zinco, pode-se causar danos a imunidade e ao metabolismo lipídico (Sarracine, 2024). A disbiose também pode levar danos aos mecanismos de reparo do DNA, aumento do estresse oxidativo e inflamação (Lephart; Naftolin, 2022). Pois, bactérias patogênicas produzem metabólitos tóxicos, que danam os enterócitos provocando aumento da permeabilidade intestinal e transferência de lipopolissacarídeos para a corrente sanguínea (Calatayud, 2020), desencadeando a liberação de citocinas pró inflamatórias como IL- β , TNF α e IL-6 (Woo; Kim, 2024).

Esses metabólitos ao acessarem a corrente sanguínea podem afetar órgãos como a pele causando um comprometimento na integridade e na diferenciação epidérmica (Andrade; Gurevich, 2023). Além disso, os lipopolissacarídeos, considerados endotoxinas de alta toxicidade, podem causar inflamação crônica, está por sua vez está associada a doenças crônicas, bem como a aceleração do envelhecimento biológico (Alagiakrishnan et al., 2024).

6715

Distúrbios na microbiota intestinal afetam a função imunológica do corpo uma vez que alterada pode levar a um estado inflamatório não apenas no intestino, mas órgãos distantes como a pele (Gao, 2023). A integridade da pele e a função podem ser afetadas levando a fenótipos de envelhecimento prematuro, por meio da disbiose intestinal, pelo comprometimento da remoção de células senescentes e o acúmulo de (SASP) fenótipo secretor associado a senescência (Ratanapokasatit et al. 2022).

3.4 Eixo intestino-pele

A pele e o intestino possuem anatomia diferentes e algumas características em comum (Sarracine et al., 2024). Como, por exemplo, tanto a microbiota da pele, como a microbiota do intestino são compostas por milhões de microrganismo, incluindo bactérias, fungos e vírus, muitos deles simbióticos (benéficos) com papéis essenciais na barreira protetora prevenindo a invasão de patógenos (Ratanapokasatit et al., 2022). A alta taxa de renovação celular, que inibe a adesão e a infecção pelo microbioma colonizador estão dentre as semelhanças entre esses tecidos (Pessemier, 2021). Além disso, outras características importantes da pele abrangem a inibição da

perda transcutânea de água (TEWL), a termorregulação e o suporte estrutural (Gão et al., 2023; Pessemier et al., 2021).

Estima-se que a pele tenha cerca de 10^{12} de células microbiana e o intestino 10^{14} (Pessemier, 2021). Ambos possuem uma baixa diversidade microbiana no nível filo, porém alta diversidade no nível espécie (Pessemier, 2021).

O eixo-intestino pele é descrito como uma via de comunicação bidirecional entre o microbioma intestinal e a pele por meio de propriedades imunológicas e metabólicas (Ratanapokasatit et al., 2022). Ambos atuam contra patógenos invasores, as microbiotas intestinais e da pele também estão envolvidas em respostas inatas e adaptativas, mediando condições inflamatórias e modulando o sistema imunológico (Ratanapokasatit et al., 2022). Embora ocorra principalmente por meio da microbiota intestinal, a microbiota da pele é da mesma forma essencial para a manutenção da homeostase imunológica (Pessemier et al., 2021).

Conforme o ponto de vista de Chaves et al. (2024): O microbioma no eixo intestino-pele desempenha um papel crucial para um sistema imunológico, pois a inflamação no microambiente do intestino causa desequilíbrio no sistema imunitário o qual desenvolve doenças intestinais, uma delas a influência do envelhecimento cutâneo.

Posto isto, o eixo intestino-pele propõe uma relação à qual a homeostase da microbiota intestinal pode influenciar a saúde da pele mediada pelo sistema imunológico. (Gao et al., 2023; Pessemier et al., 2021). 6716

Um desequilíbrio nas comunidades microbianas afeta a integridade intestinal implicando em alterações na homeostase da pele (Mahmud et al., 2022). Disfunções metabólicas ocorridas no intestino, ocasionam o aumento da permeabilidade da mucosa intestinal repercutindo na pele (Chaves et al., 2024), uma vez que possibilita o acesso de conteúdos bacterianos e lipopólissacadeos, aumentando citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, TNF, IL-6 e IL-17 na circulação sistêmica podendo estes alcançá-la comprometendo a diferenciação epidérmica e a sua integridade conforme demonstrado na figura 1 (Ratanapokasati et al., 2022 e Boyajian et al., 2021).

Além do mais, exposições crônicas a antígenos bacterianos pró inflamatórios podem contribuir para o acúmulo da senescência celular e imuno senescência. (Ratanapokasati et al., 2022). As células senescentes embora quando se apresentam agudamente são consideradas benéficas, o acúmulo destas pode levar a efeitos deletérios no ambiente do tecido em virtude do fenótipo secretor de citocinas pró inflamatórias, quimiocinas, fatores de crescimento, proteases, lipídeos e componentes da MEC (Boyajian et al., 2021; Andrade; Gurevich, 2023).

Seus microbianos inflamatórias, acumulados na corrente sanguínea promovem danos SASP ativando TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, metaloproteinases de matriz (MMPs) desencadeando o estado pró-inflamatório ou *inflammaging*, inflamação sistêmica crônica de baixo grau, contribuindo para o processo de envelhecimento (Ratanapokasatit, 2022).

Além disso, a inflamação sistêmica estimula o estresse oxidativo, um dos fatores mais relevantes para o envelhecimento cutâneo, visto que este intrinsecamente tem origem no desequilíbrio mitocondrial que gera EROS (espécies reativas de oxigênio), causando danos ao DNA das células, resultando no envelhecimento cutâneo (Chaves et al., 2024). Esse acúmulo de metabólitos microbianos na pele também pode causar um comprometimento no tecido tegumentar, levando a um fenótipo de envelhecimento prematuro (Ratanapokasati et al., 2022). Portanto, a associação entre a saúde da pele e a microbiota intestinal é cada vez mais clara (Chaves et al., 2024).

Figura 1 – Esquema representativo da influência da microbiota intestinal no envelhecimento cutâneo.



Os micróbios inflamatórios acumulados na corrente sanguínea desencadeiam o estado *inflammaging* que estimula o estresse oxidativo levando a um fenótipo de envelhecimento prematuro. Do lado direito observa-se a mucosa íntegra, sem a translocação de patógenos para a corrente sanguínea, não causando danos à pele. Ao lado esquerdo

com o rompimento das junções da mucosa intestinal é possível visualizar tanto bactérias patogênicas na corrente sanguínea, como espécie reativas de oxigênio levando a uma pele com sinais visíveis de envelhecimento.

Fonte: Autorial, (2024).

3.5 Modulação da microbiota

Considerando a relação entre o microbioma e o envelhecimento saudável através do eixo intestino-pele, estudos recentes propuseram uma melhoria na saúde da pele por meio da intervenção de probióticos (Andrade; Gurevich, 2023; Gao et al., 2023).

De acordo com Gao et al., (2023):

Ao regular a saúde da pele e as interações do eixo intestino-pele, os probióticos podem ser usados como ferramentas potenciais de gerenciamento para suprimir e melhorar doenças de pele de várias maneiras, incluindo a redução do estresse oxidativo, a supressão de respostas inflamatórias e a manutenção dos efeitos imunológicos.

Na maior parte das vezes prebióticos e probióticos são os suplementos dietéticos usados com mais frequência para a modulação intestinal (Hou et al., 2022). A administração de probióticos por via oral é proposta para reestabelecer a eubiose microbiana, mediante a prevenção da colonização de bactérias patogênicas, mantendo o equilíbrio microbiano intestinal (Hou et al., 2022).

De acordo com a FAO (Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura) /WHO (World Health Organization), ANVISA (AGÊNCIA Nacional de Vigilância Sanitária) E OMS (Organização Mundial de Saúde) os probióticos são organismos vivos que ao serem administrados em quantidades suficientes podem promover benefícios a saúde do hospedeiro ao estabelecer equilíbrio entre as populações de microrganismos formadoras da microbiota intestinal (Sarracine et al., 2024; FAO/WHO, ANVISA E OMS). Quanto aos prebióticos, foram utilizados inicialmente para se compreender o efeito estimulante dos probióticos, estes são utilizados como substratos seletivos por microrganismos hospedeiros concedendo um benefício a saúde (Hou et al., 2022).

Para serem classificados como tais estes substratos são submetidos a uma série de critérios: devem ser resistentes as enzimas salivares, pancreáticas, intestinais e ao ácido estomacal; não pode ocorrer hidrólise enzimática, bem como absorção pelo intestino delgado, estimular seletivamente a atividade orgânica de várias bactérias, promovendo efeito benéfico a saúde (Sarracine et al., 2024). Estudos recentes demonstram que o uso de probióticos via oral podem ser benéficos para vários sinais de envelhecimento da pele, incluindo estresse oxidativo, pH cutâneo ácido, fotodano e disfunção da barreira tegumentar (Ratanapokasatit et al., 2022).

Considerando a relação entre o microbioma e o envelhecimento saudável, probióticos podem ser alternativas viáveis para a modulação do sistema gastrointestinal. Segundo Andrade

e Gurevich (2023), os probióticos orais podem modificar a microbiota intestinal e ter ação fotoprotetora em células epiteliais por meio da modulação de respostas imunes e fatores de inflamação, assim como promover um aumento nos níveis séricos de ácidos graxos de cadeia curta (Andrade; Gurevich, 2023; Gao, 2023). Longo (2020), afirma que terapia com probióticos pode ser uma opção preventiva e terapêutica para condições associadas ao envelhecimento. Pessemier (2021), também ratifica que pré e probióticos orais podem ser administrados para uma melhora na saúde da pele.

3.6 Mecanismos de ação probióticos e prebióticos

Segundo Woo e Kim (2024), uma variedade de cepas bacterianas intestinais (*Lactobacillus* e *bifidobacterium*), da pele (*Staphylococcus* e *Cutibacterium*) e do ambiente (*Cyanobacteria*) são reconhecidas como potenciais agentes senoterapêuticos, modulando de forma eficaz o desequilíbrio do pH, o estresse oxidativo, o fotodano, a inflamação e a de barreira prejudicada da pele.

Um ensaio randomizado, duplo cego e controlado por placebo com 110 participantes com idades entre 41 e 59 anos evidenciou que a ingestão diária *Lactobacillus plantarum* HY7714 por 12 semanas melhorou significativamente a hidratação, o brilho e a elasticidade da pele, além de abrandar rugas faciais em relação ao grupo placebo (Ratanapokasatit et al., 2022). Teores elevados de ceramida levam a valores de TEWL mais baixos regulando positivamente a hidratação. A suplementação oral de *Lactobacillus plantarum* HY7714 também exerce um efeito positivo na manutenção do suporte estrutural da barreira epidérmica e na sua hidratação, aumentando os níveis de ceramida, elevando a expressão de mRNA da serina palmitoiltransferase (SPT) e diminuindo a expressão de mRNA da ceramidase (Gao et al., 2023).

A degradação do colágeno produzido pelos fibroblastos é ativada pela MMP-1, resultando em rugas superficiais. Estudos descobriram que a tinalização de Lactobacilos KCCM12625P (AL) pode efetivamente inibir a formação de rugas faciais (Gao et al., 2023). *Lactobacillus reuteri* O DMS 17.938 ao secretar ácido láctico pode suprir citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8 protegendo a pele de raios UV) (Ratanapokasatit et al., 2022).

Segundo Sarracine et al. (2024), atividades probióticas podem ajudar a reduzir o estresse oxidativo e a inflamação cutânea, especialmente através da inibição da interleucina-1- alfa. Uma combinação de probióticos e prebióticos pode beneficiar as condições da pele aumentando a hidratação e diminuindo os níveis de produção de fenol. Um ensaio randomizado duplo cego e controlado por placebo em 600 mulheres, adultas, japonesas, saudáveis descobriu que a ingestão

diária de *Bifidobacterium breve* A cepa acult e os galacto-oligosacarídeos (GOS) por 4 semanas melhorou significativamente a hidratação da pele, aumentou a catepsina L (um indicador da diferenciação dos queratinócitos) e diminuiu o fenol sérico e urinário (Ratanapokasatit et al., 2022). Segundo Sandie Gervason et al. (2022) os probióticos agem no antienvhecimento invalidando a deterioração e prolongando o ciclo. A exclusão de *Sphingomonas* hidrofóbica (SH), podem suprir proteínas associadas ao envelhecimento, como P16 e P21. Estas sendo antagonistas do ciclo celular, o suprimem e resultam no envelhecimento. Exemplos de probióticos e suas eficácias são demonstrados na tabela 01.

Tabela 1: Eficácia Probióticos e Prebióticos

MICROORGANISMO	EFICÁCIA
<i>Lactobacillus</i>	<i>bifidobacterium</i> Agentes senoterapêuticos
<i>Staphylococcus</i> e <i>Cutibacterium</i>	Modula o desequilíbrio do pH.
<i>Lactobacillus plantarum</i> HY7714 *	Melhora a hidratação, o brilho e a elasticidade da pele.
Ceramida	Levam a mais baixos valores de TEWL regulando positivamente a hidratação. 6720
<i>Lactobactobacilos</i> KCCM12625P (AL) *	Inibe efetivamente a formação de rugas faciais
<i>Lactobacillus reuteri</i> O DMS 17.938 *	Pode suprir citocinas pró-inflamatórias protegendo a pele de raios UV
<i>Bifidobacterium breve</i> A cepa acult e os galacto-oligosacarídeos (GOS)	Melhora significativamente a hidratação da pele.
Exclusão de <i>Sphingomonas</i> hidrofóbicas (SH)	Antienvhecimento

Fonte: Autoral, (2024). * Cepas de *Lactobacillus*

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários estudos corroboram para a existência de uma relação bidirecional entre o microbioma intestinal e a saúde da pele e os papéis cruciais desta a microbiota para manter em homeostase o organismo. Além disso, é incontestável que a disbiose acentua o processo de envelhecimento e diversos distúrbios em todo o organismo abrangendo o sistema tegumentar.

Para uma modulação positiva da interação da microbiota intestinal e a homeostasia da pele, relacionada principalmente a saúde e ao envelhecimento cutâneo saudável, os probióticos podem ser uma ótima opção preventiva e terapêutica. Visto que são benéficos para vários sinais de envelhecimento como estresse oxidativo, ação fotoprotetora, disfunção da barreira tegumentar e pH cutâneo ácido.

REFERÊNCIAS

Alagiakrishnan, K., Morgadinho, J., & Halverson, T. (2024). Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1330903. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1330903>

Almeida Sarracine, I., Santos Lima, D., & Chagas Costa, M. J. (2024). Microbiota do Sistema Gastrointestinal e Como Sua Saúde Influencia na Qualidade da Pele: UMA Revisão Bibliográfica. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar* - ISSN 2675-6218, 5(4), e545154. <https://doi.org/10.47820/recima21.v5i4.5154>

Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, Drzymała-Czyż S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO. *Microorganisms*. 2023 Feb 24;11(3):573. doi: 10.3390/microorganisms11030573. PMID: 36985147; PMCID: PMC10052891

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*. 2021 Dec 18;13(12):4550. doi: 10.3390/nu13124550. PMID: 34960102; PMCID: PMC8705837.

6721

Calatayud PA, Rolim LM, Soranz MA, Santo ED, Dutra M. O papel do intestino nas doenças dermatológicas: Revisão de literatura. *bwsj* [Internet]. 19º de março de 2020 [citado 20º de novembro de 2024];3:1-12. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/56>

Carla Navarro, Juan Salazar, María P. Díaz, Maricarmen Chacin, Raquel Santeliz, Ivana Vera, Luis D'Marco, Heliana Parra, Mary Carlota Bernal, Ana Castro, Daniel Escalona, Henry García-Pacheco, Valmore Bermúdez. Intrinsic and environmental basis of aging: A narrative review, *Heliyon*, Volume 9, Issue 8, 2023, e18239, ISSN 2405-8440, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18239>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844023054476>)

Chaves, Raquel & Barbosa, Carla & Almeida, Simone. (2024). A influência da disbiose intestinal no envelhecimento cutâneo. *Research, Society and Development*. 13. e10013545831. 10.33448/rsd-v13i5.45831.

Santos, M.C.O., Elizeu, S.O., Matos, L. da M., Soares, G. dos S., Macri, S.P.C. da S. e Nali, L.H. da S. 2020. Análise da exposição a fatores de risco extrínsecos associados ao envelhecimento da pele em universitários. *Temas em Educação e Saúde*. 16, 2 (ago. 2020), 621-629.

DOI:<https://doi.org/10.26673/tes.v16i2.14054>.

De Pessemier 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 Feb 11;9(2):353. doi: 10.3390/microorganisms9020353. PMID: 33670115; PMCID: PMC7916842.

Ferraz, I.N. , Reis, L.A. dos ., Assis , W.C. , Rabelo, L.A.N. , Guimarães, F.E. de O. , Britto, I.T. de . and Reis, L.A. dos . 2021. Impacts of extrinsic factors on early aging: A theoretical reflection. *Research, Society and Development*. 10, 6 (May 2021), e21210615761. DOI:<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15761>.

Frigério Guerra de Andrade, I.; Gurevich, I. Relação Microbiota Intestinal e Pele saudável: uma revisão sistemática concisa. *BWS Journal (Descontinuada)*, [S. l.], v. 6, p. 1–11, 2023. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/395>. Acesso em: 21 set. 2024.

Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Front Immunol*. 2021 Oct 7;12:708472. doi: 10.3389/fimmu.2021.708472. PMID: 34691021; PMCID: PMC8529064.

Gao T, Wang X, Li Y, Ren F. The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut-Skin Axis: A Review. *Nutrients*. 2023 Jul 13;15(14):3123. doi: 10.3390/nu15143123. PMID: 37513540; PMCID: PMC10385652.

Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4. PMID: 35461318; PMCID: PMC9034083. 6722

Johner, K. e Neto, CFG 2021. Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos nutricionais / Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos nutricionais. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*. 4, 3 (maio de 2021), 10000–10018. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-035>.

Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2021 Apr;141(4S):1096–1103. doi: 10.1016/j.jid.2020.12.011. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33541724.

Lephart ED, Naftolin F. Ação do estrogênio e metabolismo do microbioma intestinal na saúde dérmica. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 julho;12(7):1535–1550. doi: 10.1007/s13555-022-00759-1. Epub 2022 junho 25. PMID: 35752663; PMCID: PMC9276867.

Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, Akter S, Hasan MR, Acharjee M, Hossain MS, Pirttilä AM. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2096995. doi: 10.1080/19490976.2022.2096995. PMID: 35866234; PMCID: PMC9311318.

Papaccio F, D Arino A, Caputo S, Bellei B. Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jun 6;11(6):1121. doi: 10.3390/antiox11061121. PMID: 35740018; PMCID: PMC9220264.

Ratanapokasatit Y, Laisuan W, Rattananukrom T, Petchlorlian A, Thaipisuttikul I, Sompornrattanaphan M. How Microbiomes Affect Skin Aging: The Updated Evidence and Current Perspectives. *Life (Basel)*. 2022 Jun 22;12(7):936. doi: 10.3390/life12070936. PMID: 35888025; PMCID: PMC9320090.

Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.

Russell-Goldman E, Murphy GF. The Pathobiology of Skin Aging: New Insights into an Old Dilemma. *Am J Pathol*. 2020 Jul;190(7):1356-1369. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.03.007. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32246919; PMCID: PMC7481755.

Shin SH, Lee YH, Rho NK, Park KY. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. *Front Physiol*. 2023 May 10;14:1195272. doi: 10.3389/fphys.2023.1195272. PMID: 37234413; PMCID: PMC10206231.

Woo YR, Kim HS. Interaction between the microbiota and the skin barrier in aging skin: a comprehensive review. *Front Physiol*. 2024 Jan 19;15:1322205. doi: 10.3389/fphys.2024.1322205. PMID: 38312314; PMCID: PMC10834687.

Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Front Immunol*. 2021 Oct 7;12:708472. doi: 10.3389/fimmu.2021.708472. PMID: 34691021; PMCID: PMC8529064.

6723

Lin L, Du Y, Song J, Wang W, Yang C. Imaging Commensal Microbiota and Pathogenic Bacteria in the Gut. *Acc Chem Res*. 2021 May 4;54(9):2076-2087. doi: 10.1021/acs.accounts.1c00068. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33856204.