

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PATRICIA MACHADO

APLICAÇÃO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS  
EM FORMULAÇÕES PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO DE  
ESCOPO

CURITIBA

2025

PATRICIA MACHADO

APLICAÇÃO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS  
EM FORMULAÇÕES PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO DE  
ESCOPO

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luana Mota Ferreira

Coorientador: Dr. Raul Edison Luna Lazo

CURITIBA

2025

Machado, Patricia

Aplicação de probióticos, prebióticos, simbióticos e pós-bióticos em formulações para cicatrização de feridas [recurso eletrônico]: uma revisão de escopo / Patricia Machado. – Curitiba, 2025.  
1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2025.

Orientador: Profa. Dra. Luana Motta Ferreira  
Coorientador: Dr. Raul Edison Luna Lazo

1. Administração cutânea. 2. Ferimentos e lesões. 3. Queimaduras.  
4. Cicatrização. I. Ferreira, Luana Motta. II. Lazo, Raul Edison Luna. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PATRICIA MACHADO**, intitulada: **APLICAÇÃO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS EM FORMULAÇÕES PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO**, sob orientação da Profa. Dra. LUANA MOTA FERREIRA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Abril de 2025.

*Luana M. Ferreira*  
LUANA MOTA FERREIRA

Presidente da Banca Examinadora

*Jéssica B. Reolon*  
JÉSSICA BRANDÃO REOLON

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO - OESTE )

*Hélina B. L. Borba*  
HÉLENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

ATA Nº521

## ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRA EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

No dia vinte e cinco de abril de dois mil e vinte e cinco às 13:30 horas, na sala SALA 04, UFPR, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **PATRICIA MACHADO**, intitulada: **APLICAÇÃO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS EM FORMULAÇÕES PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO**, sob orientação da Profa. Dra. LUANA MOTA FERREIRA. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: LUANA MOTA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JÉSSICA BRANDÃO REOLON (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO - OESTE ), HELENA HIEMISCH LOBO BORBA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, LUANA MOTA FERREIRA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 25 de Abril de 2025.

*Luana M. Ferreira*  
LUANA MOTA FERREIRA

Presidente da Banca Examinadora

*Jéssica B. Reolon*  
JÉSSICA BRANDÃO REOLON

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO - OESTE )

*Helena B. Lobo*  
HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Gostaria de dedicar este trabalho à minha mãe “Dona Lourdes” e meus irmãos pela paciência e por sempre incentivar minha jornada acadêmica. Aos meus “animais de estimação” Thyfanny *in memoriam*, Jack & Toffeebjörn que sempre me “ajudaram” ficando ao meu lado noite à dentro enquanto eu estava escrevendo esta dissertação. Aos meus amigos de laboratório e trabalho (Banco de Sangue) que me apoiaram nesta jornada. Por fim, aos meus orientadores que sempre tiveram muita paciência me guiando e compartilhando as melhores experiências e sabedoria.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luana Mota Ferreira pela oportunidade, confiança e paciência no desenvolvimento deste trabalho que me fez refletir a cada etapa dessa trajetória.

Ao co-orientador, Dr. Raul Edison Luna Lazo, pelo seu esforço e assistência no desenvolvimento desta pesquisa e artigo.

Ao Prof. Dr. Roberto Pontarolo, pelas dicas e apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

A minha mãe Lourdes que sempre me incentivou na minha educação desde o pré-escolar até este momento. Certamente, o meu maior e mais sincero muito obrigada pelo esforço de toda uma vida para me auxiliar a chegar aonde cheguei.

E principalmente aos familiares e amigos, agradeço por todo o carinho, suporte, incentivo e preocupação que sempre tiveram comigo.

A todos os amigos dos laboratórios (GEATS/CEB) parceiros que de algum modo contribuiu para o andamento das minhas atividades durante o mestrado.

Agradeço meus amigos e colegas de trabalho que, mesmo de longe, comemoram e se alegram com concretização dos meus sonhos.

A Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de ser servidora e atualmente, concluir o mestrado em Ciências Farmacêuticas.

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido. Agora é hora de  
compreender mais para temer menos.”

"Me ensinaram que o caminho do progresso não era rápido nem fácil."

***Marie Skłodowska Curie (1867-1934)***

## RESUMO

**Contexto/Objetivos:** Feridas crônicas representam um ônus socioeconômico significativo, afetando 1 a 2% da população global. A cicatrização de feridas é um processo complexo que envolve inflamação, proliferação celular e remodelação tecidual, mas fatores como infecções, diabetes, envelhecimento e má nutrição podem prejudicar a recuperação, levando a feridas crônicas. Diante desses desafios, pesquisadores têm explorado probióticos, simbióticos e pós-bióticos tópicos como estratégias alternativas. Cepas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* contribuem para a restauração da pele, produzindo compostos antimicrobianos, anti-inflamatórios e imunomoduladores, oferecendo uma nova abordagem para a restauração cutânea. Nosso estudo visa abordar os efeitos potenciais de formulações tópicas de probióticos, simbióticos e pós-bióticos para aplicações na cicatrização de feridas por meio de uma ampla revisão de escopo e mapeamento de lacunas de evidências.

**Métodos:** Uma busca sistemática da literatura de estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) foi realizada no PubMed, Scopus e Web of Science (janeiro de 2025), resultando em 3.052 artigos após a remoção de duplicatas, dos quais 44 preencheram os critérios de inclusão.

**Resultados:** Esses estudos foram publicados entre 1986 e 2024, principalmente pela China (27,3%) e Irã (25,0%). Os probióticos foram frequentemente avaliados entre os estudos incluídos (47,7%) (com *Lactobacillus plantarum* sendo a cepa mais avaliada), seguidos por pós-bióticos (36,4%) (com uso predominante de sobrenadantes livres de células) e simbióticos (15,9%) (especialmente frutooligosacarídeos). As formas de dosagem incluíram géis (44,4%), filmes (15,6%) e pomadas (13,3%).

**Conclusões:** A maioria dos estudos indica que probióticos, simbióticos e pós-bióticos possuem propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, promovendo a angiogênese, a regeneração tecidual e a restauração da barreira cutânea. O uso de diferentes sistemas de administração pode, adicionalmente, melhorar os resultados terapêuticos, acelerando o fechamento de feridas, reduzindo a carga bacteriana e modulando a resposta imune. No entanto, limitações metodológicas em estudos com animais ressaltam a necessidade de maior rigor experimental. Ensaio clínicos mais robustos são essenciais para confirmar a eficácia e a segurança antes da aplicação clínica dessas formulações.

**Palavras-chave:** administração cutânea; formulações dermatológicas; pele queimada; formação de cicatriz; reparo tecidual.

## ABSTRACT

**Background/Objectives:** Chronic wounds represent a significant socioeconomic burden, affecting 1–2% of the global population. Wound healing is a complex process involving inflammation, cell proliferation, and tissue remodeling, but factors such as infections, diabetes, aging, and poor nutrition can impair recovery, leading to chronic wounds. Given these challenges, researchers have explored topical probiotics, synbiotics, and post-biotics as alternative strategies. Strains like *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* contribute to skin restoration by producing antimicrobial, anti-inflammatory, and immunomodulatory compounds, offering a novel approach to cutaneous restoration. Our study aims to address the potential effects of topical probiotics, synbiotics, and postbiotics formulations for wound healing applications by means of a broad scoping review and evidence gap mapping. **Methods:** A systematic literature search of preclinical studies (in vitro and in vivo) was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science (January 2025), yielding 3,052 articles after duplicates removal, of which 44 met the inclusion criteria. **Results:** These studies were published between 1986 and 2024, mostly by China (27.3%) and Iran (25.0%). Probiotics were frequently evaluated among the studies included (47.7%) (with *Lactobacillus plantarum* being the most assessed strain), followed by postbiotics (36.4%) (with predominant use of cell-free supernatants) and synbiotics (15.9%) (especially fructooligosaccharides). Dosage forms included gels (44.4%), films (15.6%), and ointments (13.3%). **Conclusions:** Most studies indicate that probiotics, synbiotics, and postbiotics have antimicrobial and anti-inflammatory properties, while promoting angiogenesis, tissue regeneration, and skin barrier restoration. The use of different delivery systems may additionally enhance therapeutic outcomes by accelerating wound closure, reducing bacterial load, and modulating immune response. However, methodological limitations in animal studies highlight the need for greater experimental rigor. Further robust clinical trials are essential to confirm efficacy and safety before clinical application of these formulations.

**Keywords:** cutaneous administration; dermatological formulations; burned skin; scar formation; tissue repair.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1 – ESTRUTURA ANATÔMICA DA PELE HUMANA .....                                                                                         | 22 |
| FIGURA 2 – MICROBIOTA DA PELE E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA<br>IMUNOLÓGICO .....                                                              | 24 |
| FIGURA 3 - EUBIOSE VS DISBIOSE .....                                                                                                        | 25 |
| FIGURA 4 - FATORES QUE AFETAM A COMPOSIÇÃO E DIVERSIDADE DA<br>MICROBIOTA CUTÂNEA NAS DIFERENTES FASES DA VIDA .....                        | 26 |
| FIGURA 5 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO DE ESCOPO SOBRE O USO DE<br>PROBIÓTICOS TOPICOS EM TRATAMENO DE FERIDAS .....                              | 39 |
| FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS PAÍSES E ANO DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDOS<br>INCLUÍDOS NA REVISÃO DE ESCOPO .....                                   | 40 |
| FIGURA 7 – DIAGRAMA <i>SANKEY PLOT</i> .....                                                                                                | 42 |
| FIGURA 8 – DADOS QUALITATIVOS E QUANTITATIVOS DOS ESTUDOS .....                                                                             | 48 |
| FIGURA 9 - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS SYRCLES .....                                                                           | 50 |
| FIGURA 10 – A PROPORÇÃO DE ESTUDOS (%) EM RELAÇÃO AOS DOMÍNIOS<br>DA FERRAMENTA SYRCLE. ....                                                | 51 |
| FIGURA 11 - PREPARAÇÕES PROBIÓTICAS MORTAS PELO CALOR<br>APRESENTAM EXCELENTE CAPACIDADE DE CICATRIZAÇÃO DE<br>FERIDAS EM CAMUNDONGOS ..... | 62 |
| FIGURA 12 - ESTUDO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS INFECTADAS<br>TRATADAS COM HIDROGEIS.....                                                     | 68 |
| FIGURA 13 - ESTUDO DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS COM MICROGEIS<br>ALG@LF/DFO.....                                                              | 70 |
| FIGURA 14 - ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA (IHQ) E TRICRÔMICO DE<br>MASSON (MT) .....                                                           | 78 |
| FIGURA 15 - PROPRIEDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO PATCH GL MNS <i>IN VITRO</i><br>.....                                                          | 80 |
| FIGURA 16 - EFEITO DO ADESIVO DE MICROAGULHAS COM PROBIÓTICOS .                                                                             | 81 |
| FIGURA 17 - TAXA DE FECHAMENTO DE FERIDAS INFECTADAS E TRATADAS<br>COM PARTÍCULAS EM PÓS COM PROBIÓTICOS .....                              | 86 |
| FIGURA 18 - DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO E EXPRESSÃO DE FATORES<br>INFLAMATÓRIOS DURANTE O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO .                              | 89 |
| FIGURA 19 - FERIDAS DE EXCISÃO INFECTADAS EM CAMUNDONGOS .....                                                                              | 97 |

|                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| FIGURA 20 - FUNÇÕES DOS PROBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS<br>NO AMBIENTE DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS ..... | 105 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABELA 1 – PROCESSOS E MECANISMOS ENVOLVIDOS NA CICATRIZAÇÃO<br>DE FERIDAS.....           | 27 |
| TABELA 2 – ESTRUTURA DO ACRÔNIMO PCC .....                                                | 34 |
| TABELA 3 – FORMAS TÓPICAS DE PROBIÓTICOS E APLICAÇÕES EM<br>CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS ..... | 57 |
| TABELA 4 – COMPONENTES DE APLICAÇÃO SIMBIÓTICA EM TRATAMENTO<br>DE FERIDAS.....           | 83 |
| TABELA 5 – COMPONENTES PÓS-BIÓTICOS APLICADOS EM CICATRIZAÇÃO<br>DE FERIDAS.....          | 91 |

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

|                     |                                                                |
|---------------------|----------------------------------------------------------------|
| ADH                 | - Di-hidrazida adípica                                         |
| ADP                 | - Adenosina difosfato                                          |
| Ag                  | - Prata                                                        |
| AGCC                | - Ácidos graxos de cadeia curta                                |
| AGL                 | - Alginato de cálcio                                           |
| AKR-2B              | - Linhas de células Embrionárias de Camundongo Não Infecciosas |
| AMPs                | - Peptídeos Antimicrobianos                                    |
| AS                  | - Alginato de sódio                                            |
| ASC                 | - Células Estromais Adiposas                                   |
| ATCC                | - “American Type Culture Collection”                           |
| ATP                 | - Adenosina trifosfato                                         |
| Au                  | - Ouro                                                         |
| BAL                 | - Bactérias Ácido-Láticas                                      |
| BALB/c              | - Uma linhagem albina de camundongos                           |
| C18-22              | - Guar Hidroxialquila Hidroxipropil                            |
| Ca <sup>2</sup>     | - Íons de cálcio                                               |
| CaCl <sub>2</sub> , | - Cloreto de cálcio                                            |
| CAM                 | - Membrana Corioalantóide                                      |
| CCL2, CCL5          | - Quimiocinas                                                  |
| CCS                 | - Quitosana Carboxilada                                        |
| CD206               | - Receptor de manose                                           |
| CD31                | - Molécula de Adesão Celular Endotelial Plaquetária (PECAM-1)  |
| CD80                | - <i>cluster</i> de diferenciação 80 (também CD80 e B7-1)      |
| CFS                 | - Sobrenadantes Livres de Células                              |
| CH                  | - Hidrogel de Colágeno                                         |
| CH-S                | - Estrutura de Hidrogel de Colágeno                            |
| CH-SS               | - Estrutura de Hidrogel de Colágeno + <i>S. cerevisiae</i>     |
| CMC                 | - Carboximetilcelulose                                         |
| CNCM                | - “Collection Nationale de Cultures de Microorganismes”        |
| Coll                | - Colágeno Tipo I                                              |
| CS                  | - Estrutura de Colágeno                                        |
| CSMN                | - Microagulha <i>core-shell</i>                                |

|                  |                                                                    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------|
| CTGF             | - Fator de Crescimento Do Tecido Conjuntivo                        |
| dA               | - Contração da ferida pela distância entre o folículo piloso       |
| DA               | - Dermatite Atópica                                                |
| DAMPs            | - Padrões Moleculares Associados a Danos                           |
| DEJ              | - Junção dermoepidérmica                                           |
| DFO              | - Deferoxamina                                                     |
| DLD              | - Curativos de Dupla Camada                                        |
| DMSO             | - Dimetilsulfóxido                                                 |
| dMT              | - A distância entre as línguas de migração epitelial               |
| DP               | - Desvio Padrão                                                    |
| DPI              | - Dias Após a Lesão                                                |
| EP               | - Erro Padrão da Média                                             |
| EPS              | - Exopolissacarídeo                                                |
| EUA              | - Estados Unidos da América                                        |
| EVs              | - Vesículas Extracelulares                                         |
| FAO              | - Organização das Nações Unidas para a Agricultura e a Alimentação |
| FD               | - Fucoidan                                                         |
| Fe <sup>3+</sup> | - Íons Férricos                                                    |
| FGF              | - Fator de Crescimento de Fibroblastos                             |
| FOS              | - Frutooligossacarídeos                                            |
| GL               | - Glicerol                                                         |
| gNO              | - Óxido Nítrico gasoso                                             |
| GOS              | - Galactooligossacarídeos                                          |
| H&E              | - Hematoxilina & Eosina                                            |
| HA               | - Ácido Hialurônico                                                |
| HaCaT            | - Linhagem Celular de Queratinócitos Humanos Imortalizados         |
| HDF              | - Fibroblasto Dérmico Humano                                       |
| HEC              | - Hidroxietilcelulose                                              |
| HP               | - Heparina-Poloxâmero                                              |
| HUVECS           | - Linhagem de Células Endoteliais Venosas Umbilicais Humanas       |
| IGA              | - Imunoglobulina A                                                 |
| IGF-1            | - Fator de Crescimento Semelhante À Insulina-1                     |
| IHQ              | - Imunohistoquímica                                                |
| IL               | - Interleucina                                                     |

|                |                                                                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IPS            | - Spray de Proteção Instantânea                                                                          |
| J774.A1        | - Linhagem Celular de Macrófagos Murinos                                                                 |
| Ka             | - Kaempferol (flavonas)                                                                                  |
| KGF            | - Fator de Crescimento de Queratinócitos                                                                 |
| L929           | - Linhagem Celular Semelhante a Fibroblastos                                                             |
| LLC-PK1        | - Linhagem Celular Derivada de Rim de Porco                                                              |
| LP             | - Grupo formulação                                                                                       |
| M1             | - Macrófago pró inflamatório                                                                             |
| M2             | - Macrófago reparador                                                                                    |
| MDR            | - Multirresistente a Medicamentos, Multidrogas resistente (antibióticos)                                 |
| MEC            | - Matriz Extracelular Complexa                                                                           |
| Mg             | - Magnésio                                                                                               |
| MIC            | - Concentração Inibitória Mínima                                                                         |
| MMPs           | - Metaloproteinases da Matriz                                                                            |
| MN             | - Microagulhas                                                                                           |
| MPA            | - <i>P. aeruginosa</i> Multirresistentes (antibióticos)                                                  |
| MPO            | - Mieloperoxidase                                                                                        |
| MPs            | - Micropartículas                                                                                        |
| MRSA           | - <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina                                                   |
| MSCs           | - Células Tronco-Mesenquimais                                                                            |
| MT             | - Tricrômico de Masson                                                                                   |
| MVs            | - Vesículas de Membrana                                                                                  |
| NaCl           | - Cloreto de sódio                                                                                       |
| NCIMB          | - “National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria”                                          |
| Neg ctrl,NC,C- | - Controle Negativo                                                                                      |
| NIH/3T3        | - Linhagem celular de fibroblastos de camundongo, derivada de tecido embrionário de um rato albino suíço |
| NIH-SWISS      | - Camundongos albinos consanguíneos                                                                      |
| NO             | - Óxido nítrico                                                                                          |
| NPs            | - Nanopartículas                                                                                         |
| ns             | - Não Significativo                                                                                      |
| OHA            | - Ácido Hialurônico Oxidado                                                                              |
| OMS            | - Organização Mundial da Saúde                                                                           |
| p/v            | -Peso/Volume                                                                                             |

|                |                                                                     |
|----------------|---------------------------------------------------------------------|
| PAMPs          | - Padrões Moleculares Associados a Patógenos                        |
| PCC            | - População, Conceito e Contexto                                    |
| PCL            | - Policaprolactona                                                  |
| PDGF           | - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas                        |
| PEG            | - Polietilenoglicol                                                 |
| PES            | - Extratos Probióticos                                              |
| pH             | - Pontencial Hidrogênico                                            |
| PMNLs          | - Leucócitos Polimorfonucleares                                     |
| Pos Ctrl,PC,C+ | - Controle Positivo                                                 |
| PVA            | - Álcool Polivinílico                                               |
| PVP            | - Poli(Vinilpirrolidona)                                            |
| qPCR           | - Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa em Tempo Real         |
| RAW 264.7      | - Linha Celular Aderente Isolada de um Tumor de Camundongo          |
| ROS            | - Espécies Reativas de Oxigênio                                     |
| SCORAD         | -Pontuação da Dermatite Atópica "Scoring Atopic Dermatitis"         |
| SEM            | - Erro Médio                                                        |
| SLNs           | - Nanopartículas Lipídicas Sólidas                                  |
| SPF BALB/c     | - Camundongos da Linhagem BALB/c "Specific Pathogen Free"           |
| SSD            | - Sulfadiazina de Prata                                             |
| STSG           | - Enxerto de Pele de Espessura Parcial "Split Thickness Skin Graft" |
| TA             | - Ácido Tânico                                                      |
| TEWL           | - Perda de Água Transepidérmica "Trans Epidermal Water Loss"        |
| TGF- $\beta$   | - Fator de Crescimento Transformador Beta                           |
| Th, CD4+       | - Linfócitos T auxiliares "T helper"                                |
| THP-1          | -Linhagem Celular Humana Derivada com Leucemia Monocítica Aguda     |
| TIMPs          | - Inibidores Teciduais de Metaloproteinases                         |
| TNF            | - Fator de Necrose Tumoral                                          |
| TNF- $\alpha$  | - Fator de Necrose Tumoral Alfa                                     |
| TRLs           | - Receptores <i>Toll-Like</i>                                       |
| UA/mL          | - Unidades de Atividade por Mililitro                               |
| UFC            | - Unidade Formadora de Colônias                                     |
| UFC/mL         | - Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro                     |
| V              | - Veículo                                                           |
| VEGF           | - Fator de Crescimento Endotelial Vascular                          |

## LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

© - Copyright

® - Marca Registrada

@ - Arroba

~ - Aproximadamente

< - Menor

> - Maior

± - Mais ou Menos

↑ - Aumenta

↓ - Diminui

°C - Graus Celsius

™ - Marca Comercial "Trademark"

α - Alfa

β - Beta

δ - Delta

## SUMÁRIO

|                                                                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                  | <b>17</b> |
| 1.1 PROBLEMA .....                                                                                                         | 19        |
| 1.2 OBJETIVOS .....                                                                                                        | 19        |
| 1.2.1 Objetivo geral .....                                                                                                 | 19        |
| 1.2.2 Objetivos específicos.....                                                                                           | 19        |
| 1.3 JUSTIFICATIVA .....                                                                                                    | 20        |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                                                                                       | <b>20</b> |
| 2.1 ESTRUTURAS E FUNÇÕES DA PELE HUMANA.....                                                                               | 21        |
| 2.2 A MICROBIOTA CUTÂNEA .....                                                                                             | 23        |
| 2.3 FERIDAS CUTÂNEAS .....                                                                                                 | 28        |
| 2.4 PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS:<br>DEFINIÇÕES E ASPECTOS REGULATÓRIOS .....                      | 30        |
| <b>3 METODOLOGIA .....</b>                                                                                                 | <b>34</b> |
| 3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....                                                                 | 34        |
| 3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....                                                                                              | 35        |
| 3.3 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS DADOS.....                                                                                      | 35        |
| 3.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS .....                                                                                       | 36        |
| 3.5 LIMITAÇÕES.....                                                                                                        | 37        |
| <b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                                                                                      | <b>38</b> |
| 4.1 MAPEAMENTO DE LACUNAS DE EVIDÊNCIAS .....                                                                              | 41        |
| 4.2 RISCO DE VIÉS EM ESTUDOS COM ANIMAIS COM A FERRAMENTA<br>SYRCLE.....                                                   | 49        |
| 4.3 ESTRATÉGIAS DE FORMULAÇÃO PARA MELHORAR A CICATRIZAÇÃO DE<br>FERIDAS POR MEIO DA MODULAÇÃO DO MICROBIOMA DA PELE ..... | 51        |
| 4.4 FORMULAÇÕES DE USO CUTÂNEO CONTENDO PROBIÓTICOS .....                                                                  | 54        |
| 4.4.1 Géis.....                                                                                                            | 61        |
| 4.4.2 Pomadas .....                                                                                                        | 71        |
| 4.4.3 Micropartículas .....                                                                                                | 73        |
| 4.4.4 Filmes.....                                                                                                          | 74        |
| 4.4.5 Scaffolds.....                                                                                                       | 76        |
| 4.4.6 Outras formulações .....                                                                                             | 78        |
| 4.5 FORMULAÇÕES DE USO CUTÂNEO CONTENDO SIMBIÓTICOS.....                                                                   | 82        |

|                                                                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.6 FORMULAÇÕES DE USO CUTÂNEO CONTENDO PÓS-BIÓTICOS .....                                                          | 90         |
| 4.7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DE FORMULAÇÕES PÓS-BIÓTICAS E PROBIÓTICAS<br>PARA TERAPIA DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS .....  | 101        |
| 4.8 ESTABILIDADE DA FORMULAÇÃO .....                                                                                | 102        |
| <b>5 VISÃO GERAL DAS FUNÇÕES DOS PROBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-<br/>BIÓTICOS IDENTIFICADOS NESTA REVISÃO .....</b> | <b>105</b> |
| <b>6 CONCLUSÃO .....</b>                                                                                            | <b>108</b> |
| 6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....                                                                      | 109        |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                             | <b>111</b> |
| <b>APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA NAS BASES DE DADOS .....</b>                                                   | <b>129</b> |
| <b>APÊNDICE 2 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO.....</b>                                                                        | <b>132</b> |
| <b>APÊNDICE 3 – RESULTADOS GERAL.....</b>                                                                           | <b>144</b> |
| <b>APÊNDICE 4 – RESULTADOS FORMULAÇÕES .....</b>                                                                    | <b>151</b> |
| <b>APÊNDICE 5 – DADOS DIAGRAMA <i>SANKEY PLOT</i>.....</b>                                                          | <b>152</b> |
| <b>APÊNDICE 6 – SYRCLE RISK OF BIAS .....</b>                                                                       | <b>155</b> |
| <b>ANEXO 1 – REGISTROS DA LICENÇA DE USO DAS IMAGENS.....</b>                                                       | <b>158</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Feridas crônicas, derivadas principalmente de doenças cutâneas e subcutâneas, podem impactar significativamente a saúde física, o bem-estar mental e a qualidade de vida geral dos pacientes. Globalmente, houve um total de 4.859.267.654 casos relatados, sendo a maioria doenças de pele fúngicas (34,0%) e bacterianas (23,0%), responsáveis por 98.522 mortes (Yakup et al., 2023). Além disso, aproximadamente 15% dos pacientes desenvolvem complicações devido à formação de cicatrizes após cirurgia ou trauma, bem como queimaduras (Burgess et al., 2022; Sangha; Deroide; Meys, 2024). Feridas crônicas representam um problema socioeconômico crescente no mundo ocidental (Trøstrup et al., 2013). Estima-se que aproximadamente 1–2% da população global sofrerá uma ferida crônica em algum momento de suas vidas (Falanga et al., 2022). Uma análise retrospectiva de 2018 constatou que cerca de 8,2 milhões de pessoas tinham feridas, independentemente do estado de infecção. As estimativas de custo para o tratamento de feridas agudas e crônicas pelo Medicare variaram entre US\$ 28,1 bilhões e US\$ 96,8 bilhões (Sen, 2021). Nos EUA, cerca de 5,7 milhões de pessoas (aproximadamente 2% da população) são afetadas, incorrendo em um custo anual de US\$ 20 bilhões (Frykberg; Banks, 2015; Järbrink et al., 2017). Já na Europa, estima-se que 1,5 a 2 milhões de pessoas sofram de feridas agudas ou crônicas (Lindholm; Searle, 2016). Em 2019, houve aproximadamente 8.378.122 novos casos de queimaduras relatados globalmente, distribuídos quase uniformemente entre homens e mulheres, com a maioria ocorrendo na faixa etária de 10 a 19 anos. Além disso, as queimaduras levaram a cerca de 111.292 mortes em todo o mundo em 2019, afetando principalmente crianças de 1 a 4 anos (Yakup et al., 2022).

A cicatrização de feridas é um processo biológico complexo que envolve uma série de eventos celulares e moleculares coordenados, incluindo inflamação, proliferação celular e remodelação de tecidos (Sorg; Sorg, 2022; Velnar; Bailey; Smrkolj, 2009). Embora seja um mecanismo natural de reparação do corpo, fatores como infecções, doenças crônicas (diabetes *mellitus*), idade avançada e má nutrição podem prejudicar esse processo, levando à formação de feridas crônicas e de difícil cicatrização (Dissemond; Romanelli, 2022; Gushiken et al., 2021; Zielińska et al., 2023). Esses cenários representam um desafio significativo para os sistemas de

saúde e impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes (Yakupu et al., 2023).

Recentemente, o papel do microbioma na saúde da pele tem recebido atenção crescente, com estudos destacando sua influência na modulação do processo de cicatrização. Desequilíbrios na microbiota cutânea (processo conhecido por disbiose), frequentemente associados a infecções por patógenos oportunistas, podem retardar a regeneração do tecido e contribuir para complicações. Estudos indicam que alterações na microbiota podem afetar significativamente a dinâmica de cicatrização de feridas, uma vez que bactérias comensais desempenham um papel crucial na modulação das respostas imunes, promovendo a proliferação de queratinócitos e apoiando a angiogênese. Essas interações destacam a importância de uma comunidade microbiana equilibrada na manutenção da saúde da pele e na otimização do processo de cicatrização após lesões (Zielińska et al., 2023).

Neste contexto, o uso de probióticos, prebióticos, pós-bióticos e simbióticos surge como uma abordagem promissora. Os probióticos e seus derivados, incluindo sobrenadantes de cultura e probióticos mistos, têm a capacidade de acelerar a cicatrização de feridas devido aos seus notáveis efeitos antibiofilme, imunomoduladores (Bădăluță et al., 2024), atividades antibacterianas e anti-inflamatórias e características de angiogênese que levam à promoção da cicatrização de feridas (Ashoori et al., 2020). Apesar de sua eficácia comprovada no tratamento de infecções de feridas, os mecanismos íntimos dos probióticos na cicatrização de feridas não são totalmente compreendidos (Bădăluță et al., 2024). Além disso, formulações tópicas contendo probióticos oferecem uma estratégia inovadora para promover a cicatrização de feridas, devido à sua capacidade de criar um ambiente favorável à regeneração do tecido. Esses microrganismos podem modular a resposta imune local, competir com patógenos por nutrientes e espaço e liberar metabólitos benéficos, como ácidos graxos de cadeia curta e bacteriocinas, que promovem a homeostase da pele. Diferentes formas farmacêuticas, como hidrogéis, filmes e pomadas, têm sido usadas para veicular a aplicação dos probióticos na pele (Hassaninejad Farahani et al., 2023).

Uma variedade de biopolímeros e hidrogéis está sendo estudada com características promissoras para curativos de feridas devido às suas propriedades únicas, incluindo biocompatibilidade, efeitos antibacterianos, controle de fixação microbiana, colonização e desenvolvimento de biofilme, biodegradabilidade, baixa

citotoxicidade e até mesmo a capacidade de incorporar e aumentar o efeito benéfico de probióticos e prebióticos na cicatrização de feridas (Bădăluță et al., 2024).

A aplicação cutânea de formulações probióticas, prebióticas, simbióticas e pós-bióticas é um campo promissor para a cicatrização de feridas, apesar da existência de abordagens terapêuticas tradicionais. Assim, evidências para essas estratégias precisam ser coletadas, e seus benefícios e desvantagens devem ser investigados. Diante disso, este estudo busca identificar lacunas de conhecimento e mapear as evidências disponíveis sobre estratégias de formulações contendo probióticos, prebióticos, simbióticos e pós-bióticos no contexto da cicatrização de feridas. Este estudo visa contribuir para a compreensão do potencial terapêutico dos probióticos em dermatologia, além de propor novas abordagens para o manejo de feridas crônicas.

## 1.1 PROBLEMA

Qual é o papel das formulações contendo probióticos, prebióticos, simbióticos e pós-bióticos na cicatrização de feridas?

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 *Objetivo geral*

Sintetizar as evidências disponíveis sobre as formulações de uso cutâneo contendo probióticos e seus derivados na cicatrização de feridas.

### 1.2.2 *Objetivos específicos*

- Mapear os tipos de formulações cutâneas contendo probióticos e derivados;
- Identificar os probióticos e derivados que foram utilizados no tratamento de diferentes tipos de feridas;
- Descrever os tipos de testes empregados para a avaliação da cicatrização;
- Discutir os desfechos das formulações cutâneas;
- Avaliar os riscos o risco de viés dos estudos envolvendo animais.

### 1.3 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto, devido ao crescimento do uso de formulações dermatológicas contendo probióticos e derivados, torna-se relevante um levantamento de evidências científicas acerca do seu uso. Uma vez que as feridas cutâneas podem se agravar pela presença de disbiose, as formulações contendo probióticos e derivados têm se mostrado promissoras como adjuvantes no tratamento. Dessa forma, uma revisão de escopo mapeando evidências para entender quais os mecanismos dessas formulações probióticas e quais tecnologias estão sendo utilizadas se torna importante.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

A síntese de evidências aplica métodos sistemáticos, claros e rigorosos para compilar os resultados de investigações já concluídas e apresentar um panorama do conhecimento existente proveniente dessas pesquisas anteriores. Ela emprega técnicas de pesquisa para oferecer uma declaração fundamentada em uma base de evidências (Gough et al., 2020). Alguns dos principais tipos de revisão são: Revisão crítica, Revisão de mapeamento/mapa sistemático, Meta-análise, Revisão de estudos mistos/revisão de métodos mistos, Revisão sistemática qualitativa/síntese de evidências qualitativas, Revisão de escopo, Revisão sistematizada, Crítica do *Umbrella*, entre outras (Gough et al., 2020; Littell, 2018; Munn et al., 2023; Tricco et al., 2018a).

As revisões de escopo diferem das revisões sistemáticas, pois, ao em vez de avaliarem exclusivamente a eficácia e a segurança das intervenções, têm como objetivo mapear a literatura disponível, estabelecer uma estrutura de avaliação e identificar lacunas no conhecimento científico, além de desempenhar o papel de precursor de uma revisão sistemática (McGowan et al., 2020; Munn et al., 2022; Tricco; Tetzlaff; Moher, 2011). As revisões de escopo são especialmente valiosas quando a literatura é complexa e heterogênea (Peters et al., 2020). Revisões de escopo são uma abordagem cada vez mais comum para informar a tomada de decisões e pesquisas com base na identificação e análise da literatura sobre um determinado tópico ou questão (Peters et al., 2020). Isso se deve devido à crescente demanda por parte de formuladores de políticas, profissionais e da comunidade por acesso a evidências resumidas e confiáveis para orientar a tomada de decisões (Munn et al., 2023). Para serem realizadas de forma sistemática, as revisões de escopo necessitam de um protocolo prévio com um objetivo definido, pergunta(s) e critérios de inclusão/exclusão; uma busca abrangente; triagem e seleção das fontes incluídas de acordo com o protocolo; envolvimento de mais de um autor; e devem ser conduzidas de acordo com as diretrizes metodológicas estabelecidas (Munn et al., 2022).

Várias organizações e colaborações diferentes foram desenvolvidas ao longo dos últimos para trabalhar na síntese de pesquisas, como por exemplo: Eficácia das

intervenções em saúde (Colaboração Cochrane), Recomendações de prática clínica em saúde (Guidelines International Network (GIN), Estudos pré-clínicos e toxicológicos (animais) (Centro de Revisão Sistemática para Experimentação Laboratorial (SYRCLE), Abordagem Colaborativa para Meta-Análise e Revisão de Dados Animais de Estudos Experimentais (CAMARADES), Desenvolvimento global e saúde (3ie, Aliança da OMS para Pesquisa de Políticas e Sistemas de Saúde) (Peters et al., 2020).

Com o crescimento do uso de formulações cutâneas contendo probióticos e a crescente compreensão do papel essencial da microbiota da pele no processo de cicatrização, torna-se fundamental investigar sua eficácia e dose terapêuticas. No entanto, ainda existem lacunas na literatura científica sobre o impacto dessas formulações na regeneração cutânea. Diante disso, este trabalho busca compilar e analisar evidências, através de uma revisão de escopo, sobre a eficácia dos probióticos de uso cutâneo na cicatrização de feridas, discutindo como a composição da formulação, incluindo tanto os microrganismos empregados quanto os excipientes utilizados, pode influenciar os resultados terapêuticos.

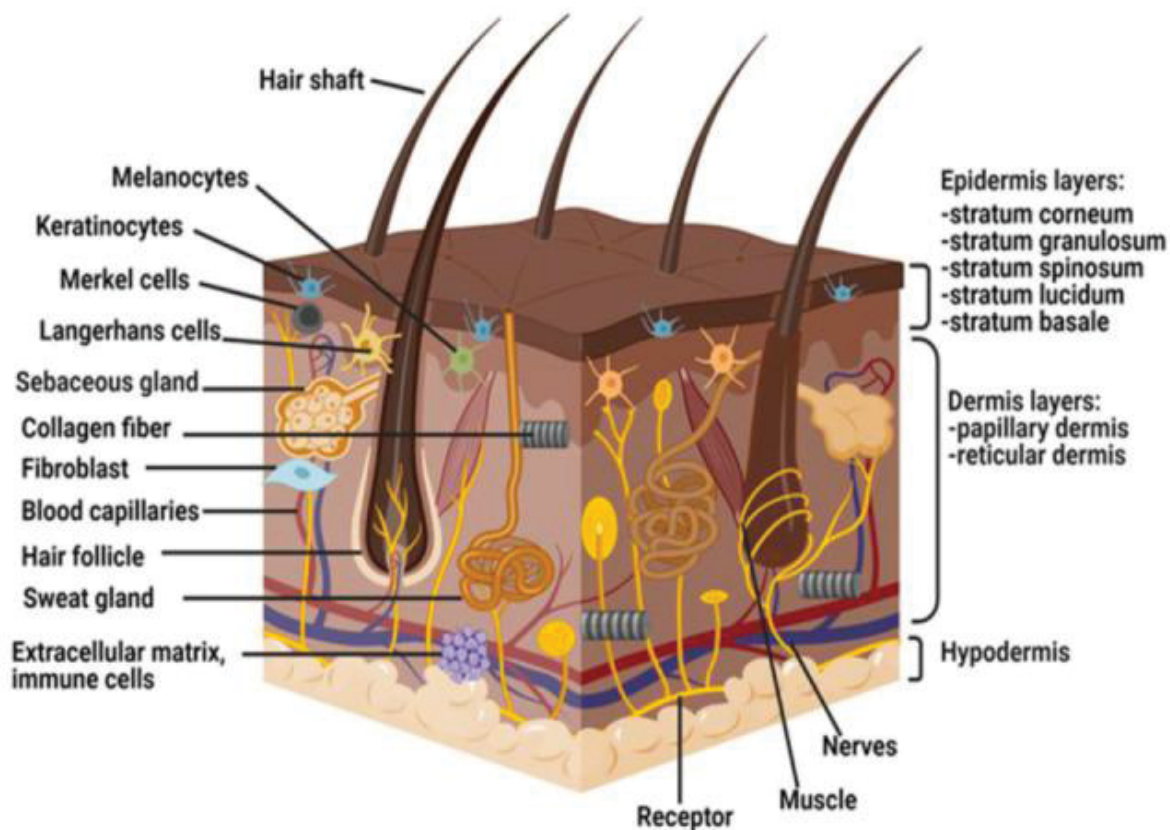
## 2.1 ESTRUTURAS E FUNÇÕES DA PELE HUMANA

A pele humana é composta por três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme, com vários graus de especialização dentro de cada camada (Maheswary; Nurul; Fauzi, 2021; Wong et al., 2016), como ilustrado na FIGURA 1.

A epiderme, que abrange folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas, fornece integridade estrutural, imunidade e nutrição ao sistema tegumentar (Mamun et al., 2024). Ela é composta por uma variedade de tipos de células, como melanócitos, células de *Langerhans*, células de Merkel e queratinócitos (Bollag et al., 2020). Os queratinócitos são a principal constituição celular da camada mais externa da pele, contribuindo para a formação da epiderme sendo cruciais para manter a integridade dessa barreira e podem iniciar uma ampla gama de respostas inflamatórias por meio da secreção de várias citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento (Jiang et al., 2020). Essas células formam as quatro camadas da epiderme, começando com o estrato basal, a camada mais profunda da epiderme, fixada na posição por meio de hemidesmossomos aderindo a uma membrana basal colágena (Bollag et al., 2020). A próxima camada é denominada estrato espinhoso,

seguida pelo estrato granuloso e a camada mais superficial, o estrato córneo (Bollag et al., 2020; Maheswary; Nurul; Fauzi, 2021).

FIGURA 1 – ESTRUTURA ANATÔMICA DA PELE HUMANA



FONTE: (Maheswary; Nurul; Fauzi, 2021), doi.org/10.3390/pharmaceutics13070981  
(Licença CC BY).

A função da epiderme é proteger a pele de infecções microbianas, riscos químicos, mecânicos e térmicos. Além disso, ajuda a manter a temperatura corporal e prevenir a perda de água através da homeostase (Bollag et al., 2020). A camada mais externa da epiderme, o estrato córneo, é fisicamente resistente e quimicamente inerte, protegendo o organismo contra vários fatores ambientais. Ele fornece uma barreira de permeabilidade que é atribuível aos lipídios nos espaços intercelulares entre os corneócitos (Szalay; Wertz, 2023). Além da barreira de permeabilidade, há uma barreira antimicrobiana inata na superfície da pele que envolve lipídios, peptídeos e proteínas antimicrobianos. A superfície da pele tem um pH superficial baixo e é pobre em certos nutrientes, o que limita a gama de microrganismos que podem sobreviver neste ambiente (Szalay; Wertz, 2023).

Abaixo da camada epidérmica encontra-se a derme ou camada dérmica, que fornece integridade estrutural para a pele e modula todas as atividades celulares, incluindo termorregulação e restauração celular. A derme é preenchida com matriz extracelular complexa (MEC), fibroblastos dérmicos, células imunes e células endoteliais. Entre a epiderme e a derme está a junção dermoepidérmica (DEJ), uma zona complexa de membrana basal crítica para a comunicação e coesão intercelular (Zou et al., 2021). A derme é um tecido conjuntivo fibroso composto principalmente de colágenos (tipo I e II) e elastina, fornecendo elasticidade estrutural e rigidez à pele e hospeda vários tipos de células, incluindo células das redes nervosa e vascular, macrófagos, células dendríticas, mastócitos, linfócitos, adipócitos e, mais abundantemente, fibroblastos/fibrócitos (Salminen et al., 2023). A derme contém glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas embutidas na derme reticular, e ambos os tipos de glândulas secretam seus produtos na superfície da pele (Szalay; Wertz, 2023).

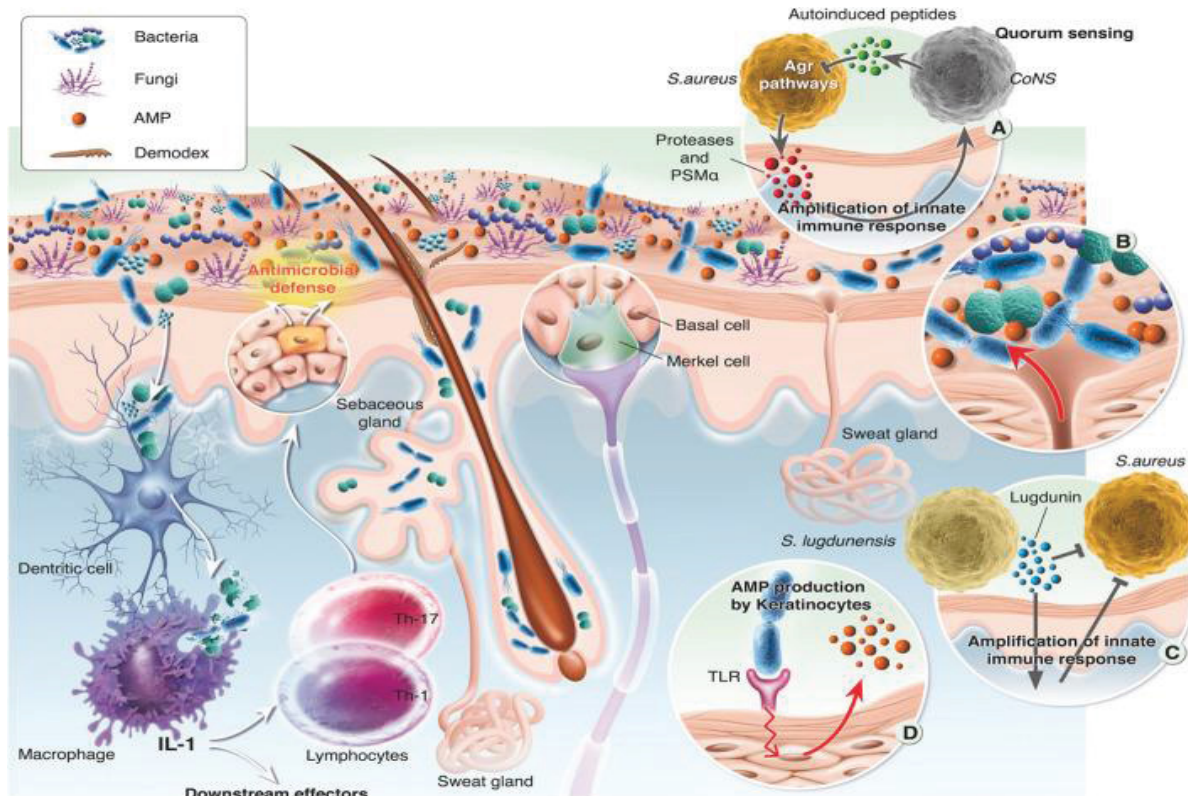
A hipoderme é a terceira camada da pele, localizada diretamente abaixo da derme. Contém adipócitos, vascularização, nervos e células estromais adiposas (ASC), para manter as propriedades mecânicas e termorregulatórias. Além disso, a hipoderme suporta a proliferação de queratinócitos e fibroblastos. É importante ressaltar que as ASC são células-tronco multipotentes que representam uma fonte ideal de células autólogas para abordagens de engenharia de tecido adiposo (Zimoch et al., 2021).

## 2.2 A MICROBIOTA CUTÂNEA

A pele humana contém uma população abundante e diversificada de microrganismos que desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase cutânea e na proteção contra patógenos (Carmona-Cruz; Orozco-Covarrubias; Sáez-de-Ocariz, 2022). Essa comunidade microbiana, composta por bactérias, fungos, vírus e ácaros, interage constantemente com o sistema imunológico do hospedeiro, promovendo um equilíbrio essencial para a integridade da pele (Boxberger et al., 2021; Byrd; Belkaid; Segre, 2018; Gallo, 2017). A microbiota cutânea coloniza as camadas superficiais da epiderme, glândulas sebáceas, sudoríparas e folículos pilosos, onde forma uma relação simbiótica com as células epiteliais e imunológicas locais (Gallo, 2017), desempenhando um papel significativo na exclusão

competitiva de patógenos que são agressivos e provocam infecções na pele, no processamento de proteínas, ácidos graxos livres e sebo, modulação do pH e produção de metabólitos antimicrobianos, como os peptídeos antimicrobianos (AMPs) (Byrd; Belkaid; Segre, 2018; Cinque et al., 2011). A FIGURA 2 ilustra a relação da microbiota com o sistema imunológico.

FIGURA 2 – MICROBIOTA DA PELE E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA IMUNOLÓGICO



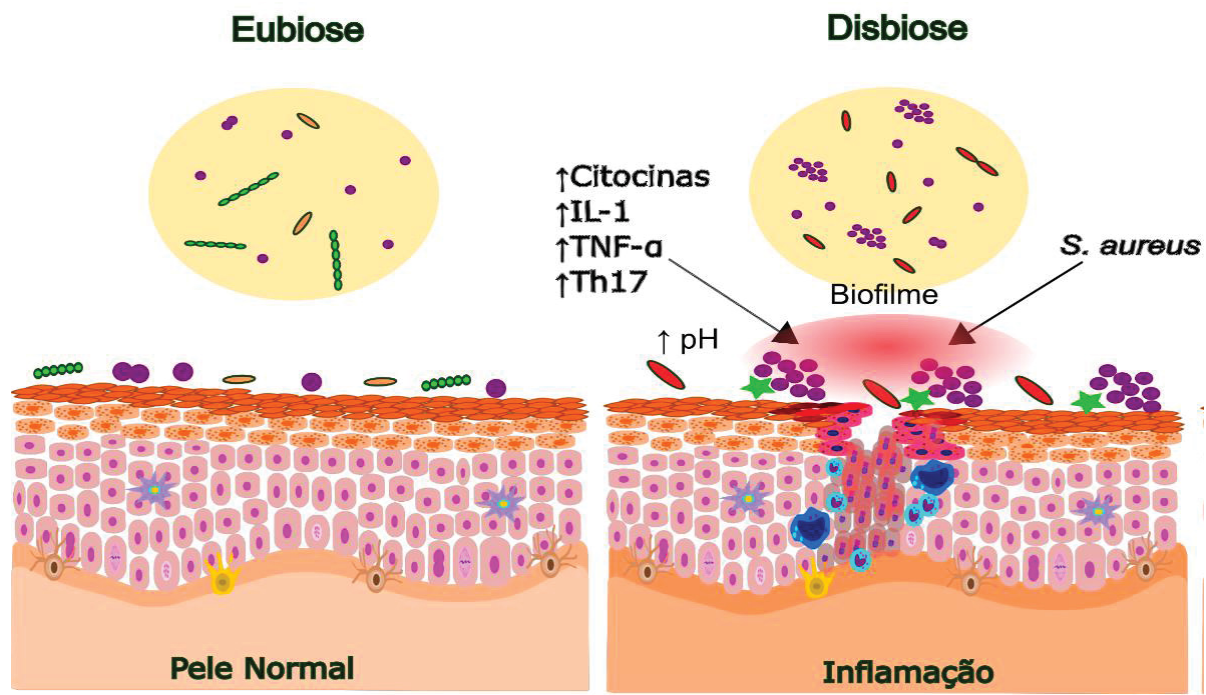
FONTE: (Boxberger et al., 2021), doi.org/10.1186/s40168-021-01062-5. (Licença CC BY 4.0)

LEGENDA: A microbiota da pele é composta por bactérias, fungos, arqueias, vírus e ácaros (*Demodex*), que se relacionam com o sistema imunológico através do diálogo com células dendríticas residentes resultantes da ativação do complemento (A). O sistema imunológico é aprimorado pelo processo de detecção de quórum entre populações bacterianas, que pode limitar o crescimento excessivo de patógenos potenciais, ou pela produção de certos antibióticos, como a lugdunina (C). A homeostase microbiótica é dependente da produção de peptídeos antimicrobianos (AMPs) tanto pelas próprias bactérias quanto pelas células do hospedeiro, como queratinócitos e sebócitos (B e D).

No entanto, alterações nesse equilíbrio podem resultar em disbiose, ilustrado na FIGURA 3, um fenômeno caracterizado pela redução da diversidade microbiana benéfica e pelo crescimento exacerbado de microrganismos oportunistas, predispondo ao desenvolvimento de doenças cutâneas (Habeebuddin et al., 2022). Em circunstâncias em que a barreira é quebrada ou quando o equilíbrio entre microrganismos comensais e patógenos é perturbado, podem ocorrer doenças de pele ou também em doenças sistêmicas. Muitas doenças de pele estão associadas a

alterações na microbiota e alguns exemplos de condições cutâneas causadas por disbiose são a acne, eczema e as feridas crônicas. Pensa-se que tanto as doenças cutâneas raras como as comuns têm contribuições subjacentes tanto de espécies individuais como de alterações na comunidade microbiana (Byrd; Belkaid; Segre, 2018).

FIGURA 3 - EUBIOSE VS DISBIOSE

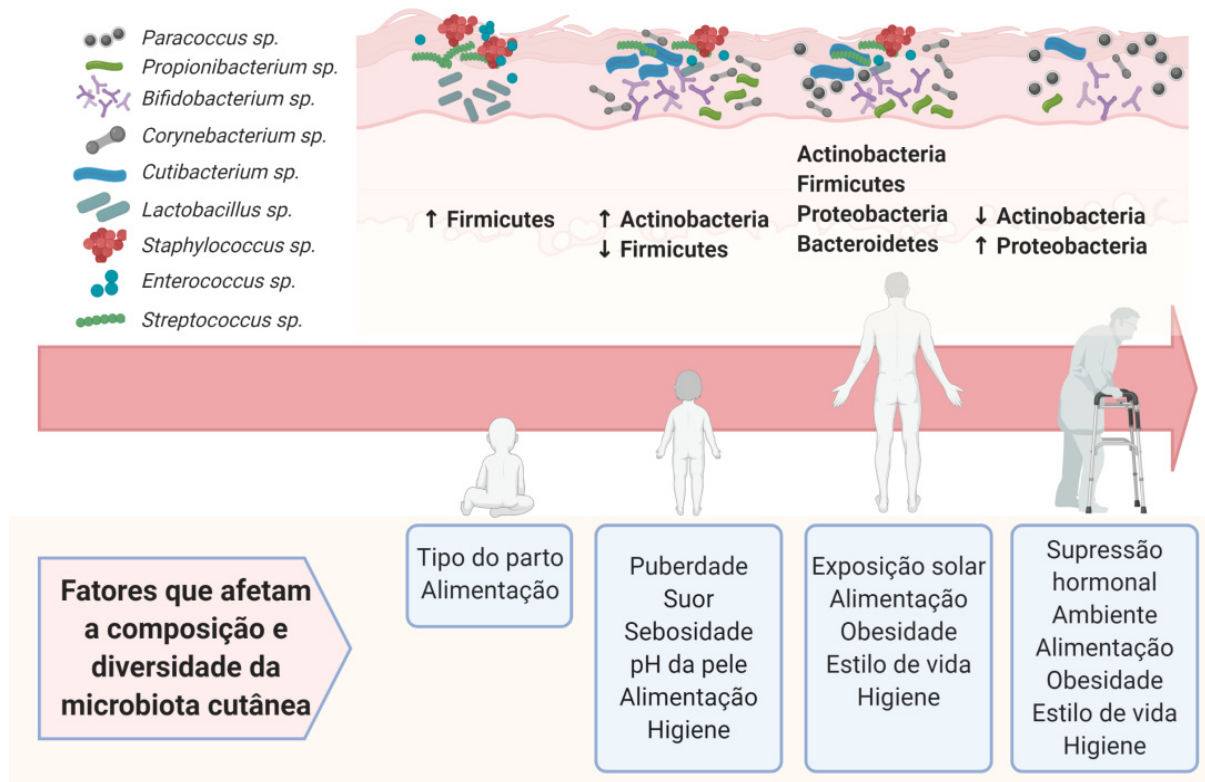


FONTE: O autor (2023)

LEGENDA: Eubiose: é o equilíbrio ou restauração interespecífico da comunidade microbiana. Disbiose: uma perturbação da diversidade e redução da microbiota, que pode causar doenças infecciosas e não infecciosas (Al-Rashidi, 2022; Bajinka et al., 2020).

A composição da microbiota pode variar significativamente entre indivíduos dependendo da localização anatômica, área corporal, idade, presença de comorbidades, nível de higiene, medicamentos utilizados e condições externas (Olejniczak-Staruch et al., 2021). FIGURA 4. De acordo com dados da literatura, filos bacterianos como Actinobacteria (36-51%), Firmicutes (24-34%), Proteobacteria (11-16%) e Bacteroidetes (6-9%) (Byrd; Belkaid; Segre, 2018; Carmona-Cruz; Orozco-Covarrubias; Sáez-de-Ocariz, 2022; Gallo, 2017) e os gêneros bacterianos, *Cutibacterium*, *Corynebacterium* e *Staphylococcus*, habitam predominantemente a pele humana saudável (Byrd; Belkaid; Segre, 2018; Carmona-Cruz; Orozco-Covarrubias; Sáez-de-Ocariz, 2022).

FIGURA 4 - FATORES QUE AFETAM A COMPOSIÇÃO E DIVERSIDADE DA MICROBIOTA CUTÂNEA NAS DIFERENTES FASES DA VIDA



FONTE: (Sivieri et al., 2021), <https://revista.acm.org.br/arquivos/article/view/782> (Licença CC BY 4.0)

O conceito de eixo intestino-pele tem ganhado destaque nos últimos anos, evidenciando a influência da microbiota intestinal sobre a homeostase e a imunorregulação da pele. O intestino abriga trilhões de microrganismos que desempenham um papel essencial na modulação do sistema imunológico, e sua composição pode afetar diretamente a função da barreira cutânea (Buhaş et al., 2022; Di Tommaso; Gasbarrini; Ponziani, 2021). Fatores como componentes dietéticos, doenças gastrointestinais, estilo de vida, estresse, antibióticos, medicamentos biológicos e alterações no metabolismo de ácidos graxos influenciam esse eixo, alterando a composição microbiana e os níveis de mediadores inflamatórios que circulam no organismo, alterando assim as comunidades microbianas intestinais (Buhaş et al., 2022; Di Tommaso; Gasbarrini; Ponziani, 2021).

Essas alterações levam à disbiose intestinal, que pode ainda diminuir a camada de muco do intestino, resultando em uma permeabilidade aumentada da barreira intestinal, permitindo a passagem de micróbios e metabólitos tóxicos para a circulação sistêmica (Di Tommaso; Gasbarrini; Ponziani, 2021). Essas substâncias

podem ativar respostas inflamatórias e alterar o equilíbrio da microbiota cutânea, predispondo ao desenvolvimento de doenças dermatológicas. A produção de produtos tóxicos induz os efeitos nocivos por neurotransmissores dos micróbios intestinais ou do hospedeiro, que produzem hiper-responsividade das células B, e prejudicam a diferenciação das células T, gerando baixos níveis de secreção de IgA (Mahmud et al., 2022). O eixo intestino-pele evidencia a complexa interação entre micróbios intestinais e a saúde cutânea, sugerindo que a modulação da microbiota intestinal pode ser uma estratégia terapêutica viável para a prevenção e o tratamento de doenças dermatológicas (Mahmud et al., 2022). Nesse contexto, os probióticos e seus derivados (prebióticos, pós-bióticos e simbióticos) têm sido amplamente estudados por seu potencial na manutenção da microflora intestinal, promovendo um equilíbrio imunológico sistêmico que reflete diretamente na homeostase da pele (Gao et al., 2023). A administração oral dessas substâncias tem demonstrado efeitos benéficos na redução de inflamações cutâneas, na melhora da função de barreira e na prevenção de condições associadas à disbiose da pele (De Almeida; Antiga; Lulli, 2023). Devido aos resultados promissores alcançados, cresce o interesse no uso de probióticos em formulações tópicas (Sánchez-Pellicer et al., 2022), visando restaurar a microbiota da pele e tratar desordens cutâneas induzidas pela disbiose, como dermatite atópica, acne, psoríase, rosáceas além de influenciar o processo de cicatrização de feridas (Habeebuddin et al., 2022; Polak et al., 2021).

Estudos demonstram que pacientes com acne apresentam um aumento de linhagens patogênicas de *Cutibacterium acnes*, que geram metabólitos pró-inflamatórios e ativam vias imunológicas associadas à inflamação dos folículos sebáceos (Rozas et al., 2021). Na dermatite atópica, observa-se um crescimento excessivo de *Staphylococcus aureus*, cuja presença está relacionada com a gravidade da doença, devido à capacidade dessa bactéria de produzir toxinas e desencadear inflamação crônica na pele (Kim et al., 2019). Da mesma forma, pacientes com psoríase apresentam um desequilíbrio na microbiota, com aumento de *Firmicutes* e *Proteobacteria* e redução de *Actinobacteria*, resultando em maior suscetibilidade a processos inflamatórios exacerbados (Celoria et al., 2023). Além disso, o comprometimento do equilíbrio da microbiota da pele favorece a colonização por patógenos, o que desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada, dificultando o processo de regeneração tecidual e consequentemente a cicatrização de feridas (Yang et al., 2024b).

## 2.3 FERIDAS CUTÂNEAS

Feridas são lesões ou rupturas da estrutura anatômica normal do tecido, compreendendo uma quebra na integridade da camada epitelial da pele (Fernandez et al., 2022). Elas são classificadas como feridas agudas e crônicas (Akhtari et al., 2024). Uma ferida aguda é uma lesão repentina na pele que pode cicatrizar dentro de um período de dois a três meses, dependendo de sua profundidade e tamanho nas camadas da epiderme, derme ou hipoderme da pele (Alven; Aderibigbe, 2020). O nível de espessura afeta o tempo e as características da cicatrização. Os tipos de feridas agudas podem incluir lacerações, abrasões, cortes e feridas/incisões cirúrgicas agudas (Fernandez et al., 2022).

A cicatrização de feridas é um processo biológico complexo que envolve uma série de eventos celulares e moleculares coordenados. Existem quatro fases fisiológicas no processo de cicatrização: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação (Las Heras et al., 2024), as quais estão apresentadas na TABELA 1. Este processo ocorre após uma lesão tecidual e tende a envolver células sanguíneas, tecido conjuntivo, células parenquimatosas, matriz extracelular (MEC), além de mediadores solúveis como citocinas e fatores de crescimento que se comunicam durante o mecanismo de cicatrização de feridas (Maheswary; Nurul; Fauzi, 2021; Sorg; Sorg, 2022; Velnar; Bailey; Smrkolj, 2009). As feridas podem ser classificadas como traumáticas, cirúrgicas, queimaduras, crônicas e infecciosas, cada uma exigindo cuidados específicos para prevenir infecções e promover a cicatrização (Dissemond; Romanelli, 2022; Falanga et al., 2022; Sorg; Sorg, 2022; Wang; Khalil, 2018; Zielińska et al., 2023).

TABELA 1 – PROCESSOS E MECANISMOS ENVOLVIDOS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

| <b>Etapa</b>                   | <b>Tempo</b>                                         | <b>Processo</b>                                                                                    | <b>Mecanismo</b>                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Células Envolvidas e Função</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Citocinas, Fatores de Crescimento e Moléculas</b>                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemostasia</b>              | Imediatamente (minutos a horas)                      | Formação do coágulo, liberação de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de leucócitos.         | A ferida ativa vias de sinalização, incluindo ondas de $Ca^{2+}$ , receptores Toll-like (TLRs), padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Plaquetas formam um coágulo para evitar efluxo sanguíneo. | <b>Plaquetas:</b> ativação, adesão e liberação de grânulos $\alpha$ e $\delta$ .<br><b>Células endoteliais:</b> participam na síntese de colágeno via TGF- $\beta$ .                                                               | <b>Grânulos <math>\alpha</math>:</b> P-selectina, fibronectina, fibrinogênio, fator V, fator VIII, PF4 (CXCL4), CXCL8, PDGF, TNF- $\alpha$ , IGF-1, EGF, FGF, TGF- $\beta$ .<br><b>Grânulos <math>\delta</math>:</b> ATP, ADP, $Ca^{2+}$ , serotonina, histamina, epinefrina. |
| <b>Inflamação</b>              | Inicia entre 24 e 72 horas; pode durar de 3 a 7 dias | Resposta inflamatória aguda. Liberação de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de leucócitos. | Neutrófilos chegam ao local da lesão e realizam fagocitose de detritos e microrganismos, liberando citocinas pró-inflamatórias. Monócitos são recrutados e se diferenciam em macrófagos.                                                                       | <b>Neutrófilos:</b> fagocitose, liberação de ROS e citocinas inflamatórias.<br><b>Macrófagos:</b> transição de M1 (pró-inflamatório) para M2 (pró-reparador).<br><b>Mastócitos:</b> liberam histamina e peptídeos antimicrobianos. | <b>Citocinas pró-inflamatórias:</b> TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8.<br><b>Fatores de crescimento:</b> VEGF, IGF-1, PDGF, FGF, KGF, TGF- $\beta$ .<br><b>Metaloproteinasas (MMPs):</b> degradação da matriz extracelular.                                           |
| <b>Proliferação</b>            | Inicia em 3 a 7 dias, podendo durar até 21 dias      | Formação de tecido de granulação, angiogênese, proliferação de fibroblastos e queratinócitos.      | Fibroblastos migram para a ferida e começam a produzir colágeno e matriz extracelular. Células endoteliais estimulam a angiogênese. Queratinócitos proliferam para reepitelização.                                                                             | <b>Fibroblastos:</b> produção de colágeno, síntese de MEC.<br><b>Macrófagos M2:</b> promovem angiogênese e proliferação celular.<br><b>Queratinócitos:</b> migração e proliferação para reepitelização.                            | <b>Fatores de crescimento:</b> TGF- $\beta$ , VEGF, PDGF, FGF, IGF-1, KGF, CTGF.<br><b>Quimiocinas:</b> CCL2, CCL5.                                                                                                                                                           |
| <b>Remodelação (Maturação)</b> | Inicia após 21 dias; pode durar meses a anos         | Reorganização da matriz extracelular e fortalecimento do tecido.                                   | O colágeno tipo III é gradualmente substituído por colágeno tipo I, aumentando a resistência da pele. Os miofibroblastos contraem a ferida e reduzem sua área.                                                                                                 | <b>Macrófagos M2:</b> eliminam detritos celulares e promovem reparo.<br><b>Miofibroblastos:</b> contração da ferida.<br><b>Linfócitos T:</b> liberam citocinas que modulam fibroblastos e células epiteliais.                      | <b>Citocinas anti-inflamatórias:</b> IL-4, IL-10, IL-13.<br><b>Fatores de crescimento:</b> TGF- $\beta$ , FGF7, FGF10, IGF-1.<br><b>Metaloproteinasas (MMPs) e inibidores (TIMPs):</b> remodelação da matriz extracelular.                                                    |

FONTE: O autor (2025). Adaptado de (Akhtari et al., 2024; Gushiken et al., 2021; Las Heras et al., 2024; Mamun et al., 2024; Qi et al., 2014; Ridlandries; Tan; Bursill, 2018; Wang; Khalil, 2018) (Sorg; Sorg, 2022; Velnar; Bailey; Smrkolj, 2009)

**Legenda: DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns):** Padrões moleculares associados a danos, liberados por células lesionadas para ativar a resposta imune. **PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns):** Padrões moleculares associados a patógenos, reconhecidos pelo sistema imunológico para iniciar a resposta inflamatória. **TLRs (Toll-Like Receptors):** Receptores do tipo Toll, responsáveis pelo reconhecimento de DAMPs e PAMPs, ativando a sinalização inflamatória. **MEC (Matriz Extracelular):** Rede de proteínas e carboidratos que fornece suporte estrutural e bioquímico para as células. **ROS (Reactive Oxygen Species):** Espécies reativas de oxigênio, produzidas pelos neutrófilos para eliminar patógenos, mas que também podem causar dano tecidual excessivo. **MMPs (Metalloproteinases da Matriz):** Enzimas que degradam componentes da matriz extracelular, facilitando a remodelação tecidual. **TIMPs (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases):** Inibidores das metaloproteinases, regulando a degradação da matriz extracelular. **Fatores Celulares e Suas Funções: Plaquetas:** Liberam fatores de coagulação e de crescimento para iniciar a cicatrização. **Neutrófilos:** Primeiras células do sistema imunológico a chegarem na ferida, realizam fagocitose e liberam citocinas inflamatórias. **Macrófagos:** Produzem colágeno e outros componentes da matriz extracelular para formar novo tecido. **Queratinócitos:** Células epiteliais que proliferam e migram para restaurar a barreira cutânea. **Miofibroblastos:** Contraem a ferida, reduzindo seu tamanho e facilitando a cicatrização. **Células endoteliais:** Responsáveis pela formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), garantindo oxigenação e nutrição ao tecido em reparo. **Linfócitos T:** Modulam a resposta inflamatória e fibroblástica, auxiliando na resolução da cicatrização. **Principais Citocinas e Fatores de Crescimento: TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor Alpha):** Citocina inflamatória que promove o recrutamento de células imunes. **IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8:** Citocinas pró-inflamatórias que ativam células do sistema imune e estimulam a produção de fatores de crescimento. **TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor Beta):** Essencial para a transição de macrófagos M1 para M2, estimula fibroblastos e regulação da matriz extracelular. **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor):** Principal fator responsável pela angiogênese na fase proliferativa. **PDGF (Platelet-Derived Growth Factor):** Estimula a proliferação de fibroblastos e síntese de matriz extracelular. **IGF-1** células musculares lisas. **FGF (Fibroblast Growth Factor):** Promove a proliferação de fibroblastos, angiogênese e síntese de matriz extracelular. **IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1):** Estimula fibroblastos e queratinócitos, favorecendo a proliferação celular. **KGF (Keratinocyte Growth Factor):** Atua diretamente na migração e proliferação de queratinócitos para a reepitelização. **CCL2, CCL5:** Quimiocinas envolvidas no recrutamento de macrófagos e outras células imunes para o local da ferida. **IL-4, IL-10, IL-13:** Citocinas anti-inflamatórias que favorecem a resolução da inflamação e promovem a fase de remodelação. **CTGF (Connective Tissue Growth Factor):** Importante na regulação da síntese de matriz extracelular e remodelação tecidual.

Os organismos comensais da pele estão em constante interação com o sistema imunológico e, portanto, também estão envolvidos na cicatrização de feridas (Boxberger et al., 2021). Em condições fisiológicas em um indivíduo saudável, o mecanismo observado de reparo cutâneo da epiderme é altamente eficiente. Entretanto, esse processo pode ser prejudicado devido a fatores externos e internos no hospedeiro, levando a uma deterioração da função do tecido, dificultando a recuperação da integridade estrutural e funcional de pele, resultando na formação de feridas crônicas (Patel et al., 2022). Embora seja um mecanismo natural de reparação do corpo, fatores como infecções, doenças crônicas (diabetes *mellitus*), idade avançada e má nutrição podem prejudicar esse processo, levando à formação de feridas crônicas e difíceis de cicatrizar (Dissemond; Romanelli, 2022; Gushiken et al., 2021; Zielińska et al., 2023). Assim, esses cenários representam um desafio significativo para os sistemas de saúde e impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes (Yakup et al., 2023).

Dependendo da gravidade, essas feridas podem levar a complicações sérias, geralmente causadas por uma ampla variedade de patógenos, incluindo bactérias, fungos e vírus (Bădăluță et al., 2024; Lindholm; Searle, 2016; Sangha; Deroide; Meys, 2024; Sorg; Sorg, 2022; Wang; Khalil, 2018; Zielińska et al., 2023). A infecção, definida como a presença de altas concentrações ( $>10^5$  organismos/g de tecido) de bactérias na ferida (Norbury et al., 2016), pode levar à interrupção do processo adequado da cicatrização de feridas. Embora o mecanismo exato pelo qual a infecção interfere na cicatrização de feridas não seja totalmente compreendido, sendo provavelmente multifatorial, acredita-se que a presença e a inflamação resultante retardem os estágios proliferativo e de remodelação (Beyene; Derryberry; Barbul, 2020). As infecções de feridas são frequentemente causadas por bactérias resistentes a antimicrobianos, incluindo patógenos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e bactérias Gram-negativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, multidroga resistentes (MDR). Além disso, bactérias anaeróbicas, incluindo *Clostridium spp.* (Gram-positivo) e *Bacteroides spp.* (Gram-negativo), contribuem para a necrose do tecido e complicam ainda mais o processo de cicatrização (Chiş et al., 2022). Infecções fúngicas, como aquelas causadas por *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*, juntamente com patógenos virais como o vírus Herpes simplex e o citomegalovírus, representam desafios

adicionais, particularmente em pacientes imunocomprometidos (Chiş et al., 2022; Munita; Arias, 2016).

Atualmente, a cicatrização de feridas é comumente tratada com curativos que promovem um ambiente úmido, reconhecidamente benéfico para o processo reparativo. Entre os principais tipos estão os curativos de filme, espuma, hidrogéis, hidrocoloides e alginatos, formulados com polímeros como poliuretano, carboximetilcelulose, alginato de cálcio e ácido hialurônico (Fernandes et al., 2023; Nuutila; Eriksson, 2021; Queen et al., 2004; Teot; Ohura, 2021). Esses sistemas visam manter a umidade, proteger contra infecções e, em alguns casos, liberar agentes antimicrobianos (Ahmadian; Gheybi; Adeli, 2022). Hidrogéis, por exemplo, destacam-se por sua capacidade de carregar substâncias bioativas, atuando no controle microbiano e na modulação da resposta inflamatória (Nuutila; Eriksson, 2021). Além disso, loções, cremes e óleos com compostos bioativos e antioxidantes são amplamente utilizados na prevenção de lesões, especialmente úlceras por pressão (Patton et al., 2024).

Apesar dos avanços, muitas dessas formulações enfrentam limitações importantes, como risco de resistência antimicrobiana, baixa bioatividade sustentada, remoção traumática, baixa biocompatibilidade em casos específicos e limitada ação regenerativa (Nuutila; Eriksson, 2021; Patel et al., 2022; Queen et al., 2004). Tais desafios reforçam a necessidade de abordagens inovadoras, como o uso de probióticos e seus derivados, capazes de modular a microbiota cutânea, reduzir inflamações e estimular processos celulares chave para a cicatrização. Nesse contexto, a investigação de formulações tópicas probióticas representa uma estratégia promissora e alinhada com os princípios da medicina regenerativa e da modulação imunológica local.

## 2.4 PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS:

### DEFINIÇÕES E ASPECTOS REGULATÓRIOS

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro (Hill et al., 2014). O crescente interesse nos micróbios que colonizam o corpo humano, e não apenas naqueles que o infectam, levou a muitos estudos que tentam modular o microbioma de um determinado nicho, em favor da saúde. O uso de micróbios benéficos para esse

fim fez com que o campo dos probióticos crescesse substancialmente (Puebla-Barragan; Reid, 2021).

Os microrganismos mais conhecidos com efeitos probióticos são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Pertencem à microflora normal e são bactérias anaeróbias Gram-positivas (Chilicka et al., 2022). Outras cepas de espécies bacterianas (por exemplo, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Propionibacterium* e *Escherichia*) e certas leveduras (por exemplo, *Saccharomyces cerevisiae*) qualificam-se como probióticos (Fijan et al., 2023). As cepas probióticas são identificadas segundo seu gênero, espécie, subespécie (se for o caso) e uma denominação alfanumérica que identifica uma cepa específica. Os nomes das cepas, os nomes dos produtos e os nomes comerciais não são controlados pela comunidade científica (“World Gastroenterology Organisation (WGO)”, 2023). Segundo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) (“World Health Organization (WHO)”, 2025) e a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO; <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>) (“Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação: FAO no Brasil | Food and Agriculture Organization of the United Nations”, 2025), os fabricantes de probióticos devem registrar suas cepas em uma depositária reconhecida internacionalmente (ATCC, American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EUA) (“ATCC: The Global Bioresource Center | ATCC”, 2024); CNCM, Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (Institut Pasteur, Paris, França) (“Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM)”, 2017); NCIMB, National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria (Aberdeen, Escócia (“Culture Collection | NCIMB”, 2023).

Os prebióticos têm sido definidos como um substrato que é seletivamente utilizados por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde (Gibson; Roberfroid, 1995). Os prebióticos mais conhecidos e mais frequentemente estudados são frutanos do tipo inulina, incluindo inulina nativa, oligofrutose e frutooligosacarídeos sintéticos (FOS) (Bustamante et al., 2020).

Simbióticos são uma combinação de prebióticos e probióticos (Fanfaret et al., 2021), sendo considerados uma mistura composta por microrganismos vivos e substrato(s) seletivamente utilizado(s) por microrganismos do hospedeiro que conferem um benefício à saúde (Swanson et al., 2020).

Um pós-biótico é uma preparação de microrganismos inanimados e/ou seus componentes que confere um benefício à saúde do hospedeiro (Salminen et al., 2021). Também conhecidos como probióticos não viáveis ou probióticos inativados, os pós-bióticos são compostos bioativos funcionais liberados após a lise das bactérias ou produzidos através da fermentação de bactérias vivas, que têm um efeito benéfico indireto ou direto nas células hospedeiras (Wegh et al., 2019).

Para que um produto seja considerado probiótico, ele deve atender a três características principais: i) A(s) cepa(s) deve(m) ser caracterizada(s), genética e fenotipicamente, além da necessidade de uma justificativa dada com base em experimentos documentados publicados em artigos revisados por pares, para sua inclusão para o uso pretendido; ii) o produto deve conter microrganismos vivos suficientes no momento da utilização que sejam equivalentes a quando o produto foi demonstrado em estudos clínicos para conferir um benefício ao local alvo desejado; iii) o método de administração, a dose e a duração da utilização devem basear-se em evidências científicas em seres humanos, caso os seres humanos sejam o destinatário pretendido (Puebla-Barragan; Reid, 2021).

Atualmente, não existem diretrizes específicas para a comercialização de probióticos, e os produtos são regulamentados de acordo com seu uso final, seja como medicamento, dispositivo médico, alimento, suplemento dietético ou cosmético. Produtos à base de probióticos com alegações de saúde podem ser notificados como produtos farmacêuticos ou medicamentos (Von Wright, 2020). Se o produto contiver microrganismos inviáveis, será considerado um dispositivo médico. Os produtos probióticos para o cuidado da pele são uma inovação muito recente e faltam dados clínicos cientificamente validados sobre a eficácia e a segurança dos probióticos aplicados topicamente (Habeebuddin et al., 2022).

Diferente dos probióticos orais, há pouca informação e estudos clínicos que têm explorado a eficácia de aplicações tópicas de probióticos. Na última década aconteceu um aumento dramático no uso de probióticos tópicos comercialmente disponíveis, principalmente devido à sua crescente popularidade. Mais do que tratar doenças de pele, os probióticos aplicados topicamente são microrganismos promissores para desacelerar o envelhecimento cutâneo e prevenir o fotoenvelhecimento (Fernandes et al., 2023). Uma das conquistas mais importantes no estudo dos probióticos tópicos foi a compreensão de seu papel na produção de ceramidas na pele, essenciais para a manutenção da barreira cutânea e da

hidratação. Estudos demonstraram que a aplicação da bactéria *Streptococcus thermophilus* em culturas de células de queratinócitos humanos resultou em um aumento significativo na produção de ceramidas, reforçando o potencial dos probióticos tópicos no tratamento de desordens cutâneas associadas à disfunção da barreira epidérmica. Esta habilidade está possivelmente ligada à esfingomielinase presente em *S. thermophilus* (Di Marzio et al., 1999). Esta enzima é responsável pela hidrolisação da esfingomielina em ceramidas. A esfingomielinase está presente em outras bactérias, incluindo os gêneros *Bacillus*, *Listeria*, *Staphylococcus* e *Mycobacterium*, entre outros (Fernandes et al., 2023). Os probióticos aplicados na pele devem primeiro penetrar no estrato córneo, que é uma barreira importante contra a perfusão de grandes moléculas hidrofílicas, de modo que moléculas menores de 500 Da (Dalton) podem penetrar com eficiência somente no estrato córneo intacto (Finnin; Morgan, 1999). Várias abordagens foram tentadas para aumentar a permeação de macromoléculas na pele, incluindo o uso de intensificadores de absorção, iontoforese, eletroporação, sonoforese e microagulhas, bem como o uso de micro e nanopartículas (Akhtar et al., 2020).

Probióticos e seus derivados, incluindo sobrenadantes de cultura e probióticos mistos, podem acelerar a cicatrização de feridas devido aos seus efeitos antibiofilme, imunomoduladores (Bădăluță et al., 2024). Ainda, os probióticos viáveis administrados através da pele podem produzir grandes quantidades de ácido láctico e reduzir o pH da pele, inibindo assim o crescimento de bactérias patogênicas e melhorando a imunidade da pele (Proksch; Brandner; Jensen, 2008).

### 3 METODOLOGIA

O estudo foi conduzido seguindo as diretrizes para revisões de escopo do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (Tricco et al., 2018b) e os resultados foram reportados conforme *O Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR) (Peters et al., 2015). O protocolo deste estudo foi publicado na plataforma *Open Science Framework* (OSF) <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/5WCYD>

#### 3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science usando termos relacionados a formulações cutâneas, probióticos/prebióticos e distúrbios de pele, os quais foram combinados com operadores booleanos "OR" e "AND" (APENDICE 1). Uma busca abrangente foi conduzida em qualquer idioma com caracteres romanos sem restrições de tempo. Todos os estudos recuperados das bases de dados foram importados para o Rayyan (versão gratuita da Rayyan Systems, Inc.) e todas as duplicatas foram removidas (Ouzzani et al., 2016).

Os critérios de elegibilidade foram baseados no acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto), conforme apresentado na TABELA 2 (Peters et al., 2015), o qual foi usado para formular a pergunta-guia: **"Qual é o papel das formulações contendo probióticos, prebióticos, simbióticos e pós-bióticos para a cicatrização de feridas?"**

TABELA 2 – ESTRUTURA DO ACRÔNIMO PCC

|                            |                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>População "Produto"</b> | Formulações de aplicação cutânea                    |
| <b>Conceito</b>            | Probióticos, Prebióticos, Simbióticos, Pós-bióticos |
| <b>Contexto</b>            | Cicatrização de Feridas                             |

FONTE: O autor (2023).

Especificamente, foram selecionados artigos de pesquisa mostrando o desenvolvimento de formulações contendo probióticos, prebióticos, simbióticos ou pós-bióticos, destinados ao tratamento de feridas. Considerou-se os artigos incluindo formulações cutâneas e que avaliassem o desempenho *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

Artigos de revisão, editoriais, livros e resumos de conferências não foram considerados para inclusão. Estudos sobre *kefir*, iogurte e outros probióticos derivados de laticínios foram excluídos, bem como estudos publicados em caracteres não romanos.

### 3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O procedimento de seleção de artigos foi conduzido em duas etapas. Primeiramente, os pesquisadores realizaram buscas nos bancos de dados mencionados anteriormente. Em seguida, as buscas foram inseridas na plataforma web *Rayyan* (versão gratuita da *Rayyan Systems, Inc.*) (Ouzzani et al., 2016), e as duplicatas foram identificadas e removidas.

Na etapa inicial (triagem), dois pesquisadores avaliaram de forma independente os títulos e resumos dos artigos, visando excluir registros irrelevantes para a pesquisa. A segunda etapa envolveu a análise do texto completo (elegibilidade) dos artigos incluídos na etapa de triagem, selecionando os que preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos no protocolo. Ambas as etapas (triagem e elegibilidade) foram seguidas de reuniões de consenso, e um terceiro revisor foi consultado para resolver eventuais discrepâncias (Kastner et al., 2012). Os artigos excluídos na etapa de elegibilidade e os respectivos motivos da exclusão estão apresentados no APÊNDICE 2.

### 3.3 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS DADOS

A extração de dados consiste na obtenção de informações relevantes para o presente estudo. Os resultados dos artigos foram organizados em uma tabela de extração de dados usando o programa Microsoft Office Excel®, de modo que as seguintes informações foram coletadas: i) Dados da publicação: Título dos artigos, autores, data da publicação (ano), local (país). ii) Detalhes do estudo: Tipo de agentes moduladores da microbiota, forma farmacêutica, cepas probióticas, uso de prebióticos, análises dos ensaios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, e principais desfechos.

Foi realizada uma análise estatística descritiva dos dados, sendo importante destacar que os dados são qualitativos e foram organizados em várias categorias,

como autor/ano, formulação, “cepa probiótica” ou prebiótico, *in vitro*, *in vivo*, ensaios clínicos e principais desfechos. (APÊNDICE 3 e 4)

Na construção do Mapa de Lacunas de Evidências foi usando o diagrama de *Sankey* para visualizar a distribuição e as interconexões entre essas variáveis. Os diagramas de *Sankey* foram escolhidos devido à sua capacidade de representar fluxos e relações entre múltiplas categorias, destacando o volume e a direção das conexões. Esse tipo de visualização permite uma compreensão intuitiva de como as evidências são distribuídas entre diferentes combinações de variáveis, por exemplo, quais formulações foram testadas em quais modelos e para quais resultados. O uso de diagramas de *Sankey* também permite a identificação de *clusters* onde as evidências estão concentradas e lacunas onde certas combinações permanecem inexploradas.

A análise de dados e os diagramas de *Sankey* foram criados usando o Microsoft® Excel para a organização inicial dos dados e *scripts Python* personalizados empregando a biblioteca *Plotly* para visualização dinâmica. (APÊNDICE 5). Essa abordagem forneceu uma maneira abrangente e interativa de sintetizar grandes volumes de dados qualitativos, facilitando a identificação de tendências e lacunas de pesquisa em formulações cutâneas contendo probióticos para cicatrização de feridas.

### 3.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A ferramenta *SYRCLE Risk of Bias* para estudos com animais foi usada para avaliar a qualidade dos estudos incluídos (Hooijmans et al., 2014). Esta ferramenta avalia seis domínios principais: viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outros vieses potenciais. A ferramenta inclui perguntas de sinalização específicas para aumentar a clareza, a precisão da avaliação e a transparência. Cada domínio é classificado como “Sim”, “Não” ou “Não está claro”, indicando “Baixo risco de viés”, “Alto risco de viés” ou “Informações insuficientes para determinar o risco”, respectivamente.

Esta ferramenta é baseada na ferramenta de risco de viés da Ferramenta RoB da Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2011), (APÊNDICE 6). Para a produção da figura foi utilizado o robvis (Visualização de Risco de Viés) (McGuinness; Higgins, 2021).

### 3.5 LIMITAÇÕES

Esta revisão apresenta uma análise abrangente das evidências disponíveis sobre o uso de formulações probióticas, simbióticas e pós-bióticas na cicatrização de feridas. No entanto, algumas limitações devem ser consideradas. As buscas foram realizadas utilizando apenas três bases de dados científicas, sem o uso de estratégias de busca manual, o que pode ter levado à exclusão de estudos relevantes não recuperados pelos termos aplicados. Por fim, a inclusão apenas de publicações em inglês pode ter reduzido a abrangência dos achados.

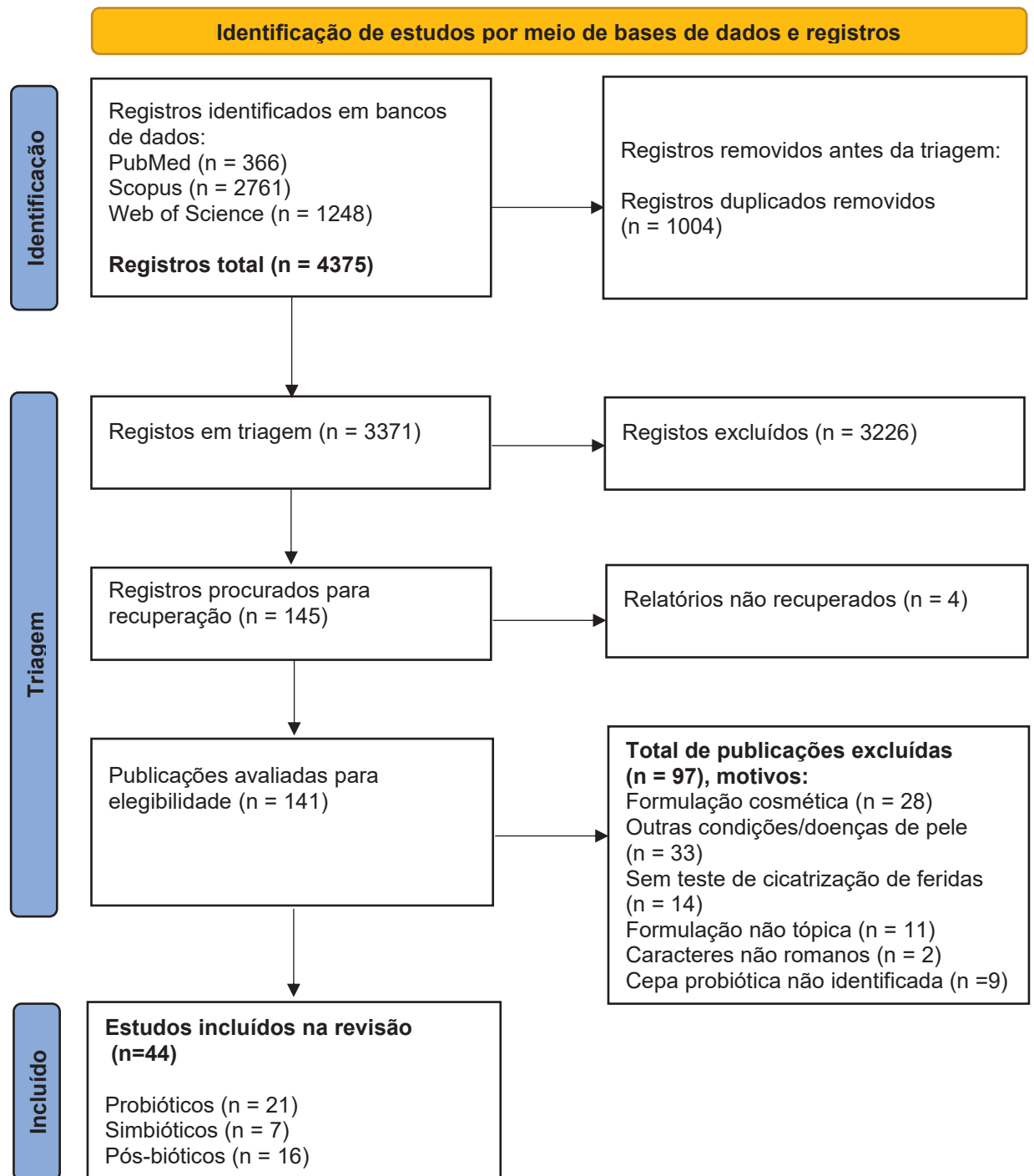
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 4.375 artigos foi identificado nas bases de dados Scopus, Web of Science e Pubmed. Após a remoção de 1.004 duplicatas, os 3.371 registros restantes foram triados pela leitura dos títulos e resumos, dos quais 3.226 não atendiam aos critérios de inclusão e foram excluídos, restando 141 estudos para leitura do texto completo. Após a etapa de elegibilidade, 97 artigos foram excluídos, de acordo com os critérios de exclusão (APÊNDICE 2). Por fim, 44 estudos foram selecionados para extração e análise de dados, FIGURA 5.

Em termos de distribuição geográfica, os países com maior número de publicações foram China (27,3%) e Irã (25,0%), seguidos pela Índia (11,4%) e Alemanha (4,5%), FIGURA 6A. Outros países, incluindo EUA, Japão, Portugal, Canadá, Paquistão, Iraque, Israel, Taiwan, Coreia do Sul, Brasil, Itália, Tunísia, Rússia e Cazaquistão, foram responsáveis, individualmente, por 2,3% do total de publicações. Esses estudos destacam um interesse global em probióticos, simbióticos e pós-bióticos, com contribuições significativas de países asiáticos.

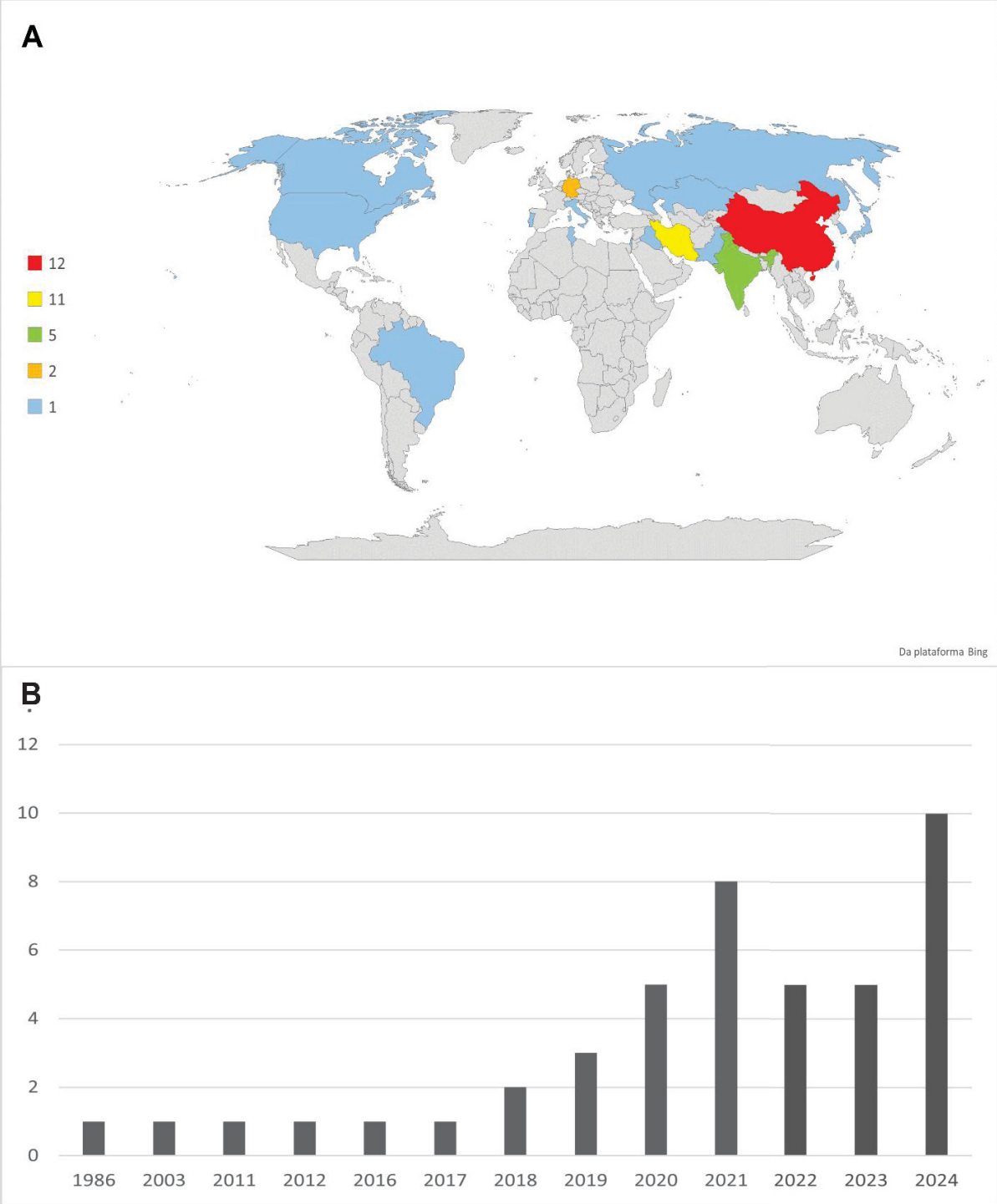
Os estudos selecionados foram publicados entre 1986 e 2024, com um aumento notável nas publicações nos últimos anos. O maior número de estudos foi registrado em 2024 ( $n = 10$ ), seguido por 2021 ( $n = 8$ ), FIGURA 6B. Os anos de 2020, 2022 e 2023 foram responsáveis por cinco publicações cada. Um aumento constante na atividade de pesquisa pode ser observado de 2018 em diante, indicando um interesse crescente no campo. As publicações anteriores eram esparsas, com apenas alguns estudos aparecendo entre 1986 e 2017. Essa tendência sugere um foco crescente no tópico nos últimos anos, provavelmente impulsionado por avanços na pesquisa do microbioma e suas aplicações na cicatrização de feridas. A predominância de publicações de países como China, Irã e Índia pode refletir práticas regionais de tratamento de feridas que tradicionalmente integram terapias naturais e alternativas, além de investimentos recentes em medicina regenerativa. Além disso, o aumento constante de publicações observado desde 2018 provavelmente corresponde a uma tendência global mais ampla de exploração de aplicações tópicas de probióticos e pós-bióticos, impulsionada por avanços em tecnologias de administração e crescente apoio à pesquisa de estratégias alternativas para o tratamento de feridas crônicas.

FIGURA 5 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO DE ESCOPO SOBRE O USO DE PROBIÓTICOS TÓPICOS EM TRATAMENTO DE FERIDAS



FONTE: O autor (2025). Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS PAÍSES E ANO DE PUBLICAÇÃO DO ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DE ESCOPO



FONTE: O autor (2025).

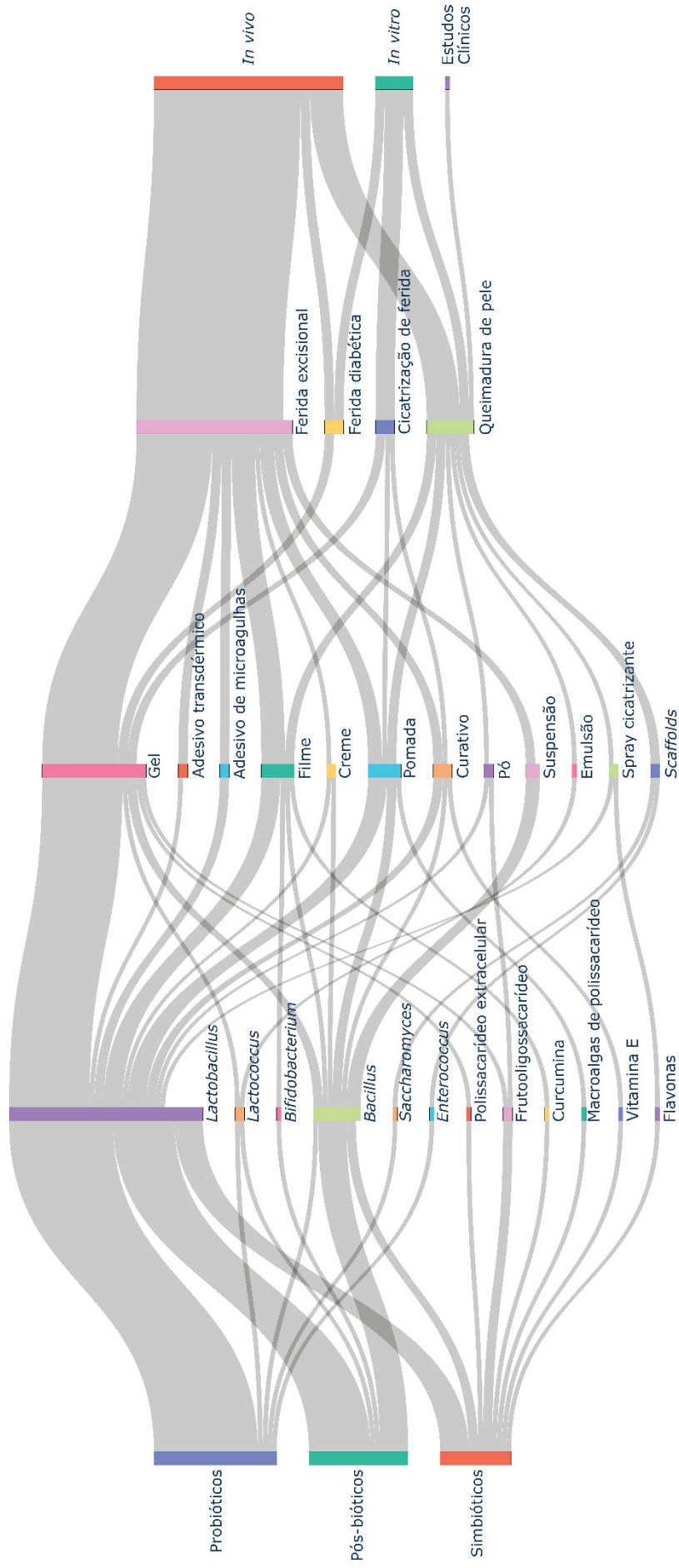
#### 4.1 MAPEAMENTO DE LACUNAS DE EVIDÊNCIAS

Para permitir uma visualização integrada das evidências levantadas na presente revisão de escopo, foi construído um diagrama de *Sankey*, FIGURA 7, o qual representa de forma dinâmica as conexões entre os principais elementos analisados nos estudos incluídos — como os tipos de agentes probióticos, as formas farmacêuticas empregadas, os modelos experimentais utilizados e os desfechos investigados.

A análise desse diagrama revela uma predominância do uso de probióticos como agentes moduladores da microbiota, com destaque para cepas do gênero *Lactobacillus spp.* Esses microrganismos foram, majoritariamente, incorporados em formulações de uso tópico, sendo a forma farmacêutica do tipo gel a mais frequentemente adotada. Em relação aos modelos experimentais, observou-se que a maior parte dos estudos avaliou a eficácia dessas formulações em modelos *in vivo* de feridas excisionais, o que indica uma tendência metodológica comum na área.

Essa representação gráfica permitiu evidenciar, de maneira clara, a densidade e a direção das relações mais recorrentes nos estudos, contribuindo para uma compreensão mais estruturada do panorama atual sobre o uso de formulações probióticas na cicatrização de feridas.

FIGURA 7 – DIAGRAMA SANKEY PLOT



FONTE: O autor (2025).

LEGENDA: Diagrama de Sankey das evidências disponíveis sobre formulações cutâneas contendo probióticos, pós-bióticos e simbióticos para o tratamento de feridas. A análise inclui diferentes tipos de microorganismos, formas farmacêuticas, tipos de feridas e modelos de estudo (*in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos).

A FIGURA 8 mostra uma análise descritiva sobre as formulações baseadas em probióticos, simbióticos e pós-bióticos para a terapia potencial de cicatrização de feridas, e traz um quantitativo dos dados extraídos dos artigos selecionados. Em relação aos agentes moduladores da microbiota, os probióticos foram os mais frequentemente usados (47,7%, n=21), seguidos por pós-bióticos (36,4%, n=16) e simbióticos (15,9%, n=7), como observado na FIGURA 8A. Notavelmente, não foram identificados estudos avaliando formulações contendo apenas prebióticos para cicatrização tópica de feridas. Essa ausência podemos refletir o fato de que os prebióticos atuam principalmente promovendo o crescimento e a atividade de microrganismos benéficos, como os probióticos, em vez de exercer efeitos terapêuticos diretos. Consequentemente, sua eficácia depende da presença de uma microbiota viável e metabolicamente ativa, como em formulações simbióticas.

Os prebióticos geralmente consistem em polissacarídeos não amiláceos e oligossacarídeos, embora outras substâncias estejam sendo estudadas como candidatos a prebióticos, como o amido resistente, o ácido linoleico conjugado e os polifenóis. A maioria dos prebióticos é usada como ingredientes de alimentos (Gibson; Roberfroid, 1995). Biolin é uma combinação de dois prebióticos, alfa-glucano-oligossacarídeo e inulina; estimula o crescimento de espécies da flora saprófita (principalmente *M. kristinae*) em detrimento dos indesejáveis *S. aureus*, *C. albicans* e *M. furfur*. Biolin é um componente de uma linha de cosméticos para bebês comercializada em países europeus, com efeitos benéficos observados na prevenção de assaduras (Antão et al., 2017). O desenvolvimento e a avaliação de formulações contendo apenas prebióticos representam, portanto, uma área promissora para pesquisas futuras, particularmente considerando o potencial de modular a microbiota cutânea residente sem a introdução de microrganismos vivos.

As formas farmacêuticas mais comuns podemos observar na FIGURA 8B, incluíram géis (44,4%, n=20), filmes (15,6%, n=7) e pomadas (13,3%, n=6). Outras formulações, como *scaffolds*, curativos para feridas e adesivos de microagulhas (cada um correspondendo a 4,4%, n=2), também foram utilizadas. Formas menos frequentes incluíram suspensões, cremes, emulsões, sprays, adesivos e pós, cada um representando 2,2% (n=1). Essas formulações demonstraram propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e regeneradoras de tecidos. No entanto, a viabilidade dos probióticos continua sendo um desafio tecnológico e mercadológico para as indústrias, durante o processamento e armazenamento (Pramanik et al.,

2023). As formulações farmacêuticas podem ser modificadas para proteger os probióticos e mantê-los viáveis até atingirem o local alvo, exemplos são microcápsulas e esferas podem preservar a alta viabilidade dos probióticos durante a fabricação, armazenamento (Asgari et al., 2020). Os probióticos são geralmente encapsulados por meio de procedimentos específicos, como liofilização, onde os chamados crioprotetores são usados para preservar a viabilidade das células probióticas (Asgari et al., 2020), o encapsulamento das cepas bacterianas garante que as cepas sejam entregues e protegidas sob condições como aumento da temperatura, variação no pH, etc (Pramanik et al., 2023). Numerosos biopolímeros e hidrogéis foram recentemente investigados devido às suas propriedades únicas, incluindo biocompatibilidade, efeitos antibacterianos, controle da fixação microbiana, colonização e desenvolvimento de biofilme, biodegradabilidade, baixa citotoxicidade e até mesmo a capacidade de incorporar e aumentar o efeito benéfico de probióticos e prebióticos na cicatrização de feridas (Bădăluță et al., 2024). Esses aditivos poliméricos são geralmente considerados "excipientes" (Asgari et al., 2020).

A maioria dos estudos analisados utilizou modelos *in vivo* (54,9%, n=39), seguidos por experimentos *in vitro* (43,7%, n=31), que incluíram testes de cicatrização de feridas, ensaios antimicrobianos e avaliações de citotoxicidade, FIGURA 8C. Apenas um estudo clínico foi encontrado, representando 1,4% (n=1) do total de estudos. Essas descobertas enfatizam a predominância da pesquisa pré-clínica na avaliação da eficácia de agentes moduladores da microbiota para cicatrização de feridas. O número limitado de ensaios clínicos destaca a necessidade de mais pesquisas para validar a segurança e a eficácia dessas formulações em aplicações humanas.

Entre os modelos de feridas usados na FIGURA 8D, o modelo de ferida excisional foi o mais comum (68,2%, n=30), seguido por modelos de pele queimada (18,2%, n=8). Outros modelos incluíram avaliações gerais de cicatrização de feridas (9,1%, n=4) e modelos de feridas diabéticas (4,5%, n=2). Esses modelos foram empregados para avaliar os efeitos de formulações probióticas, pós-bióticas e simbióticas na promoção da cicatrização de feridas, redução da carga bacteriana e modulação das respostas imunológicas. A predominância de modelos de feridas excisionais destaca sua relevância na pesquisa pré-clínica para avaliar propriedades regenerativas e antimicrobianas.

Os gêneros das espécies das cepas probióticas na FIGURA 8E, mais encontrados foram *Lactobacillus spp.* (73,21%, n=41), seguida por *Bacillus spp.* (17,86%, n=10), *Lactococcus spp.* (3,57%, n=2), e os gêneros menos frequentes foram *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.* e *Saccharomyces spp.* (1,79%, n=1). Com relação às espécies das cepas na FIGURA 8F, as mais frequentes foram *Lactobacillus plantarum* (28,57%, n=16), seguida por *Lactobacillus reuteri* (12,5% n=7), *Lactobacillus fermentum* e *Bacillus subtilis*, cada um correspondendo a 8,93% (n=5), *Lactobacillus casei* (7,14%, n=4), *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Bacillus amyloliquefaciens*, cada um representando 3,57% da amostra (n=2), e os menos frequentes foram *Lactobacillus druckerii*, *Bacillus velezensis*, *Bacillus coagulans*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus mundtii* e *Saccharomyces cerevisiae* (1,79%, n=1). Alguns estudos citaram somente do gênero da cepa estudada. Essas diversas cepas contribuem para a atividade antimicrobiana, modulação imunológica e regeneração tecidual, apoiando seu papel em terapias de cicatrização de feridas. Algumas formulações combinaram várias cepas probióticas para aumentar os efeitos terapêuticos.

As cepas probióticas mais frequentemente utilizadas e registradas são dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, sendo muito promissoras, por isso são muito estudadas. Probióticos são um nome genérico para elas. A microbiota é essencial para o metabolismo do corpo, bem como para seu sistema de resposta imunológica (Jagtiani; Adsare, 2022). As bactérias ácido lácticas (BAL) são microrganismos Gram-positivos, microaerofílicos e não esporulantes com benefícios para a saúde do hospedeiro, especialmente no que diz respeito à saúde dérmica, melhorando a regulação do sistema imunológico da pele e mucosa e mantendo a homeostase cutânea (Bădăluță et al., 2024). Além disso, estudos mostraram que espécies dos gêneros *Bacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* ou leveduras como *Saccharomyces*, podem ser usadas como probióticos com propriedades eficientes de cicatrização de feridas (Piqué; Berlanga; Miñana-Galbis, 2019) (Bădăluță et al., 2024).

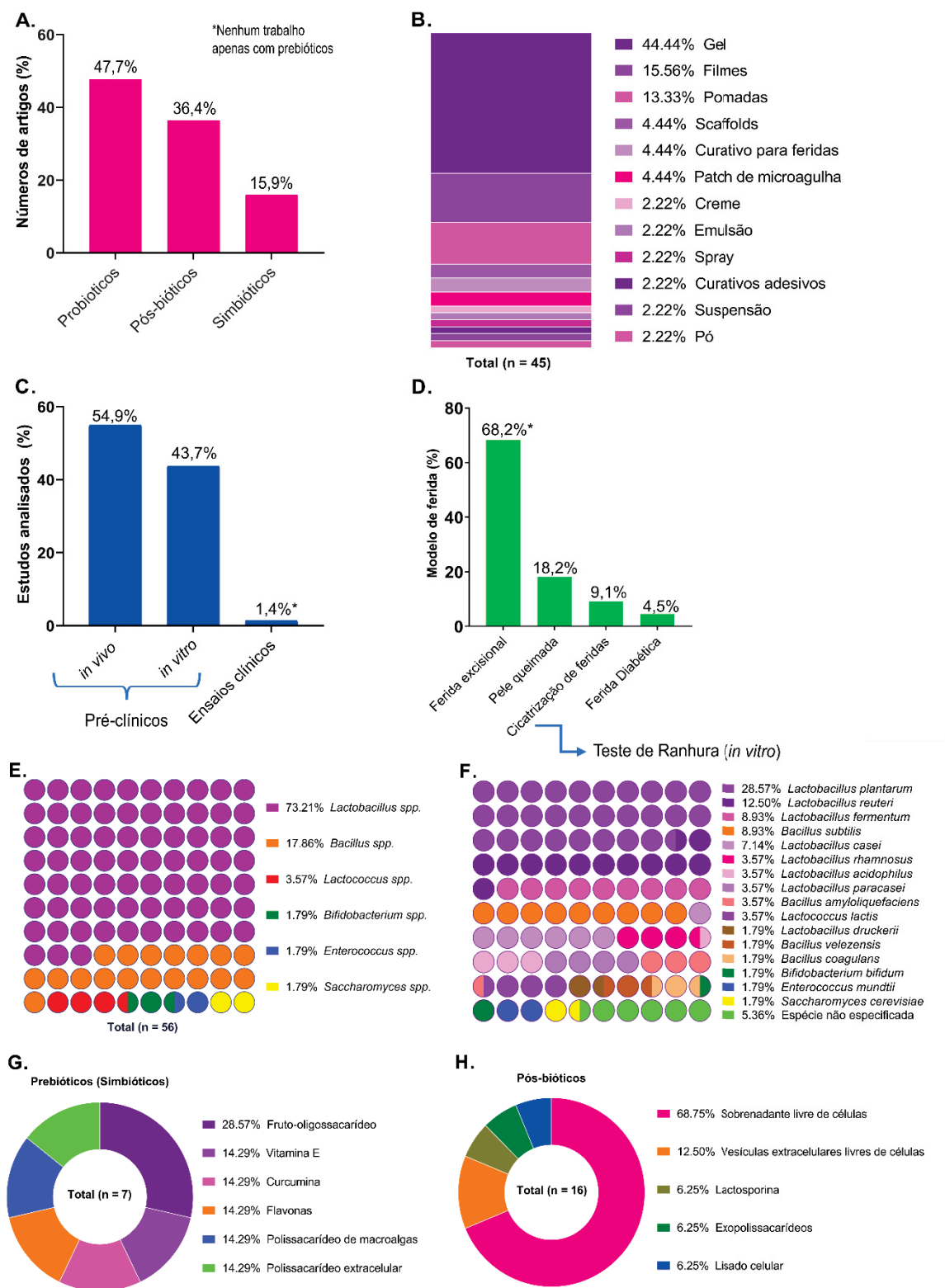
Entre os estudos com simbióticos, os componentes prebióticos mais encontrados foram o frutooligossacarídeo (FOS), presente em 28,6% dos trabalhos (n=2), seguido da curcumina, vitamina E, flavonas, polissacarídeos extracelulares e polissacarídeos macroalgas, representando, cada um, 14,3% dos trabalhos (n=1), FIGURA 8G. Esses prebióticos desempenham um papel crítico no aumento da

viabilidade das cepas probióticas, modulando as respostas imunológicas e promovendo a regeneração tecidual, reforçando sua importância em formulações simbióticas para cicatrização de feridas (Farahani et al., 2023). Peptídeos prebióticos (ACTIBIOME™, FENSEBIOME™), são fornecidas por vendedores de matéria-prima e são indicadas por demonstrar atividades prebióticas. Globalmente, esse tipo de informação permanece indefinido, e conclusões científicas sólidas raramente estão disponíveis (Boxberger et al., 2021). Ecoskin, um extrato vegetal que contém oligossacarídeo  $\alpha$ -glucano, inulina, maltodextrina e *Lactobacillus*, é um complexo prebiótico-probiótico inativado que pode servir como matriz para bactérias, ajudando a manter o equilíbrio da microbiota cutânea e fortalecendo a barreira natural da pele (Zhang et al., 2024). Prebióticos como inulina, polidextrose, frutooligossacarídeos (FOS) e galactooligossacarídeos (GOS) têm sido caracterizados como uma técnica altamente intrigante e promissora para estender a vida útil de micróbios probióticos. Além de aumentar a viabilidade probiótica durante a fabricação e armazenamento de microcápsulas, a incorporação de outros compostos bioativos, como ácidos graxos ômega-3, curcuminoides, antioxidantes, entre outros compostos, podem ajudar a aumentar a estabilidade e a bioatividade desses microrganismos (Jagtiani; Adsare, 2022).

Sobre os estudos com pós-bióticos, o sobrenadante livre de células foi o mais frequentemente estudado (68,8%, n=11), seguido por vesículas extracelulares livres de células (12,5%, n=2). Outros pós-bióticos, incluindo lactosporina, exopolissacarídeos e lisado de *Lactococcus lactis*, foram usados com menos frequência (6,3%, n=1 cada), conforme demonstrado na FIGURA 8H. A predominância de sobrenadantes livres de células (CFS) ressalta sua relevância terapêutica, pois contêm metabólitos bioativos (por exemplo, bacteriocinas, ácidos orgânicos e enzimas) que contribuem para a atividade antimicrobiana, modulação imunológica e regeneração tecidual. Essas descobertas sugerem que os pós-bióticos oferecem uma alternativa segura e estável aos probióticos vivos para cicatrização de feridas e modulação do microbiota da pele. O uso de componentes purificados e bem caracterizados derivados de vesículas de membrana (MVs) ou CFS pode representar uma alternativa para aplicações clínicas, particularmente no tratamento de infecções (Maccelli et al., 2020). A maior parte do potencial antimicrobiano do CFS de bactérias lácticas se deve à presença de ácidos orgânicos (Kaya et al., 2024). Mais de 200 e 500 metabólitos putativos anotados em MVs e sobrenadantes, abrangendo diversas

classes de metabólitos, incluindo aminoácidos, lipídios, ácidos graxos e orgânicos, poliálcoois, nucleotídeos e vitaminas. Alguns compostos putativos foram propostos não apenas como característicos de frações específicas, mas também possivelmente envolvidos na atividade antimicrobiana (Maccelli et al., 2020). Bacteriocinas são peptídeos bioativos bacterianos produzidos por bactérias gram-positivas e gram-negativas, que exercem efeitos antimicrobianos contra um amplo espectro de microrganismos, elas permearam a membrana celular, destruindo a integridade celular, enquanto outras danificaram o genoma bacteriano irreversivelmente (Bekiaridou et al., 2021). A heterogeneidade estrutural dos pós-bióticos implica a abundância de técnicas possíveis para sua aquisição. A *lise* de células bacterianas pode ser realizada por técnicas químicas e mecânicas. Esses métodos incluem extração enzimática, extração por solvente, sonicação e aquecimento. Extração, diálise e cromatografia são utilizadas para isolar e identificar as moléculas desejadas como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (Żółkiewicz et al., 2020).

FIGURA 8 – DADOS QUALITATIVOS E QUANTITATIVOS DOS ESTUDOS



FONTE: O autor (2025).

LEGENDA: **A.** Agentes moduladores da microbiota; **B.** Formulações cutâneas contendo probióticos e seus derivados; **C.** Tipos de estudo; **D.** Modelos de feridas (*in vivo*, *in vitro*); **E.** Gêneros das cepas probióticas; **F.** Espécies das cepas probióticas encontradas; **G.** Prebióticos das formulações dos simbióticos; **H.** Produtos pós-bióticos.

## 4.2 RISCO DE VIÉS EM ESTUDOS COM ANIMAIS COM A FERRAMENTA SYRCLE

Após avaliação cuidadosa dos dados dos estudos incluídos na revisão, a avaliação do risco de viés usando a ferramenta SYRCLE (FIGURA 9) revelou que no domínio de geração de sequência, 100,00% (n=40) dos estudos foram classificados como “Alto Risco”, indicando que nenhum dos estudos cumpriu totalmente com os critérios (APÊNDICE 6). Da mesma forma, no domínio de ocultação de alocação, todos os estudos também foram classificados como incerto 100,00% (n=40), refletindo uma falta de transparência no processo de randomização. No caso do cegamento dos cuidadores e do domínio do pesquisador, todos os estudos (100%, n=40) foram classificados como Alto risco, indicando a ausência de cegamento nos experimentos, o que pode introduzir viés na interpretação dos resultados. Para o domínio de cegamento dos avaliadores de resultados, 50,00% (n = 20) dos estudos mostraram Alto risco, enquanto os estudos restantes foram incertos, demonstrando que este aspecto do desenho do estudo não foi abordado adequadamente.

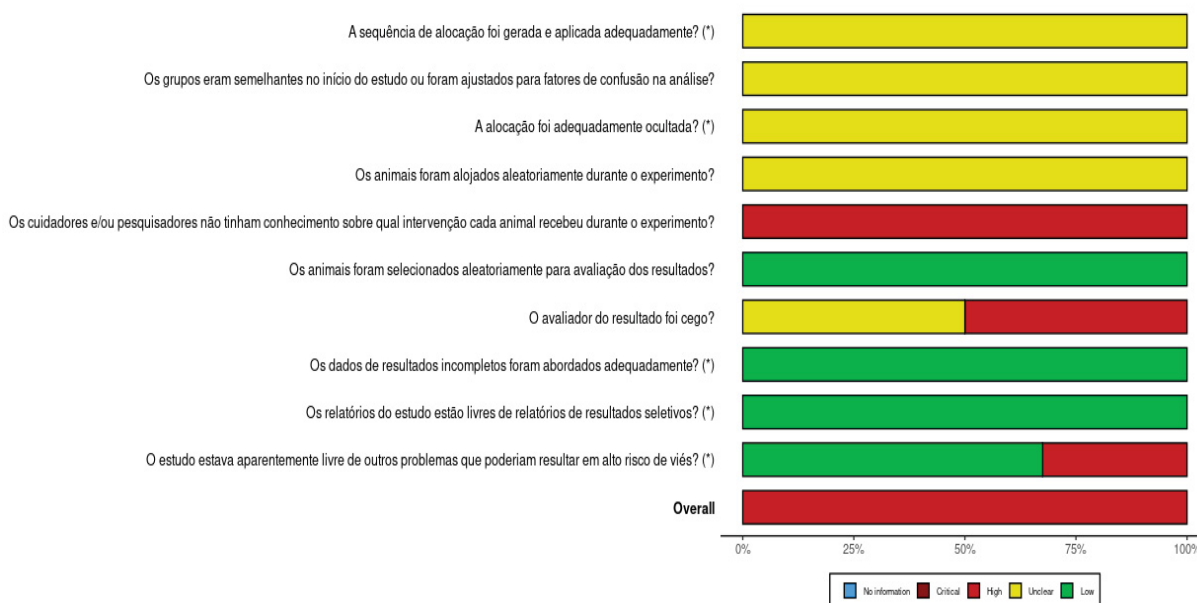
Em relação aos dados de resultados incompletos e reporte seletivo de resultados, todos os estudos foram classificados como de baixo risco, sugerindo que esses aspectos foram gerenciados adequadamente em todos os estudos. Em contraste, a alocação aleatória de animais e grupos homogêneos em domínios de linha de base foi classificada como pouco clara, indicando uma falta de transparência nesses aspectos metodológicos. Para outras fontes potenciais de viés, 32,50% (n=13) dos estudos foram classificados como de alto risco, sugerindo limitações adicionais que podem ter afetado os resultados do estudo, FIGURA 10. Essas descobertas indicam que o *design* de estudos pré-clínicos em animais geralmente carece de estrutura adequada, com grandes fraquezas na randomização, cegamento e ocultação de alocação. Entre os 40 estudos avaliados, muitos não forneceram detalhes metodológicos suficientes, destacando a necessidade de relatórios e padronização aprimorados na pesquisa pré-clínica.

FIGURA 9 - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS SYRCLES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   | Risk of bias |    |    |    |    |    |    |    |    |     |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   | D1           | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | D8 | D9 | D10 | Overall                                   |
| Study                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Horikawa 1986     | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brachkova 2011    | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚫   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Jones 2012        | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚫   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Oryan 2019        | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚫   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Khan 2019         | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Khodali 2019      | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Rasheed 2020      | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚫   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ben David 2021    | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Dubey 2021        | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ming 2021         | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚫   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tsai 2021         | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kazemi 2022       | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kim 2022          | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Mei 2022          | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zhou 2023         | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Hua 2024          | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Lu 2021           | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Yang 2020         | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Huang 2024        | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Jim 2024          | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Guan 2024         | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Hassaninejad 2023 | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Shandu 2023       | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Yang 2024         | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Xu 2024           | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Van Staden 2016   | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zourari 2016      | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kalenova 2017     | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Moghadam 2020     | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Halper 2003       | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Sinha 2019        | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ashoori 2020      | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Golkar 2021       | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Jamaram 2021      | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Shokateyeba 2021  | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Bazjoo 2022       | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ekrami 2024       | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Khun 2024         | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Dubey 2023        | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Qi 2024           | ⚪            | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚫  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪  | ⚪   | ⚫                                         |
| D1: A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente? (*)<br>D2: Os grupos eram semelhantes no início do estudo ou foram ajustados para fatores de confusão na análise?<br>D3: A alocação foi adequadamente cegada? (*)<br>D4: Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento?<br>D5: Os cuidadores e/ou pesquisadores não tinham conhecimento sobre qual intervenção cada animal recebeu durante o experimento?<br>D6: Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados?<br>D7: O avaliador do resultado foi cego?<br>D8: Os dados de resultados incompletos foram abordados adequadamente? (*)<br>D9: Os relatórios do estudo estão livres de relatórios de resultados seletivos? (*)<br>D10: O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés? (*) |                   |              |    |    |    |    |    |    |    |    |     | Judgement<br>● High<br>● Unclear<br>● Low |

FONTE: O autor (2025).

FIGURA 10 – A PROPORÇÃO DE ESTUDOS (%) EM RELAÇÃO AOS DOMÍNIOS DA FERRAMENTA SYRCLE.



FONTE: O autor (2025).

#### 4.3 ESTRATÉGIAS DE FORMULAÇÃO PARA MELHORAR A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS POR MEIO DA MODULAÇÃO DO MICROBIOMA DA PELE

Os microrganismos desempenham um papel crucial na cicatrização de feridas, podendo atuar tanto de forma benéfica quanto prejudicial (Habeebuddin et al., 2022). Enquanto infecções causadas por patógenos oportunistas podem prolongar a inflamação e dificultar a regeneração tecidual, a presença de uma microbiota saudável contribui significativamente para um ambiente favorável à cicatrização. A microbiota cutânea equilibrada auxilia na modulação da resposta imune, competindo com microrganismos patogênicos e promovendo a homeostase do microambiente da ferida (Żółkiewicz et al., 2020). Além disso, alguns microrganismos benéficos podem estimular a produção de fatores de crescimento, citocinas e metabólitos bioativos que aceleram a reepitelização e a formação do tecido de granulação (Żółkiewicz et al., 2020). A redução da diversidade microbiana e o aumento da presença de patógenos comprometem a produção de fatores de crescimento essenciais para a regeneração da pele, alteram a angiogênese e favorecem a formação de biofilmes microbianos, que tornam a infecção mais resistente ao tratamento. Assim, compreender a interação entre a microbiota e o processo de cicatrização é essencial para o desenvolvimento

de estratégias terapêuticas que otimizem a reparação tecidual e reduzam complicações infecciosas (Mihai et al., 2024).

Feridas crônicas, como as úlceras diabéticas e as lesões por pressão, frequentemente apresentam uma microbiota alterada (Ruffin; Brochiero, 2019). As infecções de feridas são frequentemente causadas por bactérias resistentes a antimicrobianos, incluindo patógenos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* (MRSA) e bactérias Gram-negativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. Assim como, algumas bactérias anaeróbicas, incluindo *Clostridium* spp. (Gram-positivo) e *Bacteroides* spp. (Gram-negativo) (Chiş et al., 2022; Roy et al., 2020) e ainda *Enterococcus* spp. (Chong et al., 2017), que contribuem para a inflamação persistente e o atraso na reepitelização. Além disso, fungos como *Candida* spp. (Ge; Wang, 2023) podem se tornar predominantes em feridas disbióticas, dificultando a recuperação tecidual (YAKUPU et al., 2023). Esses microrganismos podem prejudicar a cicatrização e aumentar o risco de infecções sistêmicas, tornando o manejo adequado essencial para prevenir complicações e otimizar a recuperação (Dissemond; Romanelli, 2022; Falanga et al., 2022; Frykberg; Banks, 2015; Wang; Khalil, 2018; Zielińska et al., 2023).

Uma microbiota cutânea saudável é essencial para a cicatrização eficaz de feridas. Os microrganismos comensais desempenham papéis fundamentais na regulação imunológica, auxiliam no crescimento epitelial e previnem a colonização e disseminação de patógenos oportunistas (Sanford; Gallo, 2013). Tratamentos probióticos podem melhorar a cicatrização de feridas, especialmente quando a diversidade microbiana é preservada ou apenas ligeiramente alterada. Em casos de disbiose grave ou infecção ativa, os probióticos podem atuar como estratégias de suporte para controlar o crescimento excessivo prejudicial, restaurar o equilíbrio microbiano e criar um ambiente propício para a cicatrização de feridas (Boxberger et al., 2021; Byrd; Belkaid; Segre, 2018; Gallo, 2017; Habeebuddin et al., 2022). Nessas situações, os probióticos ajudam a fortalecer as comunidades microbianas benéficas, desencadeiam a produção de citocinas anti-inflamatórias e facilitam a regeneração tecidual (Jin et al., 2024; Mei et al., 2022). O manejo eficaz dessas infecções requer vigilância microbiológica, uso racional de antimicrobianos e terapias adjuvantes para prevenir complicações e otimizar a recuperação. Tradicionalmente, a vigilância microbiológica depende de técnicas de cultura, coloração de Gram, antibiogramas e

análise da morfologia das colônias. No entanto, esses métodos são incapazes de detectar microrganismos não cultiváveis e não refletem com precisão as alterações da microbiota induzidas por probióticos. Portanto, a incorporação de ferramentas moleculares, como sequenciamento do gene 16S rRNA ou metagenômica, pode melhorar o monitoramento dessas alterações e apoiar decisões terapêuticas mais precisas (Bianconi; Aschbacher; Pagani, 2023; Janda; Abbott, 2007).

A administração cutânea de probióticos é uma alternativa promissora aos antibióticos para o tratamento de infecções cutâneas. Quando incorporados em formulações, os probióticos oferecem uma alternativa inovadora à cicatrização de feridas, reduzindo a colonização bacteriana, modulando a resposta imune e promovendo o reparo da pele. Os probióticos facilitam a cicatrização de feridas por meio de diferentes mecanismos, dependendo da presença de uma infecção. As feridas infectadas funcionam principalmente exibindo propriedades antimicrobianas, produzindo compostos como bacteriocinas, ácidos orgânicos (como os ácidos láctico e acético) (Farahani et al., 2023; Hausmann et al., 2019), peróxido de hidrogênio, ácidos graxos de cadeia curta e peptídeos bioativos. Essas substâncias impedem o crescimento de microrganismos nocivos, competem por nutrientes e locais de adesão e interrompem as formações de biofilme (Dubey et al., 2023; Gao et al., 2023; Staden et al., 2016). Além disso, regulam a produção de citocinas e influenciando o recrutamento de células inflamatórias, demonstrado que eles aumentam as citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- $\beta$ , enquanto reduzem mediadores pró-inflamatórios como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  (Dubey et al., 2021, 2023; Mei et al., 2022). Juntos, esses efeitos ajudam a controlar infecções e reduzir a inflamação excessiva, auxiliando na transição para a fase de cicatrização proliferativa. Por outro lado, em feridas não infectadas, os probióticos aumentam a proliferação de células epiteliais, estimulam a angiogênese, regulam as respostas imunológicas e aumentam a liberação de fatores de crescimento e citocinas anti-inflamatórias. Isso cria um ambiente mais favorável à regeneração do tecido. Os dois modos distintos de ação ressaltam a adaptabilidade dos probióticos como agentes terapêuticos em diversos cenários de feridas (Canchy et al., 2023; Pavlou et al., 2023; Tsai et al., 2021b; Yang et al., 2024b). Os probióticos liberam metabólitos bioativos, competem com patógenos e estimulam fatores de crescimento essenciais e citocinas envolvidas na regeneração da pele (Ben David et al., 2021; Dubey et al., 2021; Horikawa, 1986; Hua et al., 2024; Huang et al., 2024; Jin et al., 2024; Jones et al., 2012; Kazemi et al., 2022; Khodaii et

al., 2019; Kim et al., 2022; Lu et al., 2021; MADS et al., 2023; Mei et al., 2022; Ming et al., 2021; Rasheed; Luti; Alaubydi, 2020; Tsai et al., 2021b; Yang et al., 2020; Zhou et al., 2023). Sendo assim, a administração tópica avançada, como hidrogéis, filmes e adesivos de microagulhas, oferece benefícios consideráveis em comparação com pomadas e cremes convencionais para influenciar a microbiota da pele e melhorar a cicatrização de feridas (Ben David et al., 2021; Dubey et al., 2021; Horikawa, 1986; Hua et al., 2024; Huang et al., 2024; Jin et al., 2024; Jones et al., 2012; Kazemi et al., 2022; Khodaii et al., 2019; Kim et al., 2022; Lu et al., 2021; MADS et al., 2023; Mei et al., 2022; Ming et al., 2021; Rasheed; Luti; Alaubydi, 2020; Tsai et al., 2021b; Yang et al., 2020; Zhou et al., 2023).

Os hidrogéis mantêm um ambiente úmido e biocompatível que protege a viabilidade dos probióticos, estimula a epitelização e permite a liberação controlada e sustentada de substâncias bioativas (Nuutila; Eriksson, 2021; Queen et al., 2004). Devido à sua flexibilidade e permeabilidade, os filmes poliméricos oferecem proteção mecânica, promovendo a difusão gradual de agentes terapêuticos, auxiliando na colonização estável por microrganismos benéficos. Os adesivos de microagulhas permitem a administração direta de probióticos ou pós-bióticos nas camadas mais profundas da pele, contornando as barreiras superficiais e melhorando a resposta imunológica em nível tecidual. Em contraste, pomadas e cremes tradicionais normalmente criam camadas oclusivas e ricas em lipídios que podem dificultar a sobrevivência dos probióticos, restringir o fluxo de oxigênio e diminuir a eficácia da liberação controlada. Consequentemente, os sistemas de administração inovadores melhoram a estabilidade e a eficácia terapêutica dos produtos moduladores do microbioma e melhoram as condições do leito da ferida para acelerar a cicatrização e reduzir os riscos de infecção (Ben David et al., 2021; Dubey et al., 2021; Horikawa, 1986; Hua et al., 2024; Huang et al., 2024; Jin et al., 2024; Jones et al., 2012; Kazemi et al., 2022; Khodaii et al., 2019; Kim et al., 2022; Lu et al., 2021; MADS et al., 2023; Mei et al., 2022; Ming et al., 2021; Rasheed; Luti; Alaubydi, 2020; Tsai et al., 2021b; Yang et al., 2020; Zhou et al., 2023).

#### 4.4 FORMULAÇÕES DE USO CUTÂNEO CONTENDO PROBIÓTICOS

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, apresentam potencial para regular a microbiota e respostas

modulares inflamatórias, demonstraram habilidades distintas para influenciar a microbiota da pele e melhorar a cicatrização de feridas (Das et al., 2022; Regina de Souza et al., 2023). Há uma diferenciação entre as cepas probióticas e seus metabólitos no processo de cicatrização de feridas, pois cada uma pode atuar por vias específicas. Embora as espécies de *Lactobacillus* comumente produzam bacteriocinas e ácido láctico — compostos que ajudam a criar um ambiente favorável para a regeneração da pele — elas também sintetizam outros metabólitos que conferem eficácia distinta contra vários patógenos (Hardy et al., 2013; Tsiouris; Tsiouri, 2017).

*Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus reuteri* têm sido extensivamente estudados por suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e regenerativas, incluindo a estimulação da proliferação de fibroblastos e angiogênese (Ashoori et al., 2020; Dubey et al., 2023; Zhou et al., 2023), algumas cepas probióticas específicas têm se mostrado particularmente promissoras na modulação de processos de cicatrização de feridas. *Bifidobacterium bifidum* demonstrou potencial em aumentar a atividade dos fibroblastos e reduzir a carga bacteriana em modelos experimentais (Bazjoo et al., 2022). *L. reuteri*, pode influenciar a saúde da pele por meio de vias imunológicas e neuroendócrinas sistêmicas, bem como por meio de aplicações tópicas, agindo funcionalmente em vez de por meio de colonização cutânea (Khodaii et al., 2019), assim as cepas *L. reuteri* e *L. fermentum* modulam a imunidade local reduzindo os níveis de TNF- $\alpha$  e aumentando a expressão de IL-10. Tanto *L. reuteri* quanto *Lactococcus lactis* estimulam a angiogênese pela expressão de VEGF (Butler; Lundqvist; Axelsson, 2020; Hausmann et al., 2019; Jin et al., 2024; Khodaii et al., 2019; Ming et al., 2021; Mu; Tavella; Luo, 2018; Zhou et al., 2023). Além disso, *L. lactis* promove a polarização de macrófagos em direção a um fenótipo M2 anti-inflamatório, contribuindo assim para um reparo tecidual mais eficaz nos estágios finais da cicatrização de feridas, uma característica especialmente relevante no tratamento de feridas complexas, como feridas crônicas ou infectadas. Cepas como *L. plantarum*, *L. reuteri* e *B. bifidum* demonstram resiliência ao estresse oxidativo, aderem fortemente aos queratinócitos, produzem peptídeos antimicrobianos e regulam as respostas de citocinas (Hardy et al., 2013; Tsiouris; Tsiouri, 2017).

Notavelmente, as cepas da pele diferem daquelas para o trato gastrointestinal; elas são projetadas para ambientes aeróbicos e oxidativos enquanto interagem com células epidérmicas e imunológicas. Em contraste, as cepas intestinais prosperam em

nichos anaeróbicos e exercem seus efeitos principalmente por meio de interações com componentes imunológicos da mucosa, como células dendríticas e linfócitos produtores de IgA (Belkaid; Segre, 2014a; Hardy et al., 2013).

*L. plantarum* se destaca por sua atividade de sítio duplo. Pode colonizar o intestino e, embora não seja um comensal natural da pele, adere transitoriamente à pele e atua topicamente com efeitos antimicrobianos e antiinflamatórios (Brachkova et al., 2011; Cerchiara et al., 2020; Dubey et al., 2021; Kim et al., 2022; Sandhu et al., 2023). *L. reuteri*, embora colonize o trato gastrointestinal, não habita naturalmente a pele, mas pode influenciar a saúde da pele por meio de vias imunológicas e neuroendócrinas sistêmicas, bem como por meio de aplicações tópicas, agindo funcionalmente em vez de por meio de colonização verdadeira (Butler; Lundqvist; Axelsson, 2020; Khodaii et al., 2019; Mu; Tavella; Luo, 2018). Em contraste, *B. bifidum* é um colonizador intestinal estabelecido, mas não coloniza a pele. No entanto, exerce efeitos benéficos por meio de seus metabólitos pós-bióticos — como polissacarídeos extracelulares e fragmentos de parede celular, que demonstraram melhorar a hidratação da pele, reduzir a inflamação e auxiliar no reparo da barreira quando aplicados topicamente ou administrados por via oral (Bazjoo et al., 2022; Turrone et al., 2014). Os probióticos gastrointestinais ajudam a restaurar o equilíbrio do microbioma, melhoram a digestão, auxiliam na absorção de nutrientes e melhoram a regulação imunológica sistêmica. Enquanto isso, os probióticos cutâneos fortalecem a barreira epidérmica, modulam a imunidade local e podem aliviar condições como acne, dermatite atópica e inflamação relacionada a feridas (Zhu; Yu; Cheng, 2023).

Essas distinções ressaltam a necessidade de seleção específica da cepa com base no local alvo, mecanismo de ação e resultado terapêutico desejado. Essas características são críticas para restaurar a integridade da barreira da pele, controlar a colonização de patógenos e apoiar a regeneração do tecido. A administração cutânea de probióticos representa, portanto, uma alternativa promissora aos antibióticos convencionais, particularmente para o tratamento de feridas infectadas e não infectadas (Ben David et al., 2021; Dubey et al., 2021; Horikawa, 1986; Huang et al., 2024; Jin et al., 2024; Jones et al., 2012; Kazemi et al., 2022; Khodaii et al., 2019; Kim et al., 2022; MADS et al., 2023; Mei et al., 2022; Ming et al., 2021; Rasheed; Luti; Alaubdy, 2020; Tsai et al., 2021b; Yang et al., 2020; Zhou et al., 2023).

Na TABELA 3 estão apresentadas as informações extraídas dos artigos contendo o desenvolvimento de formulações contendo probióticos.

TABELA 3 – FORMAS TÓPICAS DE PROBIÓTICOS E APLICAÇÕES EM CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

| Autor/ Ano                   | Formulação                            | Cepa probiótica                 | In vitro                                                                                                                                                                                   | In vivo                                             | Principais resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Horikawa Y. (1986)           | Pomada                                | <i>Lactobacillus casei</i>      | Não encontrado                                                                                                                                                                             | Pele queimada;<br>Camundongos                       | A pomada <i>Lactobacillus casei</i> melhorou a cicatrização de ferimentos por lesão térmica, eliminou bactérias e aumentou a formação de colágeno em camundongos. Seus efeitos foram superiores aos tratamentos padrão, incluindo as pomadas Eksalb e Azunol, bem como os cremes acetato de mafenida e sulfadiazina de prata. |
| Brachkova, Ml. et.al. (2011) | Filme                                 | <i>Lactobacillus plantarum</i>  | Não encontrado                                                                                                                                                                             | Pele queimada;<br>ratos Wistar                      | Filmes incorporando <i>L. plantarum</i> em concentrações celulares de 108 UFC/mL causaram uma redução de 5-6 log10 em <i>P. aeruginosa</i> nas feridas de queimadura. Modelo. <i>L. plantarum</i> imobilizado em filmes de alginato de cálcio liofilizados permaneceu viável durante seis meses de armazenamento a 4 °C.      |
| Jones M. et.al. (2012)       | Adesivos patches (Curativos Adesivos) | <i>Lactobacillus fermentum</i>  | Atividade antibacteriana; <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus MRSA</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> | Ferida excisional; coelhos brancos da Nova Zelândia | O estudo demonstrou a eficácia e a segurança de um adesivo probiótico contendo microesferas de alginato liofilizadas com <i>Lactobacillus fermentum</i> 7230, capaz de produzir gNO, para a cicatrização de feridas isquêmicas e infectadas.                                                                                  |
| Oryan, A. et.al. (2018)      | Scaffolds                             | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Não encontrado                                                                                                                                                                             | Pele queimada; ratos Sprague-Dawley                 | O curativo biológico CH-S combinado com o microrganismo probiótico <i>S. cerevisiae</i> aumentou significativamente o conteúdo de colágeno e melhorou as propriedades biomecânicas de cicatrização de feridas do tipo queimadura em ratos.                                                                                    |
| Khan MA. et.al. (2019)       | Scaffolds                             | <i>Enterococcus mundtii</i>     | <i>S. aureus</i>                                                                                                                                                                           | Pele queimada; Camundongos BALB/c                   | Um fechamento comparativo de feridas, histopatologia e avaliação microbiana da ferida demonstraram que os bioportos aceleraram a epitelização, a deposição de colágeno e a formação de folículos capilares, inibem bactérias nocivas e proporcionam benefícios de interferência.                                              |
| Khodaili Z. et.al. (2019)    | Pomada                                | <i>Lactobacillus reuteri</i>    | Não encontrado                                                                                                                                                                             | Ferida excisional; ratos Sprague-Dawley             | A pomada probiótica é eficaz para vários aspectos da cicatrização de feridas, incluindo redução da inflamação, aumento da síntese de colágeno, diminuição da peroxidação                                                                                                                                                      |

|                                   |                          |                                                       |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                          |                                                       |                                                                                                                                           | lipídica e da atividade do MPO, aceleração da epitelização e aumento da porcentagem de contração da ferida.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rasheed, HT. et.al. (2020)</b> | Emulsão                  | <i>Lactobacillus acidophilus</i>                      | Atividade antibacteriana; <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                     | Ferida excisional; Camundongos albinos<br><br><i>In vivo</i> , a biomassa de <i>L. acidophilus</i> HT1 tratou efetivamente feridas infectadas com vários patógenos bacterianos em sete dias, superando os grupos de controle.                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Yang, L. et.al. (2020)</b>     | Hidrogel                 | <i>Lactobacillus plantarum</i>                        | Atividade antibacteriana; <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> .<br>Citotoxicidade; <i>Mouse fibroblasts</i> L929     | O hidrogel com <i>Lactobacillus plantarum</i> exibiu forte atividade antibacteriana, excelente biocompatibilidade e promoveu a proliferação de células L929. Em um modelo de defeito de pele de espessura total, ele acelerou a cicatrização de feridas ao manter a umidade, aumentar a expressão de VEGF, reduzir a inflamação, aumentar a deposição de colágeno e diminuir a cicatrização.                                                                |
| <b>Ben David N. et.al. (2021)</b> | Micropartículas em pó    | <i>Bacillus subtilis</i>                              | Atividade antibacteriana; <i>S. aureus</i> MRSA. Citotoxicidade; NIH 3T3 <i>fibroblasto</i>                                               | <i>B. subtilis</i> em micropartículas de PVA mostrou forte atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> MRSA. Em experimentos <i>in vivo</i> , tanto <i>B. subtilis</i> quanto micropartículas de PVA vazias reduziram o tempo de cicatrização, com micropartículas de <i>B. subtilis</i> sendo mais eficazes na primeira semana. Nenhuma irritação cutânea, infecção ou efeitos adversos foram observados durante o período pós-operatório de 15 dias. |
| <b>Dubey AK. et.al. (2021)</b>    | Gel                      | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>                  | Células de carcinoma pulmonar humano                                                                                                      | A aplicação tópica de Lp2621 em feridas infectadas e não infectadas promoveu rápida cicatrização ao aumentar a angiogênese, a proliferação de fibroblastos, a reepitelização e o recrutamento de polimorfonucleares (PMNLs).                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ming Z. et.al. (2021)</b>      | Microesferas de hidrogel | <i>Lactobacillus reuteri</i>                          | Atividade antibacteriana; <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , e <i>Salmonella spp.</i> Citocompatibilidade; <i>Mouse fibroblasto</i> L929 | Este hidrogel, contendo bactérias vivas, reduziu significativamente o crescimento bacteriano na pele infectada, exibiu propriedades anti-inflamatórias e promoveu efetivamente a cicatrização de feridas e a regeneração dos tecidos.                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tsai, WH. et.al. (2021)</b>    | Gel                      | <i>L. plantarum</i> GMNL-6, <i>Lactocaseibacillus</i> | Reparação de feridas na pele; Fibroblastos do prepúcio humano                                                                             | Géis contendo GMNL-6 ou GMNL-653 mortos pelo calor aplicados a feridas experimentais em caudas de camundongos promoveram a cicatrização. O ácido lipoteicoico forneceu benefícios antifibrogênicos semelhantes às bactérias mortas                                                                                                                                                                                                                          |

|                                        |                                 |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                  |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | <i>paracasei</i> GMNL-653       |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                  |                                                          | pelo calor no modelo de célula de fibroblasto Hs68 estimulada por TGF- $\beta$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Lu, Y.<br>(2021)                       | Hidrogel                        | <i>Lactococcus lactis</i>                                                                                                 | Endotelial da veia umbilical humana (HUVECs), macrófagos derivados da medula óssea, <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                 | Ferida diabética                                         | Este estudo apresenta um hidrogel termorresponsivo com <i>Lactococcus vivo</i> e heparina-poloxamer para bioengenharia do microambiente da ferida visando promover a angiogênese. O sistema aumenta a produção de VEGF, a atividade das células endoteliais e as mudanças anti-inflamatórias dos macrófagos, facilitando a cicatrização da ferida diabética enquanto minimiza os riscos de toxicidade sistêmica. |
| Kazemi A.<br><i>et.al.</i><br>(2022)   | Pomada                          | <i>Lactobacillus plantarum</i> ,<br><i>Lactobacillus casei</i>                                                            | Atividade antibacteriana; <i>P. aeruginosa</i> . Viabilidade celular; MSCs da medula óssea                                                                                       | Ferida excisional; camundongos BALB/c                    | Os metabólitos probióticos e as MSCs promovem de forma independente a cicatrização de feridas e, quando administrados juntos, apresentam um efeito sinérgico, levando a uma redução mais rápida da área da ferida.                                                                                                                                                                                               |
| Kim, JS<br><i>et.al.</i><br>(2022)     | Hidrogel, curativo para feridas | <i>Lactobacillus plantarum</i>                                                                                            | Não encontrado                                                                                                                                                                   | Ferida excisional; ratos Sprague-Dawley                  | O curativo de camada dupla à base de goma guar com <i>L. plantarum</i> demonstrou capacidade de inchaço superior, propriedades mecânicas e promoveu rápida recuperação da ferida com reepitelização completa.                                                                                                                                                                                                    |
| Mei L.<br><i>et.al.</i><br>(2022)      | Hidrogel                        | <i>Lactobacillus rhamnosus</i>                                                                                            | Atividade antibacteriana; <i>P. aeruginosa</i> . Ensaio de citotoxicidade; Fibroblastos de camundongo L929                                                                       | Cicatrização de feridas infectadas; ratos Sprague-Dawley | O hidrogel suprimiu significativamente a infecção induzida por bactérias, aumentou a formação de reepitelização e colágeno e promoveu a cicatrização de feridas, o que é comparável ao gel comercial Prontosan.                                                                                                                                                                                                  |
| Sousa MADS.<br><i>et.al.</i><br>(2023) | Gel                             | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> ,<br><i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> ,<br><i>Limosilactobacillus fermentum</i> , | Atividade antibacteriana; <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> . Infecção de ferida usando pele suína (ex vivo) | Não encontrado                                           | Cepas de lactobacilos incorporadas em géis à base de hidroxiethylcelulose (natrosol) mostraram efeitos antimicrobianos. No ensaio ex vivo usando pele suína, o gel LP-G18-A11 (5%) reduziu significativamente as cargas cutâneas de <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> após 24 h, enquanto apenas <i>P. aeruginosa</i> foi reduzida após 72 h.                                                              |

|                                        |                       |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zhou C.<br/>et.al.<br/>(2023)</b>   | Hidrogel              | <i>Lactobacillus reuteri</i>   | <p>Citotoxicidade;<br/>Fibroblastos de camundongo L929.<br/>Angiogênese.<br/>Endotélio da veia umbilical humana</p> <p>Atividade<br/>antibacteriana;<br/>Pseudomonas aeruginosa;<br/>Células L929 de fibroblastos de camundongo,<br/>Células endoteliais venosas umbilicais humanas (HUVECs)<br/>Angiogênese</p> | <p>Ferida excisional;<br/>Camundongos BALB/c</p>            | <p>Os hidrogéis Gel/L@FeTA apresentaram melhor desempenho do que o Gel/L na regulação inflamatória, angiogênese e regeneração tecidual tanto <i>in vitro</i> quanto <i>in vivo</i> na presença de antibióticos. Portanto, um novo método para projetar biomateriais baseados em probióticos para tratamento clínico de feridas é fornecido.</p>                                                                     |
| <b>Hua, C.<br/>et.al.<br/>(2024)</b>   | Microgéis             | <i>Lactobacillus fermentum</i> | <p>Células L929 de fibroblastos de camundongo,<br/>Células endoteliais venosas umbilicais humanas (HUVECs)<br/>Angiogênese</p>                                                                                                                                                                                   | <p>Ferida excisional;<br/>ratos Sprague-Dawley</p>          | <p>O sistema de microgel incorporando <i>Lactobacillus fermentum</i> e deferexamina administrado efetivamente <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente e promoveu a cicatrização de feridas. O sistema mostrou boa biocompatibilidade e hemocompatibilidade.</p>                                                                                                                                              |
| <b>Huang, B.<br/>et.al.<br/>(2024)</b> | Filmes de nanofibras  | <i>Lactobacillus paracasei</i> | <p>Atividade<br/>antibacteriana;<br/><i>Escherichia coli</i>,<br/><i>Staphylococcus aureus</i></p>                                                                                                                                                                                                               | <p>Cicatrização de feridas infectadas;<br/>ratos SD</p>     | <p>Os biofilmes de <i>L. paracasei</i> demonstram atividade antibacteriana superior contra bactérias patogênicas, incluindo <i>S. aureus</i>. Além disso, os biofilmes de <i>L. paracasei</i> desempenham um papel crucial na cicatrização de feridas. Isso é alcançado por meio de sua capacidade de ativar macrófagos M2, que são participantes-chave na resposta imune e nos processos de reparo de tecidos.</p> |
| <b>Jin, Y.<br/>et.al.<br/>(2024)</b>   | Patch de microagulhas | <i>Lactobacillus reuteri</i>   | <p>Atividade<br/>antibacteriana;<br/><i>S. aureus</i>,<br/><i>P. aeruginosa</i>,<br/><i>E. coli</i>.<br/>Células NIH-3T3,<br/>Células endoteliais venosas umbilicais humanas (HUVECs)</p>                                                                                                                        | <p>Ferida excisional;<br/>camundongos fêmeas SPF BALB/c</p> | <p>O probiótico produziu substâncias antimicrobianas metabolizando o glicerol introduzido. Em um modelo murino de feridas infectadas por <i>Staphylococcus aureus</i>, uma única administração do adesivo de microagulhas exibiu eficiência antimicrobiana e desempenho de cicatrização de feridas superiores em comparação com grupos de controle.</p>                                                             |

FONTE: O autor (2025).

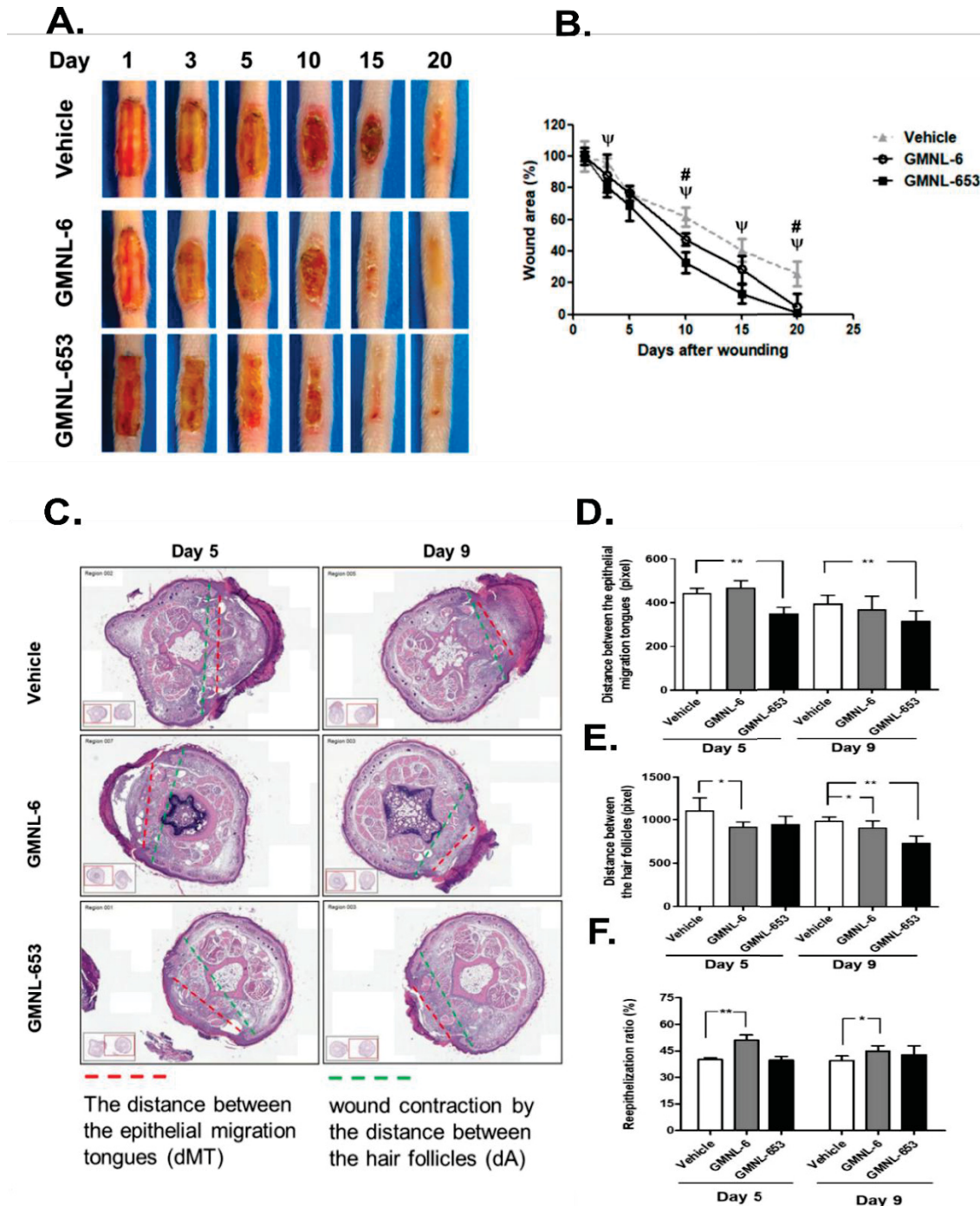
#### 4.4.1 Géis

Dos estudos incluídos nesta revisão, 44,4% (n=20) avaliaram vários tipos de géis (hidrogel, emulgel, microgel e microesferas de hidrogel). Os géis são um sistema de administração eficaz para probióticos na cicatrização de feridas devido às suas propriedades hidratantes, bioadesão e liberação controlada, criando um ambiente úmido que promove epitelização, deposição de colágeno e redução da formação de cicatrizes (Mehdi-Alamdarloo et al., 2016; Ming et al., 2021; Oryan et al., 2018). Sua natureza bioadesiva garante contato prolongado com o leito da ferida, aumentando os efeitos antimicrobianos e imunomoduladores. Além disso, os géis fornecem estabilidade e dispersão uniforme de metabólitos probióticos, como bacteriocinas, ácidos orgânicos e exopolissacarídeos, que auxiliam na inibição de patógenos e na regeneração do tecido (Lu et al., 2021; Yang et al., 2020, 2024a). Os hidrogéis, com seu alto teor de água e adaptabilidade aos formatos das feridas, aumentam ainda mais a liberação do princípio ativo e a integração com a matriz extracelular, tornando-os uma opção amplamente utilizada na cicatrização de feridas (Chen et al., 2019; Yang et al., 2024a; Zhou et al., 2023).

*L. plantarum* foi explorado, visando melhorar as propriedades antibacterianas e os resultados da cicatrização de feridas. Tsai et al. (2021) investigaram os efeitos de *L. plantarum* GMNL-6 e *L. paracasei* GMNL-653 mortos pelo calor em um modelo de ferida de espessura total da cauda em camundongos BALB/c (Tsai et al., 2021a, 2021b). As cepas probióticas foram incorporadas em uma formulação de hidrogel (Ulora Gel) em uma concentração final de  $1 \times 10^{10}$  células/g de gel, e as feridas foram tratadas uma vez ao dia por cinco dias. O tratamento acelerou o fechamento da ferida, com melhorias significativas observadas no dia 3 e no dia 15 em comparação com os controles não tratados. No dia 20, a cicatrização quase completa da ferida foi alcançada nos grupos tratados com probióticos, enquanto o grupo controle ainda apresentava feridas abertas (Tsai et al., 2021a, 2021a). A análise histológica revelou que as feridas tratadas com probióticos aumentaram a síntese de colágeno, aumentaram a reepitelização e reduziram o acúmulo de fibrose (Tsai et al., 2021a). Mecanicamente, os efeitos benéficos das cepas de *Lactobacillus* mortas pelo calor foram atribuídos à modulação da sinalização TGF- $\beta$ /Smad, que é crítica na atividade dos fibroblastos e na remodelação da matriz extracelular. Os probióticos também

inibiram a diferenciação excessiva dos miofibroblastos, prevenindo assim a formação de cicatrizes hipertróficas (Tsai et al., 2021a), como demonstrado na FIGURA 11.

FIGURA 11 - PREPARAÇÕES PROBIÓTICAS MORTAS PELO CALOR APRESENTAM EXCELENTE CAPACIDADE DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM CAMUNDONGOS



FONTE: Adaptado de (Tsai et al., 2021a), doi.org/10.3390/cells10113264 (Licença CC-BY 4.0)

LEGENDA: Preparações probióticas mortas pelo calor apresentam excelente capacidade de cicatrização de feridas em camundongos. Os tratamentos com probióticos GMNL-6 e GMNL-653 fornecem capacidade proeminente de recuperação da cicatrização de feridas na cauda. (A) As imagens selecionadas de feridas na cauda foram tiradas no dia indicado após a introdução da ferida. (B) Os

resultados quantificados das imagens de feridas na cauda. Para cada grupo,  $n = 4$ ; valores médios presentes  $\pm$  SEM; # ou  $\psi$  apresentado como  $p < 0,05$  do grupo GMNL-6 ou grupo GMNL-653 comparado ao grupo de tratamento com veículo, respectivamente. (C) Os espécimes da cauda foram gravados no dia 5 ou dia 9 após a introdução da ferida e submetidos à coloração H&E. A reepitelização da ferida ou a contração da ferida foi determinada pela distância entre as línguas de migração epitelial (dMT, linhas tracejadas vermelhas) ou pela distância entre os folículos capilares próximos ao leito da ferida (dA, linhas tracejadas verdes), respectivamente. (D, E) Os resultados quantitativos de dMT (D) ou dA (E) foram apresentados. (F) A taxa de reepitelização foi calculada como a fórmula de dMT/dA e foi apresentada como porcentagem do comprimento total da ferida. Para cada grupo,  $n = 4$ ; valores presentes média  $\pm$  SEM, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  quando comparados com o tratamento do veículo.

Entre várias cepas probióticas, *L. plantarum* LP-G18-A11 demonstrou potencial significativo na redução da carga bacteriana patogênica, melhorando a regeneração da pele e melhorando a estabilidade da formulação em géis à base de hidroxietilcelulose (natrosol) (MADS et al., 2023). O gel à base de probióticos foi testado contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*, dois principais patógenos de feridas, usando modelos de feridas *in vitro* e *ex vivo*. Os resultados demonstraram que o gel de 5% de *L. plantarum* LP-G18-A11 exibiu a maior atividade antibacteriana, mostrando uma zona de inibição de 10 mm para *S. aureus* e 17 mm para *P. aeruginosa* (MADS et al., 2023). Em um modelo de infecção de ferida *ex vivo* usando pele suína, as feridas foram contaminadas com *S. aureus* e *P. aeruginosa* antes do tratamento com o gel à base de probióticos. Após 24 horas, a carga bacteriana foi significativamente reduzida (redução de 31% para *S. aureus* e 52% para *P. aeruginosa*), com resultados comparáveis aos obtidos com o tratamento com ciprofloxacino (37% e 62%, respectivamente). No entanto, após 72 horas, a redução foi mantida apenas para *P. aeruginosa*, destacando o potencial da cepa para tratar infecções gram-negativas em feridas (MADS et al., 2023).

A estabilidade do gel *L. plantarum* LP-G18-A11 também foi avaliada sob diferentes condições de armazenamento. A formulação manteve a viabilidade bacteriana por até 90 dias a 4 °C, enquanto a 25 °C, a viabilidade declinou após 21 dias. A formulação permaneceu estável em testes de estabilidade preliminares e acelerados, sem separação de fases ou alterações significativas no pH, textura ou odor (MADS et al., 2023). Essas descobertas reforçam o potencial das formulações de cicatrização de feridas baseadas em probióticos, particularmente aquelas que incorporam *L. plantarum* LP-G18-A11, no controle de infecções e na promoção da

regeneração da pele. Estudos futuros devem se concentrar na otimização das condições de armazenamento, na avaliação dos efeitos sinérgicos com outros compostos bioativos e na condução de ensaios *in vivo* para validar a eficácia clínica (MADS et al., 2023).

A incorporação de probióticos em curativos de feridas à base de hidrogel oferece uma abordagem promissora para acelerar a recuperação, ao mesmo tempo em que fornece proteção mecânica e atividade antimicrobiana. Com o objetivo de avaliar o potencial de um hidrogel composto de polissacarídeo *Bletilla striata*-quitosana oxidado (OBSP-CS-LP) como um sistema de entrega para probióticos, um hidrogel foi formulado pela reticulação de 40% de polissacarídeo *Bletilla striata* oxidado com 1,5% de quitosana (p/v), incorporando *L. plantarum* a uma densidade de  $1,0 \times 10^{10}$  UFC/mL (Yang et al., 2020). O hidrogel criou um microambiente levemente ácido, que aumentou a proliferação de fibroblastos, o suprimento de oxigênio e a inibição bacteriana. Foi aplicado duas vezes ao dia por 14 dias em um modelo de ferida excisional em camundongos Kunming. Os hidrogéis contendo probióticos aceleraram significativamente o fechamento da ferida, com maior deposição de colágeno, aumento da angiogênese (expressão de VEGF) e redução da inflamação (níveis de IL-6, TNF- $\alpha$ ) em comparação aos grupos de controle. Além disso, ensaios antimicrobianos mostraram que o hidrogel OBSP-CS-LP inibiu efetivamente *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. coli*, reduzindo a colonização bacteriana em mais de 98%. A formulação permaneceu biocompatível, sem efeitos citotóxicos observados em culturas de fibroblastos, e não induziu toxicidade sistêmica em estudos histológicos de fígado e rim (Yang et al., 2020).

Os hidrogéis contendo *L. plantarum* também podem ser incorporados em curativos de dupla camada (DLD), demonstrando eficiência de cicatrização superior em um modelo de ferida infectada (Kim et al., 2022). O sistema DLD foi projetado com uma camada interna de hidrogel contendo *L. plantarum* e uma camada externa de hidrocolóide, que forneceu flexibilidade mecânica, bioadesão e retenção de umidade. A camada de hidrogel foi fabricada usando um método de congelamento e descongelamento para preservar a viabilidade do *L. plantarum* sensível ao calor, enquanto a camada de hidrocolóide foi produzida por meio de um método de fusão a quente, garantindo forte adesão e elasticidade. A formulação otimizada consistiu em goma guar, álcool polivinílico (PVA) e carboximetilcelulose de sódio, criando um curativo biocompatível, de alto inchaço e flexível (Kim et al., 2022).

Em um estudo de recuperação de feridas *in vivo* usando ratos Sprague-Dawley infectados por *P. aeruginosa*, o DLD carregado com *L. plantarum* acelerou significativamente o fechamento da ferida em comparação com um curativo comercial (Duoderm®) e um grupo de controle não tratado. No dia 3, as feridas tratadas com DLD exibiram uma taxa de recuperação de 67,8%, enquanto os grupos de curativo comercial e controle mostraram apenas 30,4% e 14,2% de recuperação, respectivamente. A análise histológica confirmou a reepitelização completa e a deposição de colágeno em feridas tratadas com DLD, enquanto outros grupos apresentaram inflamação persistente e regeneração incompleta do tecido. DLD forneceu um efeito antimicrobiano contra *P. aeruginosa*, atribuído à produção de bacteriocinas e ácidos orgânicos por *L. plantarum*. A camada hidrocolóide aumentou a retenção de umidade, criando um ambiente de cura favorável e facilitando a migração celular e o reparo do tecido (Kim et al., 2022).

Nesta revisão, hidrogéis injetáveis também foram identificados, possuindo propriedades como autocura e injetabilidade, que são particularmente benéficas para a cicatrização de feridas cutâneas. Essas características ajudam a minimizar a fragmentação do gel e a restaurar sua integridade no microambiente afetado, mesmo após sofrer danos mecânicos externos, garantindo assim suporte prolongado e eficaz durante todo o processo de cicatrização (Chen et al., 2019).

O potencial terapêutico de um hidrogel injetável autocura contendo *L. rhamnosus* (HPF@L.rha) para o tratamento de feridas infectadas foi investigado (Mei et al., 2022). Esta formulação de hidrogel injetável foi projetada usando hialuronato-di-hidrazida adípica (HA-ADH), Pluronic F127 terminado em aldeído (PF127-CHO) e fucoidan (FD), criando um andaime biocompatível, bioadesivo e que imita a matriz extracelular. *L. rhamnosus* foi incorporado a  $1 \times 10^7$  UFC/mL, garantindo viabilidade probiótica ideal e efeitos terapêuticos prolongados no local da ferida (Mei et al., 2022).

O hidrogel HPF@L.rha foi aplicado topicamente em feridas infectadas em ratos Sprague-Dawley, seguido de cobertura com gaze estéril para manter o curativo no lugar. Esta intervenção demonstrou fechamento de ferida significativamente mais rápido, reepitelização aprimorada e maior deposição de colágeno em comparação com grupos de controle não tratados e feridas tratadas com Prontosan (Mei et al., 2022). As propriedades de retenção de umidade e autocicatrização do hidrogel contribuíram para sua adesão prolongada à ferida, permitindo liberação probiótica contínua e ação antimicrobiana. A formulação de hidrogel de *L. rhamnosus* exibiu forte

atividade antibacteriana contra *P. aeruginosa*, reduzindo a carga bacteriana de maneira dose-dependente. As propriedades anti-inflamatórias do hidrogel probiótico foram confirmadas por uma diminuição nas citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6) e um aumento na expressão de IL-10 (Mei et al., 2022).

*L. reuteri* foi investigado por seu potencial em promover a cicatrização de feridas e combater infecções por meio de sistemas de administração baseados em hidrogel. Zhou et al. (2023) desenvolveram um sistema de hidrogel automontado de metal-fenólico que efetivamente protegeu os probióticos da interferência de antibióticos enquanto melhorava a cicatrização de feridas e a regeneração do tecido (Zhou et al., 2023). A formulação incorporou *L. reuteri* blindado com um revestimento de metal-fenólico (*L. reuteri*@FeTA), onde ácido tânico e íons férricos (Fe<sup>3+</sup>) formaram uma camada protetora supramolecular ao redor do probiótico. Este mecanismo de blindagem adsorveu e inativou os antibióticos, impedindo seu efeito bactericida nos probióticos (Zhou et al., 2023). O *L. reuteri* encapsulado foi então incorporado em uma matriz de hidrogel injetável composta de quitosana carboxilada (CCS) e ácido hialurônico oxidado (OHA), que forneceu um ambiente úmido e bioativo para a cicatrização de feridas. Este hidrogel injetável foi aplicado topicamente em feridas em camundongos BALB/c, onde a presença de gentamicina, penicilina e cefalosporina foi introduzida para avaliar a sobrevivência probiótica e a recuperação da ferida. As feridas tratadas com Gel/L@FeTA exibiram resultados de cicatrização significativamente melhorados, incluindo angiogênese aprimorada (expressão de CD31, VEGF), inflamação reduzida (menor TNF- $\alpha$ , maiores níveis de IL-10) e maior deposição de colágeno, em comparação com grupos tratados com hidrogéis convencionais ou probióticos sozinhos. A regeneração do folículo piloso e a formação de tecido de granulação foram marcadamente superiores em feridas tratadas com Gel/L@FeTA (Zhou et al., 2023).

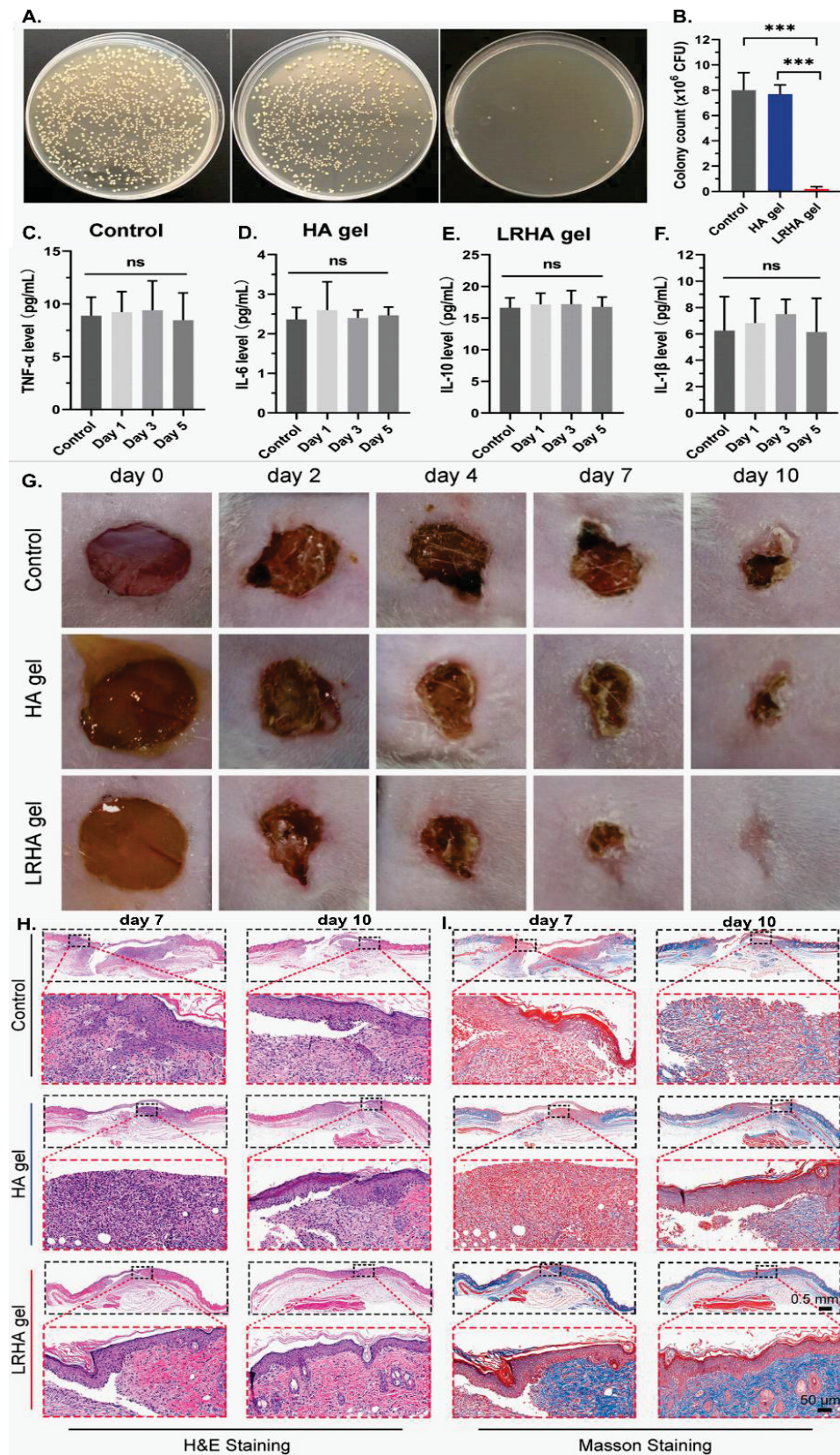
Outro estudo utilizou micropartículas de hidrogel de gelatina carregadas com *L. reuteri* (10<sup>8</sup> UFC/mL) preparadas por polimerização em emulsão de gelatina modificada com metacrilato sob irradiação de luz. Esta formulação, aplicada topicamente em camundongos BALB/c, acelerou a cicatrização de feridas infectadas por *S. aureus*, promovendo uma reepitelização mais rápida, maior deposição de colágeno e redução da inflamação em comparação aos grupos de controle. Além disso, o hidrogel foi desenvolvido como uma formulação injetável para aplicação direta em feridas infectadas, permitindo a liberação controlada de metabólitos benéficos,

incluindo ácido láctico e agentes antibacterianos produzidos por *L. reuteri*, com o objetivo de modular o microbioma da ferida (Ming et al., 2021).

No modelo de ferida cutânea com infecção por *S. aureus*, os camundongos foram divididos em três grupos: sem tratamento (grupo controle), tratamento com hidrogel HA (grupo HA) e hidrogéis HA contendo microesferas encapsulando tratamento com *L. reuteri* vivo (grupo LRHA). As feridas de camundongos tratados com LRHA exibiram fechamento acelerado da ferida no dia 2, indicando que as infecções causadas por *S. aureus* foram controladas (FIGURA 12). Além disso, o tamanho da ferida dos camundongos tratados com LRHA caiu significativamente de  $38,5 \pm 2,3$  para  $14,8 \pm 2,6$  mm<sup>2</sup>, nos quais a taxa de cicatrização da ferida atingiu 64%. No entanto, os tamanhos das feridas dos animais do grupo controle e HA ainda eram  $28,3 \pm 2,1$  e  $21,5 \pm 1,8$  mm<sup>2</sup>, respectivamente, com taxas de cicatrização de feridas de 20% e 42%, respectivamente. Após 10 dias de tratamento, as feridas tratadas com LRHA estavam completamente fechadas e cobertas com novo tecido epidérmico (Ming et al., 2021).

Para compreender melhor o processo de regeneração da ferida, exames histopatológicos foram realizados dos tecidos das feridas dos grupos controle, HA e LRHA, que foram corados com H&E nos dias 7 e 10. Nos grupos controle e HA, no dia 7, observou-se uma grande quantidade de células inflamatórias sugerindo que a inflamação severa ainda não havia sido controlada devido à ausência de atividade antibacteriana dos tratamentos. Além disso, em ambos os grupos quase não foi estimulado tecido epidérmico novo. No entanto, apenas uma pequena quantidade de neutrófilos foi observada no dia 7 em tecidos de feridas de camundongos submetidos ao tratamento com LRHA. Isso evidencia a eficácia excepcional do *L. reuteri* vivo envolvido em LRHA contra *S. aureus*. A coloração tricrômica de Masson revelou que a regeneração do colágeno aumentou progressivamente o tempo de cicatrização para os três grupos, com mais colágeno depositado nas feridas tratadas com LRHA do que nas feridas tratadas nos outros dois grupos (Ming et al., 2021), FIGURA 12.

FIGURA 12 - ESTUDO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS INFECTADAS TRATADAS COM HIDROGEIS



FONTE: Adaptado de (Ming et al., 2021), doi.org/10.1002/advs.202102545 (Licença CC-BY 4.0)

LEGENDA: A) Avaliação da atividade antibacteriana e biocompatibilidade *in vivo*. Fotos representativas de colônias de *S. aureus* em placas de caldo de ágar separadas de feridas infectadas com diferentes tratamentos. B)

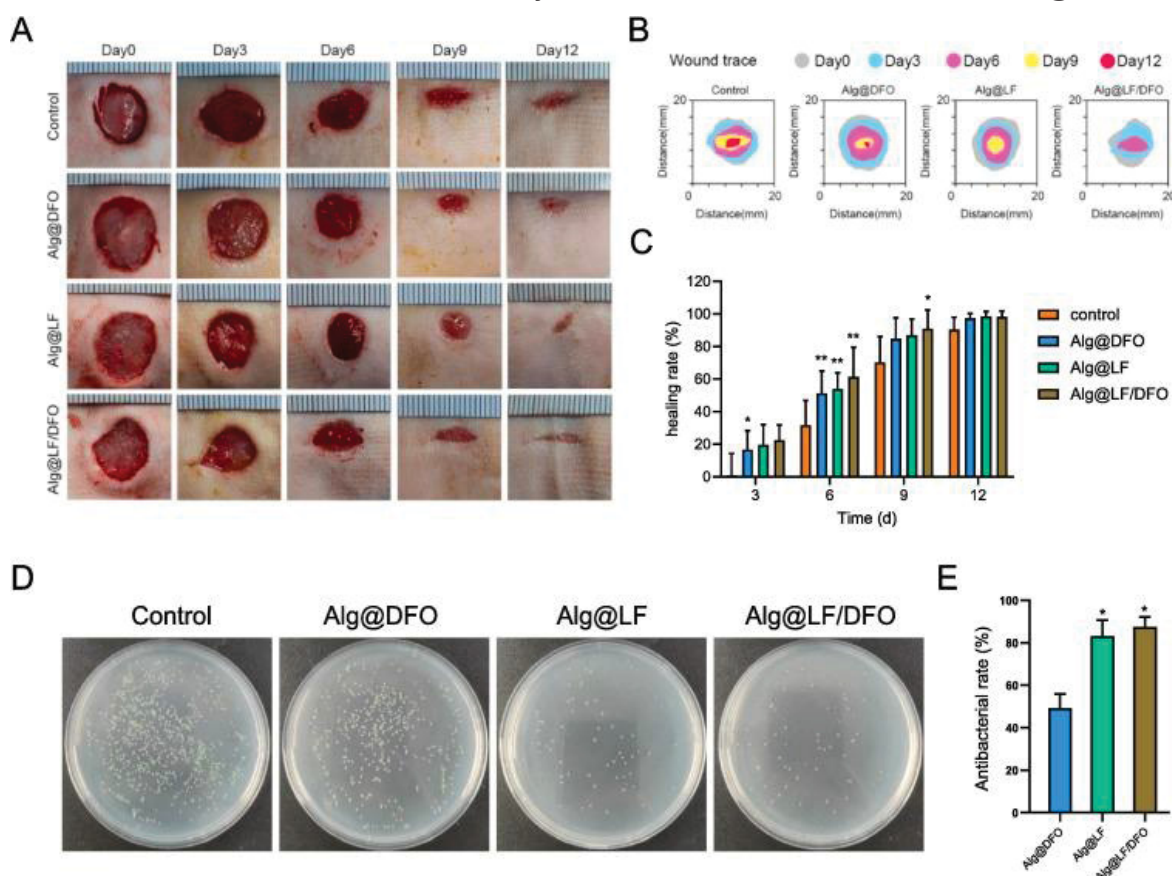
Contagem de colônias de *S. aureus* de diferentes grupos. C–F) Concentrações de TNF-  $\alpha$  (C), IL-6 (D), IL-10 (E) e IL-1 $\beta$  (F) em hidrogéis controle e implantados contendo *L. reuteri* vivo. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  e \*\*\*  $p < 0,001$ . G) Estudos de cicatrização de feridas infectadas *in vivo*. Imagens representativas de tecidos de feridas de diferentes grupos nos dias 0, 2, 4, 7 e 10. H) Perfis histopatológicos da ferida para diferentes grupos. Fatias de tecido coradas com Hemotoxilina e Eosina (H&E) de diferentes grupos nos dias 7 e 10. I) Fatias de tecido da ferida coradas com tricrômico de Masson para diferentes grupos nos dias 7 e 10.

O potencial terapêutico de um hidrogel multifuncional contendo *L. lactis* para tratar feridas diabéticas também foi identificado. A formulação de hidrogel projetada usando um hidrogel termorresponsivo de heparina-poloxâmero (HP) forneceu um arcabouço bioativo para dar suporte à viabilidade e função probiótica. *L. lactis* incorporado ao hidrogel permitiu a retenção bacteriana controlada e produção sustentada do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que desempenhou um papel fundamental na estimulação da angiogênese e no aumento do reparo de feridas (Lu et al., 2021). Quando aplicado topicamente em feridas de camundongos diabéticos, seguido de cobertura de curativos estéreis, o hidrogel contendo *L. lactis* melhorou significativamente o fechamento da ferida, aumentou a neovascularização e reduziu a inflamação, em comparação com grupos de controle não tratados e curativos de feridas padrão. As propriedades de retenção de umidade do hidrogel contribuíram para a atividade probiótica prolongada, garantindo liberação contínua de VEGF e modulação imunológica. Além disso, *L. lactis* influenciou a polarização dos macrófagos, mudando-os de um fenótipo pró-inflamatório para um anti-inflamatório, promovendo uma resposta imunológica equilibrada e regeneração tecidual (Lu et al., 2021).

Microgéis multicompartimentados contendo *L. fermentum* e deferoxamina (DFO) foram investigados para o tratamento de feridas infectadas por *P. aeruginosa* multirresistentes (MPA). DFO é um quelante de ferro comumente usados em doenças relacionadas à sobrecarga de ferro. Na cicatrização de feridas, atua como um agente antioxidante, anti-inflamatório e angiogênico, promovendo o reparo e a regeneração dos tecidos (Hua et al., 2024). A formulação de microgel desenvolvida pela tecnologia de eletrospray e microfluídica tem um sistema de hidrogel de compartimento duplo em que *L. fermentum* e DFO foram encapsulados separadamente em microgéis à base de alginato de cálcio. Essa estrutura tem a capacidade de proteger os probióticos de antibióticos, garantindo sua viabilidade, ao mesmo tempo em que fornece uma liberação controlada de DFO para aumentar a angiogênese e a cicatrização de feridas

(Hua et al., 2024). Após a aplicação tópica de microgel contendo probióticos em feridas infectadas com MPA, seguido de cobertura com gaze estéril, foi observada uma redução significativa na infecção bacteriana (87,44% de inibição de MPA), angiogênese melhorada (aumento de 29,32% na vascularização) e cicatrização acelerada de feridas, em comparação aos grupos não tratados e tratados com antibióticos, como apresentado na FIGURA 13. As propriedades de retenção de umidade e bioadesivas do microgel contribuíram para a viabilidade prolongada dos probióticos e atividade antimicrobiana no local da ferida. A formulação de microgel de *L. fermentum* exibiu fortes propriedades antibacterianas e antibiofilme, e reduziu consideravelmente o pH no local (Hua et al., 2024).

FIGURA 13 - ESTUDO DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS COM MICROGEIS ALG@LF/DFO



FONTE: Adaptado de (Hua et al., 2024), doi.org/10.1016/j.cej.2023.148432

(Reproduzido com permissão. Número da licença: 5983810638533)

LEGENDA: A) Fotografias de feridas tratadas com gaze, microgéis Alg@DFO, microgéis Alg@LF e microgéis Alg@LF/DFO nos dias 0, 3, 6, 9 e 12. B) Traços de fechamento do leito da ferida durante 12 dias para todos os grupos. C) Taxa de cicatrização de feridas de diferentes grupos durante o tratamento (n = 4). D) Fotografias de colônias de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) em placas de ágar do homogeneizado da ferida infectada. E) Taxas antibacterianas *in vivo* de microgéis contra PA (n = 3).

Emulgéis são sistemas de administração tópica de medicamentos que combinam as propriedades de emulsões e géis, oferecendo maior espalhabilidade, liberação prolongada do medicamento e melhor biodisponibilidade. Essas formulações são benéficas para a cicatrização de feridas, pois mantêm a umidade e garantem a liberação sustentada do medicamento (Rasheed; Luti; Alaubydi, 2020). O estudo *in vivo* de Rasheed et al. (2020) avaliou o potencial terapêutico de um emulgel contendo *L. acidophilus* HT1 em um modelo de cicatrização de feridas infectadas usando coelhos brancos. Os coelhos foram infectados com *P. aeruginosa*, *S. aureus* ou *Klebsiella spp.* Após o tratamento aplicado duas vezes ao dia por sete dias, os grupos tratados com probióticos apresentaram fechamento mais rápido da ferida, aumento da deposição de colágeno e inibição bacteriana significativa. A liberação sustentada de bacteriocinas (320 UA/mL) de *L. acidophilus* HT1 garantiu atividade antimicrobiana prolongada (Rasheed; Luti; Alaubydi, 2020).

#### 4.4.2 Pomadas

Nos estudos incluídos com pomadas (13,3%,  $n = 6$ ), são formulações eficazes para cicatrização de feridas devido às suas propriedades hidratantes e barreira protetora contra infecções ou fatores externos. Sua base oleosa permite a liberação gradual de compostos bioativos, como antimicrobianos e agentes anti-inflamatórios, promovendo a regeneração celular e o controle da inflamação. Além disso, a pomada é fácil de aplicar, confortável e fornece um ambiente favorável para a cicatrização, tornando-a especialmente útil para feridas superficiais e moderadamente profundas (Elvebakken et al., 2023; Kasatkin; Smirnova; Babaskin, 2021; Khodaii et al., 2019).

Pomadas probióticas, particularmente aquelas contendo espécies de *Lactobacillus spp.*, demonstraram acelerar a cicatrização de feridas e reduzir a colonização de patógenos em vários modelos experimentais (Elvebakken et al., 2023; Horikawa, 1986; Khodaii et al., 2019). Os efeitos benéficos das pomadas probióticas são atribuídos a vários mecanismos que contribuem para a cicatrização de feridas e o controle de infecções. Essas formulações promovem a produção de substâncias antimicrobianas, como bacteriocinas e ácidos orgânicos, que inibem efetivamente o crescimento de patógenos oportunistas. Além disso, pomadas probióticas desempenham um papel crucial na modulação da resposta inflamatória, pois ajudam a reduzir citocinas pró-inflamatórias enquanto aumentam simultaneamente os fatores

de crescimento que são essenciais para o reparo e regeneração do tecido. Outro benefício importante é a estimulação da deposição de colágeno, que melhora a organização da matriz extracelular e acelera a reepitelização, levando, em última análise, a uma cicatrização de feridas mais rápida e eficaz (Horikawa, 1986; Kazemi et al., 2022; Khodaii et al., 2019; Moghadam et al., 2020).

Horikawa *et.al.* (1986) investigaram os efeitos de uma pomada contendo *L. casei*, composta de Solbase e *L. casei* inativada pelo calor, na cicatrização térmica de feridas e na eliminação bacteriana em camundongos. O estudo revelou que a pomada acelerou a cicatrização em queimaduras não infectadas e infectadas por *P. aeruginosa*, bem como em feridas infectadas com uma mistura de *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa* (Horikawa, 1986). A formação de fibras de colágeno no tecido subcutâneo tratado com *L. casei* foi mais pronunciada do que no grupo tratado apenas com a base da pomada (Solbase). Comparado aos tratamentos convencionais, como pomadas Eksalb e Azunol, acetato de mafenida e cremes de sulfadiazina de prata (Geben), a pomada de *L. casei* demonstrou eficácia superior ou equivalente na eliminação bacteriana e na melhora da cicatrização de feridas. Esses efeitos foram ainda mais potencializados pela adição de gentamicina ou ofloxacina (Horikawa, 1986).

Estudos recentes reforçam os benefícios das pomadas probióticas na redução da inflamação e na aceleração do fechamento de feridas. Khodaii *et al.* (2019) demonstraram que uma pomada (Uecerin) à base de *L. reuteri* reduziu significativamente a atividade da enzima mieloperoxidase (MPO), um marcador inflamatório, ao mesmo tempo em que aumentou a deposição de colágeno e a reepitelização da ferida. A taxa de contração da ferida foi significativamente maior nos grupos tratados com probióticos em comparação aos controles (Khodaii et al., 2019). Além disso, Kazemi *et al.* (2022) relataram que os metabólitos de *L. plantarum* e *L. casei* melhoraram efetivamente a viabilidade celular e a cicatrização de feridas, particularmente quando combinados com células-tronco mesenquimais (MSCs). O estudo mostrou que a aplicação tópica desses metabólitos acelerou significativamente o fechamento da ferida em um modelo murino infectado com *P. aeruginosa* (Kazemi et al., 2022). A eficácia das pomadas probióticas também foi comparada com antibióticos tópicos convencionais. Moghadam *et al.* (2020) analisaram o uso de uma pomada à base de *L. plantarum* no tratamento de feridas infectadas por *P. aeruginosa* em ratos. Os resultados mostraram que os grupos tratados com probióticos tiveram

feridas menores e melhor reparação tecidual em comparação com aqueles tratados com imipenem. A inflamação também foi menor nos grupos tratados com probióticos em comparação com os grupos controle e tratado com antibióticos (Moghadam et al., 2020). Embora os estudos não tenham comparado diretamente diferentes tipos de bases (por exemplo, oleosas vs. solúveis em água), a escolha do veículo pode influenciar a liberação e a eficácia dos probióticos. Bases oleosas, como Solbase, podem oferecer liberação mais lenta de compostos ativos, enquanto bases solúveis em água podem facilitar uma liberação mais rápida. Portanto, a seleção do veículo deve levar em consideração as características de liberação desejadas e a estabilidade dos probióticos na formulação (Karimi et al., 2023; Xu et al., 2015).

#### 4.4.3 Micropartículas

Formulações de pó seco para feridas consistem em micropartículas ou nanopartículas projetadas para aderir ao tecido lesionado, criando um ambiente propício à cicatrização (Hassaninejad Farahani et al., 2023). Esses sistemas oferecem vantagens como facilidade de aplicação, absorção de exsudato, proteção bacteriana e liberação controlada de compostos bioativos. Em contraste com cremes ou géis, formulações em pó não requerem veículos líquidos, minimizando a contaminação microbiana e melhorando a estabilidade dos ingredientes ativos (Jones et al., 2010, 2012).

Ben David *et al.* (2021) desenvolveram uma formulação de micropartículas de álcool polivinílico (PVA) contendo *B. subtilis*, um microrganismo capaz de secretar compostos antimicrobianos e promover a regeneração do tecido. Essas micropartículas, produzidas por secagem por pulverização, tinham um diâmetro médio de 4,5 µm e foram projetadas para aderir ao tecido lesionado sem causar irritação ou efeitos adversos. Essa formulação de pó seco foi aplicada diretamente em feridas abertas em camundongos C57BL, onde permaneceu até a dissolução completa, criando um ambiente úmido que apoiou a cicatrização e permitiu a liberação sustentada de moléculas antimicrobianas de *B. subtilis*. Feridas tratadas apresentaram fechamento acelerado em comparação ao grupo controle (sem tratamento), levando à regeneração completa do tecido em 12 dias (Ben David et al., 2021). Em experimentos *in vitro*, a formulação em pó seco exibiu alta eficácia antimicrobiana contra *S. aureus* e MRSA, atribuída à liberação controlada de

surfactina e fengicina, que atuam como agentes antimicrobianos. Essas descobertas sugerem que encapsular bactérias probióticas em sistemas poliméricos pode ser uma estratégia promissora para tratar feridas complexas e resistentes a antibióticos (Ben David et al., 2021).

Microesferas são um tipo de micropartícula polimérica projetadas para encapsulamento, proteção e liberação controlada de agentes bioativos. Esses sistemas de liberação podem ser adaptados para cinética de degradação precisa, propriedades de difusão e responsividade ambiental, garantindo eficácia terapêutica otimizada. No estudo de Jones *et al.* (2012), microesferas reticuladas à base de alginato foram produzidas por meio de gelificação iônica com  $\text{CaCl}_2$ , seguida de liofilização, encapsulando *L. fermentum* NCIMB 7230, uma cepa probiótica que gera óxido nítrico gasoso (gNO) por meio da conversão metabólica de glicose e sais de nitrito. Essas microesferas liofilizadas, combinadas com uma solução contendo 10% (p/v) de glicose, 0,85% (p/v) de NaCl e 30 mM de nitrito de sódio, foram incorporadas em adesivos permeáveis a gás (Tegaderm™), permitindo a liberação de NO sob demanda (Jones et al., 2012).

Em um modelo de coelho branco de feridas isquêmicas e infectadas, foi demonstrado que os adesivos produtores de NO melhoraram o fechamento da ferida, aumentaram a angiogênese e melhoraram a deposição de colágeno. Este sistema de liberação de NO impulsionado por probióticos forneceu atividade antimicrobiana contra *S. aureus*. Essas descobertas destacam o papel duplo das microesferas como biorreatores para liberação de NO e transportadores estruturais para entrega probiótica controlada, oferecendo uma alternativa promissora para aplicações antimicrobianas e de cicatrização de feridas (Jones et al., 2012).

#### 4.4.4 Filmes

Filmes poliméricos (15,6%, n=7) são tipicamente materiais finos, flexíveis e biocompatíveis feitos de polímeros naturais ou sintéticos (Satchanska; Davidova; Petrov, 2024). Essas características tornam os filmes poliméricos ideais para o tratamento de feridas, pois oferecem liberação controlada de ingredientes bioativos, retenção de umidade e proteção microbiana. Filmes poliméricos surgiram como materiais versáteis para curativos de feridas, oferecendo liberação bioativa controlada, atividade antimicrobiana e suporte mecânico. A integração de probióticos em matrizes

poliméricas biodegradáveis melhora o controle de infecções, a regeneração de feridas e a modulação imunológica, fornecendo uma alternativa promissora aos tratamentos tradicionais baseados em antibióticos (Brachkova et al., 2011; Brachkova; Duarte; Pinto, 2012). Nesse contexto, filmes baseados em alginato de cálcio com *L. plantarum* demonstraram propriedades antimicrobianas eficazes contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*, com alta viabilidade probiótica sustentada por até seis meses a 4 °C (Brachkova et al., 2011). Da mesma forma, filmes de nanofibras eletrofiadas coaxiais compostos de policaprolactona (PCL) e fibroína de seda apoiaram a formação de biofilmes de *L. paracasei*, permitindo colonização probiótica contínua e ação antibacteriana prolongada (Sandhu et al., 2023).

As propriedades físico-químicas e mecânicas desses filmes desempenham um papel crucial em seu desempenho terapêutico. Os filmes de alginato exibem alta retenção de umidade e rápida biodegradabilidade, tornando-os adequados para aplicações de curto prazo que exigem liberação bioativa rápida. Em contraste, os filmes de nanofibras à base de PCL oferecem tempos de degradação prolongados, permitindo proteção de feridas de longo prazo e integridade estrutural. A flexibilidade e a resistência à tração desses filmes aumentam ainda mais a adaptabilidade da ferida, garantindo interação ideal com a pele e entrega bioativa eficiente (Sandhu et al., 2023).

Estudos em modelos de feridas animais demonstraram os benefícios terapêuticos dos filmes carregados com probióticos, destacando sua eficácia no controle de infecções e na cicatrização de feridas. Em um modelo de ferida usando ratos Wistar, os filmes de alginato carregados com *L. plantarum* reduziram significativamente a carga bacteriana, aceleraram o fechamento da ferida e melhoraram a regeneração epitelial, conforme confirmado pela análise histológica mostrando aumento da deposição de colágeno e redução da inflamação (Brachkova et al., 2011; Brachkova; Duarte; Pinto, 2012). Da mesma forma, em um modelo de ferida infectada murina (camundongos BALB/c), filmes de PCL-fibroína de seda eletrofiados promoveram angiogênese (expressão de CD31), remodelação de tecido e modulação imunológica pela diminuição de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ ). Os filmes baseados em PCL superaram o curativo comercial de nanoprata para queimaduras e escaldaduras (Anson®) em termos de eficácia de cicatrização de feridas, atividade antimicrobiana e regeneração de tecido (Huang et al., 2024).

#### 4.4.5 Scaffolds

A regeneração e a cicatrização de tecidos em pele queimada são um grande desafio. Os *scaffolds* incluídos nesta revisão (4,4%, n=2), são uma excelente alternativa para pele queimada devido à sua estrutura de suporte para regeneração de tecidos, que fornece um microambiente adequado para a sobrevivência probiótica e permite seu uso eficaz para aplicação dérmica (Khan et al., 2019). Os *scaffolds* nanocompostos combinados com probióticos estão surgindo como uma estratégia inovadora para controle de infecções e regeneração de tecidos em feridas de pele, particularmente queimaduras.

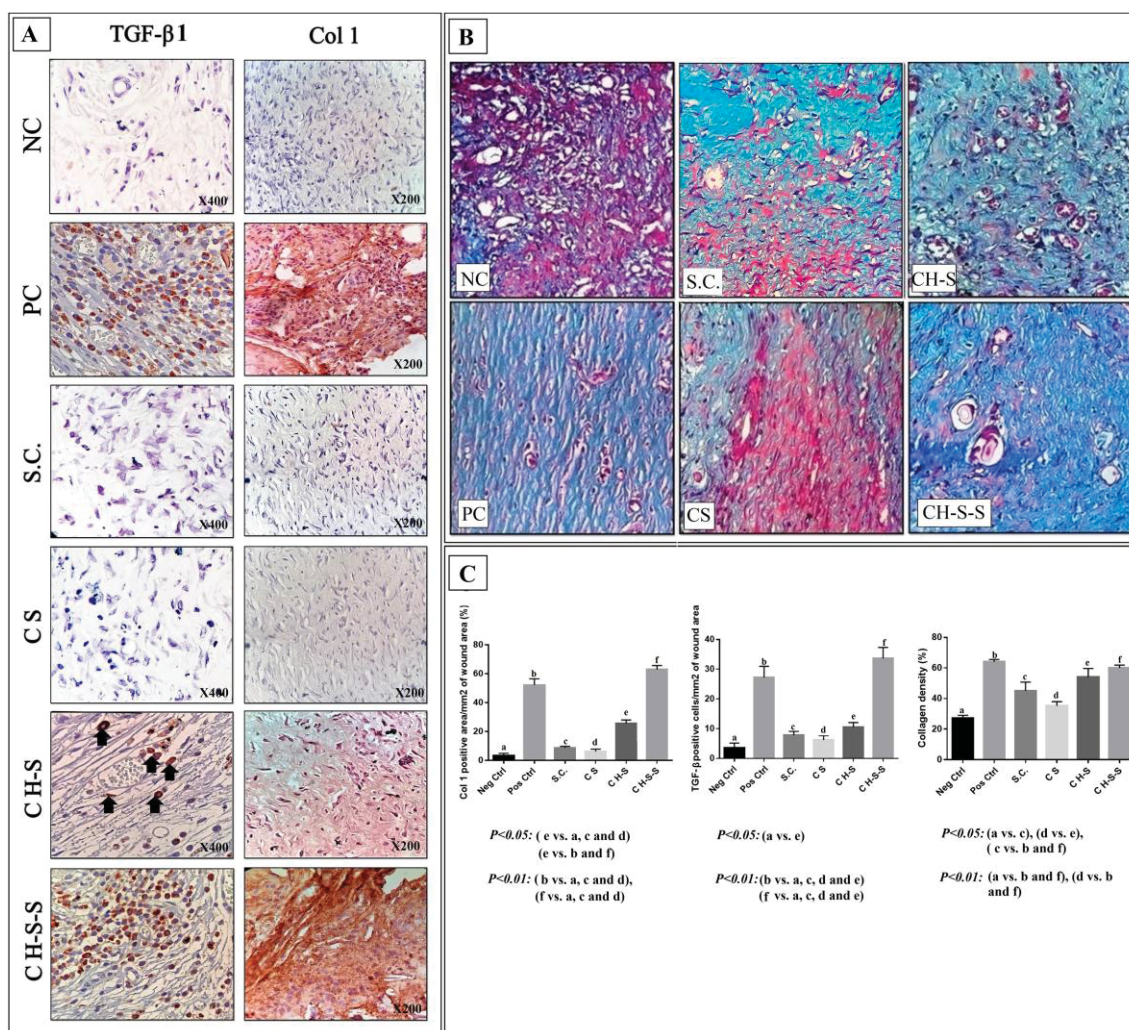
Khan et al. (2019) desenvolveram *bioscaffolds* pela técnica de eletrofiação usando PVA, poli(vinilpirrolidona) (PVP) e glicerol, incorporando a bactéria probiótica *E. mundtii* QAUEM2808. Essa abordagem permitiu o encapsulamento probiótico eficiente em fibras nanoestruturadas (~318 nm), garantindo sua viabilidade por até quatro semanas e promovendo degradação controlada em fluido de ferida simulado, facilitando a liberação sustentada do microrganismo. Esses *bioscaffolds* exibiram atividade antimicrobiana contra patógenos como *S. aureus* e *P. aeruginosa*, além de acelerar significativamente a cicatrização de queimaduras em camundongos BALB/c ao estimular a epitelização, a deposição de colágeno e a formação de folículos capilares. Essas descobertas sugerem que a funcionalização de *scaffolds* com probióticos pode representar uma nova abordagem para o tratamento de feridas, combinando os benefícios da bioengenharia de tecidos com a modulação do microbioma (Khan et al., 2019).

Abordagem inovadora combina *scaffolds* de colágeno incorporados em um hidrogel para a aplicação tópica de probióticos em novos métodos de curativos, visando proteger feridas de queimaduras de infecções e acelerar o processo de cicatrização (Oryan et al., 2018). A aplicação tópica de um hidrogel/scaffold de colágeno contendo *S. cerevisiae* ( $10^7$  UFC/mL) em curativo de gaze de algodão estéril aumentou significativamente o conteúdo de colágeno, promovendo a cicatrização de feridas cutâneas por queimaduras em comparação com feridas não tratadas em ratos Sprague-Dawley. Após 22 dias de tratamento, foi observada a degradação do hidrogel-scaffold de colágeno, sem evidência de reação imunológica e sem sinais de infecção nos animais tratados. A presença do hidrogel de colágeno na formulação foi

essencial, pois forneceu a umidade necessária para ativar *S. cerevisiae*, otimizando seu efeito terapêutico (Oryan et al., 2018).

O hidrogel carregado com um *scaffold* de colágeno *S. cerevisiae* demonstrou aumento do conteúdo de colágeno, propriedades biomecânicas melhoradas, epitelização acelerada e inibição microbiana. Os resultados da imuno-histoquímica, FIGURA 14A, mostraram que o nível de expressão da proteína colágeno tipo I (Coll) foi aumentado nos grupos tratados com SSD (controle positivo) e CH-SS, de modo que as lesões nesses grupos tiveram a maior imunocoloração para esse marcador, indicando que a taxa de maturação da área da ferida foi maior nesses grupos em comparação aos outros grupos ( $p < 0,05$ ) (Oryan et al., 2018). Os ratos foram eutanasiados 12 e 22 dias após a lesão (DPI). Além disso, as lesões tratadas com CH-S exibiram uma expressão mais elevada de Coll em relação aos grupos SC, CS e controle negativo em 22 DPI ( $p < 0,05$ ). Os defeitos que não foram recebidos foram tratados com um nível mínimo de Coll de 22 DPI. TGF- $\beta$ 1, uma citocina crucial na recuperação de lesões, foi mais intensa nos grupos submetidos a SSD e CH-SS em comparação com outros grupos em 12 DPI ( $p < 0,05$ ). O tratamento com CH-S também mostrou uma expressão celular mais elevada do marcador TGF- $\beta$ 1 em relação ao controle negativo ( $p < 0,05$ ). A determinação computadorizada (Image-Pro Plus) da densidade de colágeno mostrou um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) nas feridas tratadas com CH-SS, SSD, CH-S e SC que receberam coloração com MT, em contraste com as do CS e controle negativo a 22 DPI, na FIGURA 14B. Ademais, a densidade de colágeno foi consideravelmente superior nos grupos que receberam SSD e CH-SS em comparação com as feridas que receberam SC ( $P < 0,05$ ) (Oryan et al., 2018).

FIGURA 14 - ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA (IHQ) E TRICRÔMICO DE MASSON (MT)



FONTE: (Oryan et al., 2018), doi.org/10.1016/j.burns.2018.05.016

(Reproduzido com permissão. Número da licença: 5996100363834)

LEGENDA: (A) Análise imuno-histoquímica de feridas em cicatrização em diferentes grupos de tratamento, conforme setas indicam exemplos de células imunocoradas com TGFβ1 (cor marrom). (B) Coloração MT das feridas em cicatrização em diferentes grupos de tratamento (densidade de colágeno). (C) gráficos de conteúdo imuno-histoquímico e de colágeno e análise estatística relacionada. Pos Ctrl: controle positivo, Neg ctrl: controle negativo, SC: *Saccharomyces cerevisiae*, CS: estrutura de colágeno, CH: hidrogel de colágeno, CH-S: estrutura de hidrogel de colágeno, CH-SS: estrutura de hidrogel de colágeno + *S. cerevisiae*.

#### 4.4.6 Outras formulações

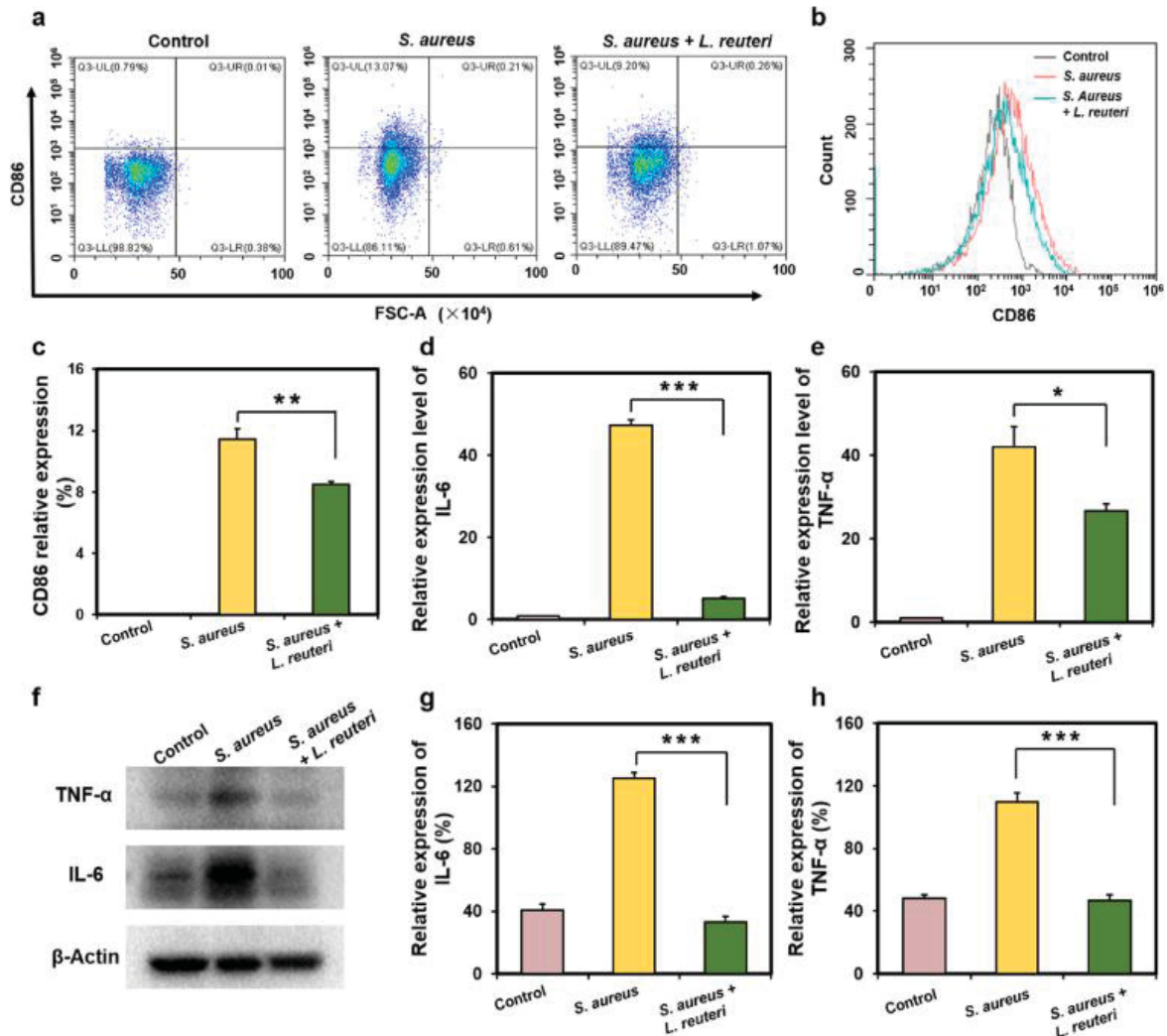
O desenvolvimento de adesivos de microagulhas (MN) como dispositivos biomédicos para administração transdérmica de agentes bioativos oferece uma estratégia promissora para o tratamento de feridas. Uma abordagem recente integra

formulações poliméricas com terapia baseada em probióticos, permitindo liberação controlada de bioativos, mantendo a biodegradabilidade e a biocompatibilidade (Jin et al., 2024).

Um adesivo de MN carregado com probióticos, produzido usando álcool PVA e sacarose, foi projetado para encapsular *L. reuteri*, uma cepa probiótica com propriedades antimicrobianas. Os adesivos de MN foram fabricados por meio de moldagem e secagem assistida a vácuo, garantindo resistência mecânica para penetração na pele, ao mesmo tempo em que permite rápida dissolução na aplicação. *L. reuteri* gera reuterina, fornecendo atividade antimicrobiana de amplo espectro contra *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa* (Jin et al., 2024).

O adesivo de microagulha de glicerol a 5% exibiu efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios ao inibir o crescimento de *S. aureus* e reduzir a secreção de toxinas. Ele diminuiu a expressão de CD86 em células RAW 264.7 e diminuiu significativamente os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$ , destacando seu potencial terapêutico para tratamento de feridas infectadas. A reuterina produzida causou mudanças morfológicas significativas em bactérias patogênicas *in vitro*. A concentração inibitória mínima (MIC) da reuterina contra *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa* foi de  $29,33 \pm 1,69$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $20,00 \pm 2,45$   $\mu\text{g/ml}$  e  $30,00 \pm 1,63$   $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente (Jin et al., 2024). O efeito anti-inflamatório do adesivo MN vivo baseado em probióticos também foi investigado *in vitro* FIGURA 15, as células RAW 264.7 foram incubadas com o sobrenadante do meio líquido que tinha cultivado *S. aureus* ou a mistura de adesivo MN carregado com *S. aureus* e *L. reuteri* por 24 h. Subsequentemente, a expressão de CD86, que é geralmente usada como indicador de macrófagos M1, foi medida por citometria de fluxo após outras 24 h. A expressão de CD86 foi significativamente regulada negativamente nas células RAW 264.7 (mudando de  $11,41 \pm 0,69\%$  para  $8,50 \pm 0,18\%$ ,  $p < 0,01$ ), o que provavelmente foi atribuído à inibição do crescimento das bactérias nocivas e à diminuição da toxina secretada indicando um bom efeito anti-inflamatório do adesivo MN à base de probióticos (Jin et al., 2024).

O efeito anti-inflamatório do adesivo MN GL 5% também foi validado pelos resultados da reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qPCR) e *western blotting*, que determinaram que o uso do adesivo MN poderia reduzir significativamente o nível de expressão de IL-6 e TNF- $\alpha$  em células RAW 264.7 (Jin et al., 2024).

FIGURA 15 - PROPRIEDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO PATCH GL MNS *IN VITRO*

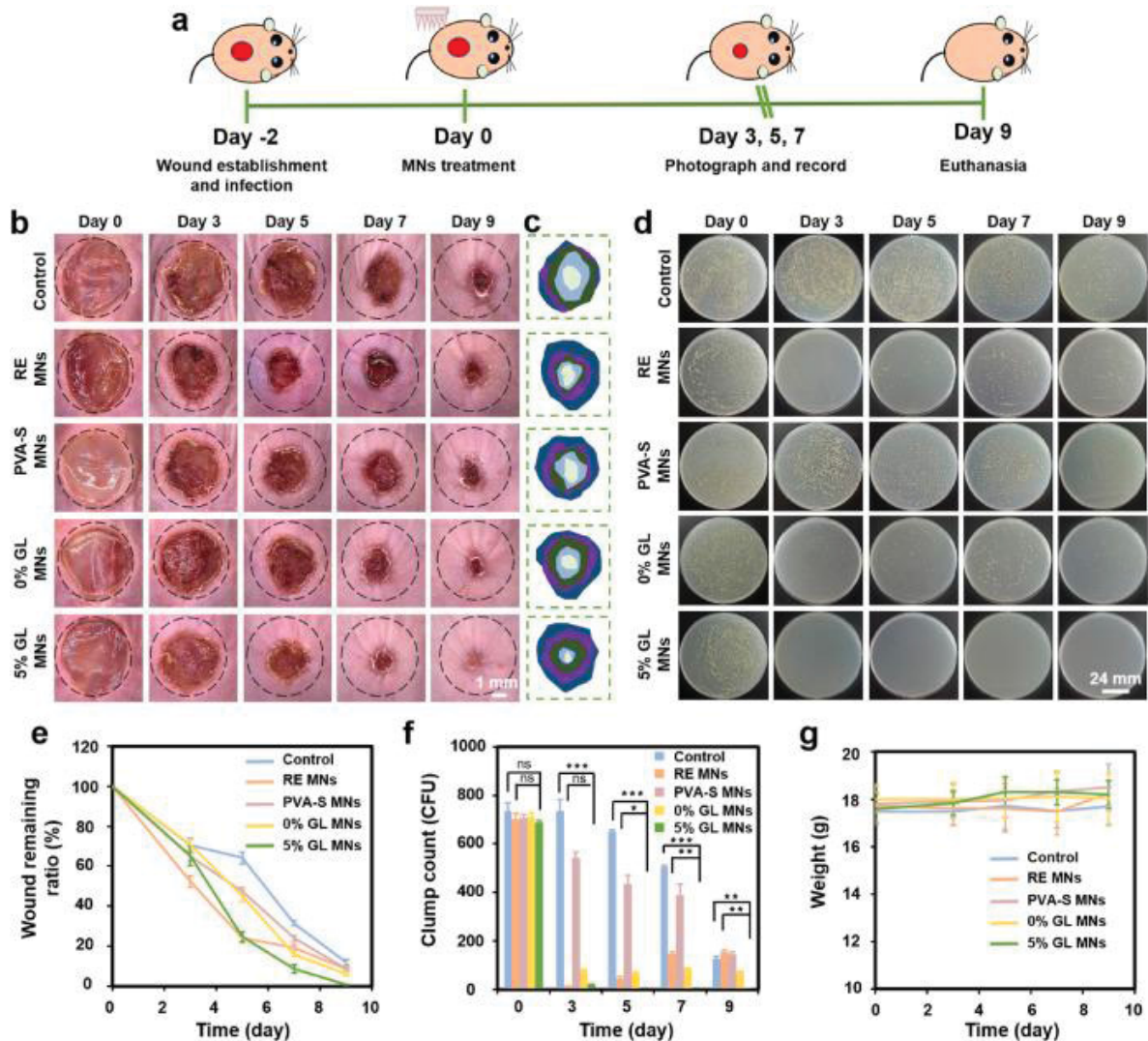
FONTE: (Jin et al., 2024), doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.05.008 (Licença CC BY-NC-ND 4.0)

LEGENDA: (a) Intensidade de fluorescência intracelular de CD86 de RAW 264.7 com diferentes grupos analisados por citometria de fluxo. (b) Histograma de citometria de fluxo de diferentes grupos. (c) Expressão relativa de CD86 de diferentes grupos. (d–e) Níveis de expressão de IL-6 e TNF-α nas células RAW 264.7 determinados por qPCR em tempo real após diferentes tratamentos. (f–h) Níveis de expressão de IL-6 e TNF-α nas células RAW 264.7 determinados por western blotting após diferentes tratamentos. Cada ponto representa média ± DP (n = 3), \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$  e \*\*\*  $P < 0,001$ .

Em um modelo *in vivo* de camundongo de feridas infectadas por *S. aureus*, uma única administração do adesivo de MN exibiu eficiência antimicrobiana e desempenho de cicatrização de feridas superiores em comparação com os grupos de controle, indicando grande potencial para acelerar o fechamento de feridas infectadas, FIGURA 16. O tamanho da ferida foi de apenas  $0,69\% \pm 0,12\%$  no dia 9, em comparação com  $11,83\% \pm 1,38\%$ ,  $8,51\% \pm 1,27\%$ ,  $8,70\% \pm 0,14\%$  e  $5,82\% \pm 0,82\%$

nos outros grupos, respectivamente, indicando que as infecções causadas por *S. aureus* foram bem controladas no grupo de 5% de GL MNs (Jin et al., 2024).

FIGURA 16 - EFEITO DO ADESIVO DE MICROAGULHAS COM PROBIÓTICOS



FONTE: (Jin et al., 2024), doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.05.008 (Licença CC BY-NC-ND 4.0)

LEGENDA: Efeito antibacteriano de adesivos 5% GL MN *in vivo*. (a) Esquema de tempo do experimento *in vivo*. (b) Imagens representativas das feridas da pele dos camundongos nos dias 0, 3, 5, 7 e 9 após receberem diferentes tratamentos. Círculos pretos tracejados indicam a área original da ferida (diâmetro: 1 cm). (c) Diagrama esquemático das alterações morfológicas da ferida em diferentes grupos em 9 dias. (d) Imagens representativas de *S. aureus* que foram separados do tecido da ferida nos dias 0, 3, 5, 7 e 9 em diferentes grupos. (e) Curvas de razão tempo-ferida restante das feridas da pele dos camundongos com diferentes tratamentos. (f) Contagem de aglomerados de *S. aureus* que foram separados do tecido da ferida nos dias 0, 3, 5, 7 e 9 em diferentes grupos. (g) Alterações no peso corporal dos camundongos após receberem diferentes tratamentos. Cada ponto representa média  $\pm$  DP (n = 7), \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$  e \*\*\*  $P < 0,001$ . O ns indica ausência de significância.

A coloração com H&E mostrou que as feridas tratadas com 5% GL MNs exibiram fechamento quase completo no dia 9, e o tecido de granulação nas feridas foram significativamente menores do que aqueles nos outros grupos. Na coloração imuno-histoquímica para interleucina-6 (IL-6) foi observada redução da inflamação no local da ferida, com secreção de IL-6 muito menor do que nos outros grupos, indicando um forte efeito anti-inflamatório de 5% de GL MNs. A coloração imunofluorescente para CD31 demonstrou que a densidade de microvasos no local da ferida foi significativamente maior no grupo de 5% de GL MNs, atingindo  $8,1\% \pm 0,14\%$ , o que sugeriu que 5% de GL MNs possuíam a capacidade de promover angiogênese em feridas (Jin et al., 2024). Este dispositivo foi projetado para garantir integridade estrutural para penetração na pele, seguida de rápida dissolução após a aplicação, permitindo ação terapêutica sustentada. O sistema demonstrou alta viabilidade probiótica (>80%) por até 60 dias sob refrigeração. No modelo murino de feridas de espessura total infectadas, mostrou fechamento acelerado da ferida, aumento da deposição de colágeno e redução da inflamação em comparação com feridas não tratadas (Jin et al., 2024).

#### 4.5 FORMULAÇÕES DE USO CUTÂNEO CONTENDO SIMBIÓTICOS

Conforme demonstrado na TABELA 4, diferentes formulações tópicas foram desenvolvidas para fornecer simbióticos à pele. Avanços recentes na cicatrização de feridas demonstraram o potencial das formulações simbióticas, combinando probióticos e prebióticos, para abordar tanto o controle de infecções quanto a regeneração de tecidos. Essas abordagens inovadoras alavancam diversos sistemas de distribuição para aumentar a eficácia terapêutica, estabilidade e compatibilidade de componentes simbióticos, tornando-os altamente eficazes em ambientes complexos de feridas (Kizhakkekalam; Chakraborty; Krishnan, 2022; Xu et al., 2024; Yang et al., 2024a).

TABELA 4 – COMPONENTES DE APLICAÇÃO SIMBIÓTICA EM TRATAMENTO DE FERIDAS

| <b>Autor/ Ano</b>                  | <b>Formulação</b>           | <b>Cepa probiótica</b>               | <b>Prebióticos</b>           | <b>In vitro</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>In vivo</b>                               | <b>Principais resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cerchiara, <i>et.al.</i> (2020)    | Curativos liofilizados      | <i>Lactobacillus plantarum</i>       | Vitamina E                   | Biocompatibilidade em fibroblastos humanos; Atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i>                                                                                               | Não encontrado                               | Essas formulações não foram tóxicas para as células fibroblásticas humanas e garantiram uma liberação sustentada de vitamina E, preservando sua propriedade antioxidante. Mostraram uma boa atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .                    |
| Kizhakkela m, <i>et.al.</i> (2022) | Gel                         | <i>Bacillus amyloliquefaciens</i>    | Polissacarídeo de macroalgas | Estudos de migração celular em linhas celulares L929; Atividade antibacteriana contra:<br><i>P. aeruginosa</i> MDR,<br><i>S. pyogenes</i> ,<br><i>E. coli</i> ,<br><i>S. aureus</i> MRSA,<br><i>K. pneumoniae</i> | Não encontrado                               | A formulação tópica contendo o extrato orgânico do simbiótico marinho <i>B. amyloliquefaciens</i> MTC 12716 estimula a cicatrização de feridas epiteliais e aumenta o fechamento da ferida, juntamente com propriedades antibacterianas promissoras contra isolados de feridas clínicas. |
| Guan, <i>et.al.</i> (2023)         | Spray/ Película de hidrogel | <i>Lactobacillus casei</i>           | Flavonas                     | Biossegurança usando células fibroblastos NIH-3T3 e hemácias, teste de membrana corioalantóide (CAM); Avaliação antibacteriana contra MRSA e <i>E. coli</i>                                                       | Ferida de queimadura infectada; ratos Wistar | O spray de proteção instantânea forma uma barreira protetora contra queimaduras em 30 segundos, esterilizando 100% do MRSA <i>in vitro</i> e 96,14% <i>in vivo</i> .                                                                                                                     |
| Hassaninejad <i>et.al.</i> (2023)  | Partículas em pó            | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | FOS                          | Não encontrado                                                                                                                                                                                                    | Ferida de queimadura infectada; ratos Wistar | Partículas de quitosana-alginato mostraram atividade antibacteriana e aceleraram a cicatrização de feridas. FOS melhorou estabilidade e sobrevivência de <i>L. plantarum</i> .                                                                                                           |
| Sandhu, <i>et.al.</i> (2023)       | Filme                       | <i>Lactobacillus plantarum</i>       | Curcumina                    | Atividade antimicrobiana contra <i>S. aureus</i>                                                                                                                                                                  | Ferida excisional; camundongos Lacca         | SLNs carregados com curcumina e probióticos aumentaram os efeitos antimicrobianos contra <i>S. aureus</i> em 560%, aceleraram o fechamento de feridas, reduziram a carga biológica e a inflamação e melhoraram a cicatrização por meio de fatores de crescimento e antioxidantes.        |

|                         |          |                                                                |                                      |                                                                                                                                                                                                                      |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|----------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yang et.al.<br>(2024)   | Hidrogel | <i>Lactobacillus plantarum</i>                                 | FOS                                  | Citotoxicidade em fibroblastos NIH/3T3 e células endoteliais venosas umbilicais humanas; ensaio de migração celular em fibroblastos NIH/3T3. Atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> | Feridas infecciosas diabéticas; ratos Sprague-Dawley | Um hidrogel microecológico vivo contendo <i>Lactobacillus plantarum</i> e FOS (LP/FOS@Gel) remodela a microbiota desregulada da pele, promove a proliferação de bactérias benéficas, elimina a colonização patogênica e modula as respostas imunológicas, reduzindo efetivamente a inflamação e apoiando a cicatrização ideal de feridas. |
| Xu, H. et.al.<br>(2024) | Hidrogel | <i>Lactobacillus paracasei</i> ,<br><i>Bacillus velezensis</i> | Pollissacarídeo extracelular EPS-M76 | Atividade antibacteriana; <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> ; Células L929                                                                                                                                           | Ferida excisional; ratos SD                          | Hidrogéis probióticos vivos reduzem a incidência de inflamação durante a cicatrização de feridas, promovendo a angiogênese e aumentando a deposição de colágeno.                                                                                                                                                                          |

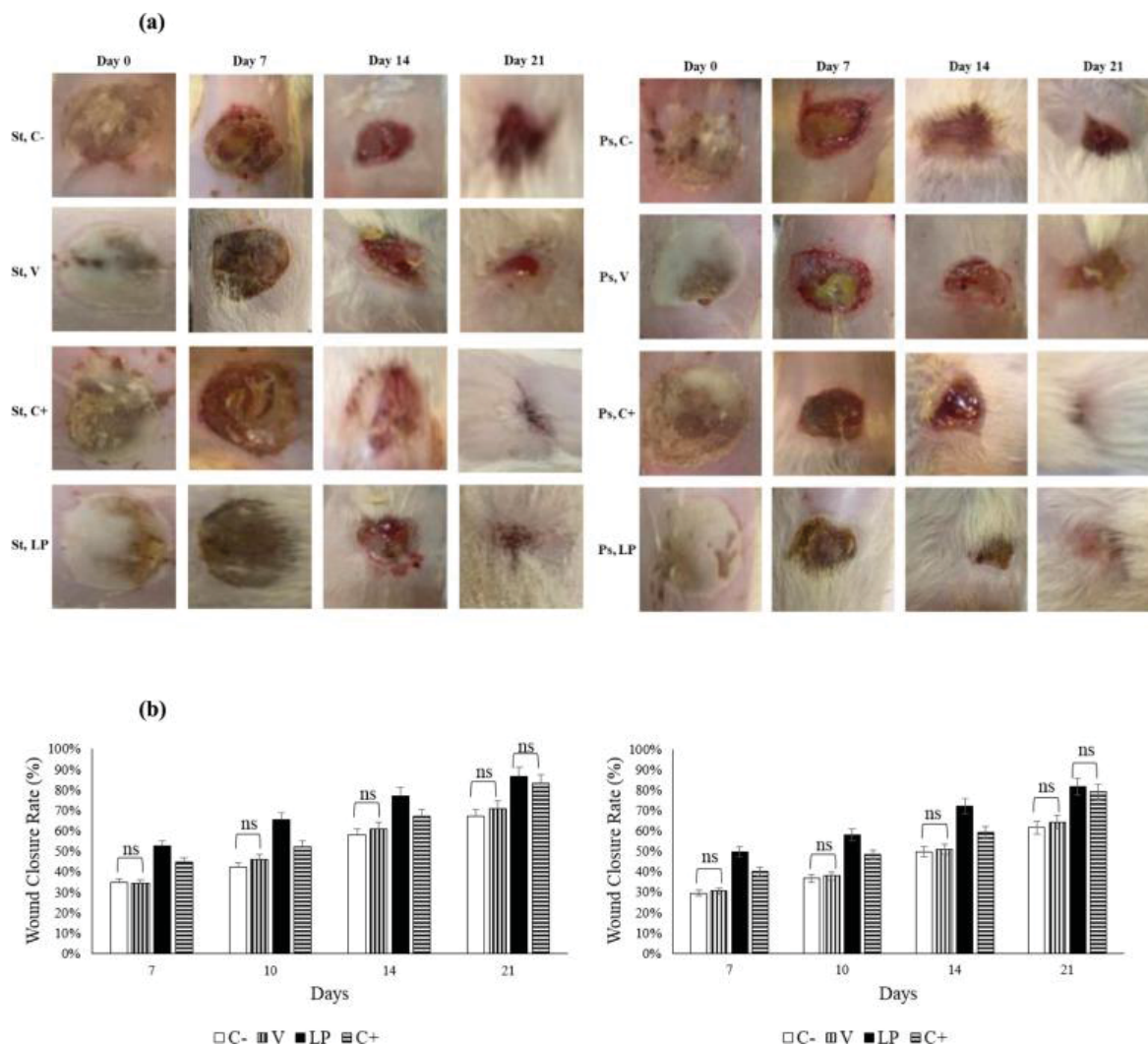
FONTE: O autor (2025).

LEGENDA: FOS: Frutooligossacarídeo, MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, MDR: Multirresistente a medicamentos (antibióticos), SLNs: Nanopartículas lipídicas sólidas.

Um desenvolvimento promissor é o uso de hidrogéis microecológicos, incorporando *L. plantarum* e frutooligossacarídeos (FOS). Esses hidrogéis não apenas fornecem um ambiente de suporte para o crescimento microbiano benéfico, mas também erradicam patógenos e reduzem a inflamação por meio da produção de ácido láctico. Ao modular a microbiota da pele e apoiar as respostas imunológicas, especialmente em feridas diabéticas, esta formulação demonstra excelente integração das propriedades moduladoras da microbiota com benefícios imunológicos. Seu potencial para melhorar a cicatrização de feridas é significativo, particularmente para pacientes com capacidades de cicatrização prejudicadas (Yang et al., 2024a).

Da mesma forma, partículas poliméricas liofilizadas têm se mostrado muito promissoras na estabilização de probióticos e prebióticos para aplicação direta em feridas. O encapsulamento de *L. plantarum* em matrizes poliméricas catiônicas e aniônicas resultou em partículas com capacidade de inchaço excepcional (aproximadamente 2000%) e viabilidade probiótica sustentada excedendo 82%. O processo de liofilização garantiu estabilidade de longo prazo sob condições de refrigeração, enquanto avaliações antimicrobianas revelaram eficácia comparável à sulfadiazina de prata. Esta formulação não apenas auxilia na eliminação de infecções, mas também aumenta as taxas de fechamento de feridas, tornando-a uma alternativa viável aos tratamentos convencionais (Hassaninejad Farahani et al., 2023), como apresentado na FIGURA 17.

FIGURA 17 - TAXA DE FECHAMENTO DE FERIDAS INFECTADAS E TRATADAS COM PARTÍCULAS EM PÓS COM PROBIÓTICOS



FONTE: (Hassaninejad Farahani et al., 2023), doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122800.

(Reproduzido com permissão. Número da licença: 5983820809208)

LEGENDA: (a) Imagens representativas de feridas nos grupos de tratamento e grupos de controle 0, 7, 14 e 21 dias após o ferimento; (b) Taxa de fechamento da ferida nos dias 7, 10, 14 e 21; grupo *P. aeruginosa* (esquerda) e grupo *S. aureus* (direita). C+ (grupo controle positivo); C- (grupo controle negativo); V (grupo veículo); LP (grupo formulação); Ps (*Pseudomonas aeruginosa*) e St (*Staphylococcus aureus*); ns: Não significativo.

Outra abordagem inovadora envolve a integração de nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) em um filme usado como curativo. Ao co-incorporar SLNs carregados com curcumina e *L. plantarum*, esses curativos proporcionam atividade antimicrobiana aprimorada, com uma melhoria de 560% contra biofilmes de *S. aureus*. Os curativos de esponja são projetados para liberação controlada de curcumina, transmissão ideal de vapor de água e alta resistência à tração. Sua capacidade de reduzir marcadores

pró-inflamatórios e acelerar o fechamento de feridas destaca sua adequação para o tratamento de feridas crônicas e infectadas, oferecendo uma solução multifuncional que combina controle de infecção com suporte regenerativo (Sandhu et al., 2023).

Curativos liofilizados carregados com vitamina E e *L. plantarum* fornecem outro exemplo de tratamento de feridas sustentável e eficaz. Esses curativos, utilizando emulsões à base de alginato em fibras de giesta espanhola, demonstraram liberação sustentada por 24 horas, alta atividade antioxidante e propriedades antimicrobianas robustas contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*. O uso de fibras de giesta espanhola ressalta uma abordagem ambientalmente consciente para materiais de tratamento de feridas, mantendo a compatibilidade com fibroblastos humanos (Cerchiara et al., 2020).

Além dessas formulações, um gel tópico incorporando o extrato de acetato de etila do simbiótico marinho *B. amyloliquefaciens* dentro de uma base de polissacarídeo macroalgal que foi reticulado com ácido aspártico, demonstrou eficácia notável. Este gel superou os produtos antimicrobianos comerciais em taxas de fechamento de feridas e viabilidade de fibroblastos, enquanto estudos de estabilidade indicaram retenção de propriedades físico-químicas por até 18 meses a 30 °C e 65% de umidade relativa. A longa vida útil e a biocompatibilidade desta formulação a tornam particularmente atraente para aplicações clínicas no gerenciamento de infecções multirresistentes (Kizhakkekalam; Chakraborty; Krishnan, 2022).

Um sistema de entrega inovador é o spray de proteção instantânea (IPS), que combina extratos probióticos com flavonas, sendo o processo de desenvolvimento do IPS foi dividido em duas partes. Primeiro, quando a solução de polímero (alginato de sódio, SA) e a solução iônica (cloreto de cálcio,  $\text{CaCl}_2$ ), cada uma com características de fluido diferentes, foram reticuladas em um processo de pulverização. Em segundo lugar, o kaempferol (Ka, uma das flavonas) e o *Lactobacillus casei*, os extratos probióticos (PES) contendo bacteriocina foram obtidos por meio de um método hidrotérmico para evitar a introdução de bactérias vivas e foram combinadas com kaempferol para obter micropartículas de PES-kaempferol (PKa MPs) pela formação de ligações de hidrogênio, para formar uma barreira de gelificação rápida em 30 segundos, formando uma película de hidrogel na superfície da pele. Este spray esterilizou efetivamente *S. aureus* multirresistente tanto *in vitro* quanto *in vivo*, ao mesmo tempo em que reduziu significativamente a inflamação e acelerou a cicatrização em feridas por queimaduras. A praticidade e a rapidez deste sistema

destacam seu potencial para atendimento de emergência em cenários de feridas graves (Guan et al., 2024).

Apesar desses avanços, várias lacunas permanecem. A viabilidade microbiana de longo prazo sob várias condições de armazenamento requer mais exploração, assim como a padronização de testes *in vivo* para garantir comparações consistentes entre as formulações. Além disso, a viabilidade econômica de ampliar esses sistemas de liberação avançados para uso clínico generalizado não foi amplamente avaliada. Além disso, embora sistemas como o IPS demonstrem capacidades de implantação rápida, sua escalabilidade e adaptabilidade a diversas necessidades clínicas justificam investigação adicional (Guan et al., 2024).

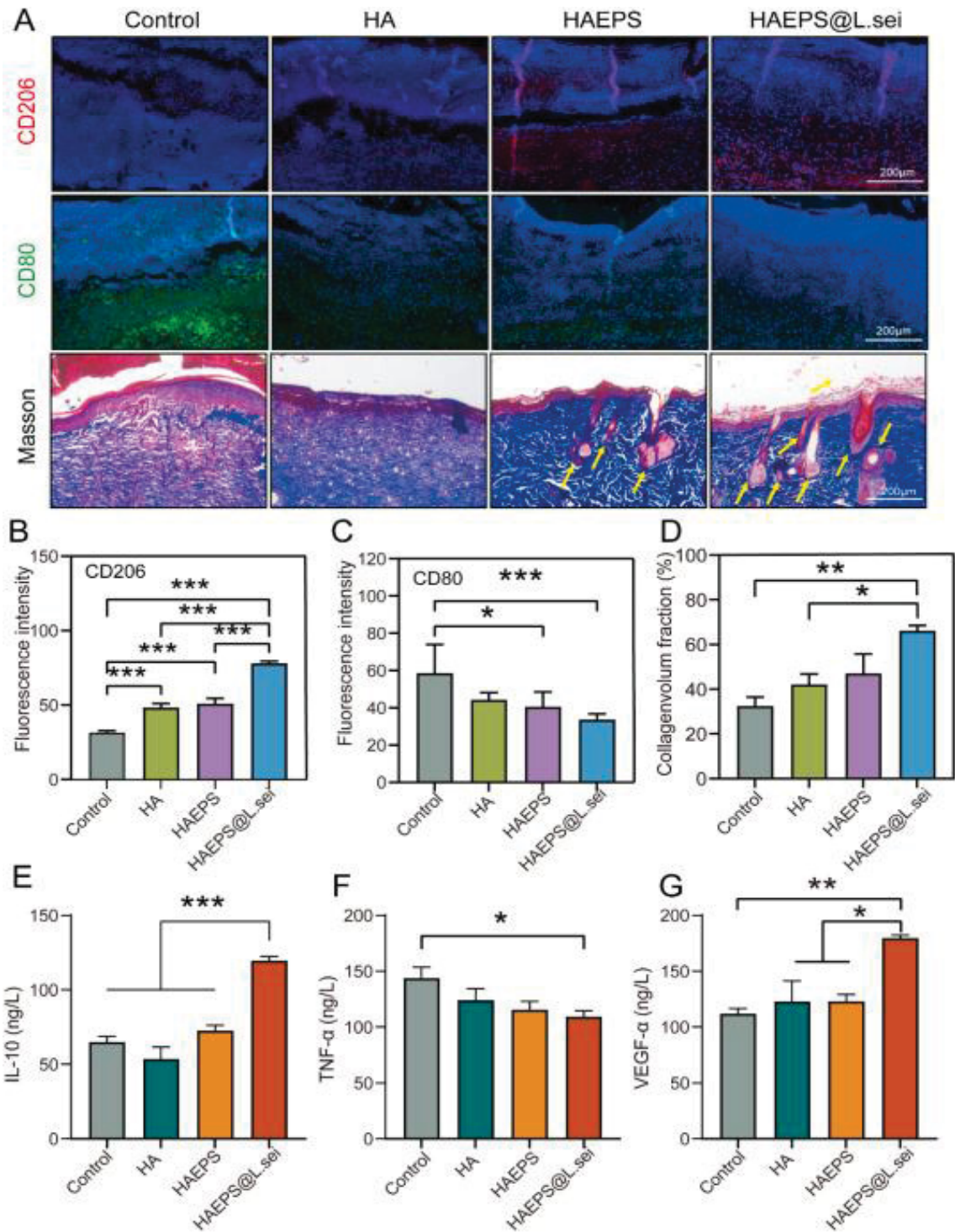
O uso de hidrogéis biopoliméricos como curativos de feridas tem ganhado cada vez mais atenção devido à sua capacidade de regular o equilíbrio microbiano, controlar a inflamação e acelerar a regeneração do tecido. Um novo hidrogel simbiótico (HAEPS@*L.sei*) foi desenvolvido para integrar componentes probióticos (*L. paracasei* TYM202) e prebióticos (polissacarídeo extracelular EPS-M76 de *B. velezensis*), oferecendo uma estratégia favorável ao microbioma para a cicatrização de feridas (Xu et al., 2024).

Essa interação probiótico-prebiótico desempenha um papel crucial na modulação do microambiente da ferida. *L. paracasei* produz ativamente ácidos láctico e acético, que suprimem bactérias patogênicas como *S. aureus* e *Escherichia coli*, mantendo o equilíbrio natural *Firmicutes-Proteobacteria* da microbiota da pele. Enquanto isso, o EPS-M76 serve como um substrato prebiótico, promovendo a viabilidade probiótica e a liberação de compostos bioativos. Em vez de curativos antimicrobianos tradicionais que eliminam indiscriminadamente bactérias benéficas e prejudiciais, esta formulação simbiótica preserva a diversidade microbiana, prevenindo o crescimento excessivo de patógenos oportunistas e apoiando um ambiente de cura ideal (Xu et al., 2024).

A matriz de hidrogel, composta de metacrilato de ácido hialurônico e EPS-M76 modificado com dopamina, garante biodegradabilidade, injetabilidade e retenção de umidade, fatores críticos para a cicatrização eficaz de feridas. O modelo *in vivo* em ratos Sprague-Dawley acelerou o fechamento da ferida (96,47% no dia 14), aumentou a deposição de colágeno, aumentou a angiogênese (expressão de VEGF- $\alpha$ ) e reduziu as citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6) em comparação com os grupos de controle tratados com solução salina e não simbióticos, FIGURA 18. Este estudo de Xu *et al.*

(2024) destacou o potencial dos simbióticos à base de hidrogel na modulação de respostas inflamatórias e na aceleração do reparo tecidual (Xu et al., 2024).

FIGURA 18 - DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO E EXPRESSÃO DE FATORES INFLAMATÓRIOS DURANTE O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO



FONTE: (Xu et al., 2024), doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.01.011. (Licença CC BY-NC-ND 4.0)

LEGENDA: (A) Coloração por imunofluorescência para CD206 e CD80 no dia 4, e coloração tricrômica de Masson no dia 14 (barra de escala, 200 µm). Intensidade de fluorescência de CD206 (B) e CD80 (C) na fase inflamatória do dia 4. (D) Fração de área de colágeno na fase de remodelação do dia 14.

Níveis séricos de IL-10 (E) e níveis de TNF- $\alpha$  (F) na fase inflamatória do dia 4. (G) Níveis séricos de VEGF- $\alpha$  durante a fase proliferativa do dia 9. Os gráficos de barras representam média  $\pm$  SEM. \*p < 0,05, \*\*p < 0,01.

Em resumo, as formulações simbióticas representam uma estratégia versátil e eficaz para o tratamento moderno de feridas. Ao integrar sistemas de entrega avançados com os benefícios sinérgicos de probióticos e prebióticos, essas inovações oferecem uma promessa significativa para abordar os desafios do controle de infecções e regeneração de tecidos. Abordar as lacunas atuais será fundamental para avançar essas tecnologias em direção à implementação clínica e comercial, abrindo melhores caminho para resultados robustos no tratamento de feridas.

#### 4.6 FORMULAÇÕES DE USO CUTÂNEO CONTENDO PÓS-BIÓTICOS

Os pós-bióticos, que são definidos como células microbianas não viáveis ou seus metabólitos, têm atraído atenção por seu potencial significativo no tratamento de feridas. Ao contrário dos probióticos vivos, os pós-bióticos oferecem estabilidade aprimorada, o que é crucial para seu uso em vários produtos para tratamento de feridas. Essa estabilidade reduz os desafios regulatórios associados ao uso de microrganismos vivos, facilitando assim sua integração em práticas clínicas e produtos comerciais (Liang; Xing, 2023; Tong et al., 2023). A pesquisa mostrou que os pós-bióticos podem melhorar a cicatrização de feridas por meio de vários mecanismos, ver TABELA 5.

TABELA 5 – COMPONENTES PÓS-BIÓTICOS APLICADOS EM CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

| Autor/ Ano                           | Formulação | Cepa probiótica                                                                                            | Pós-biótico                                                                    | In vitro                                                                                        | In vivo                                                        | Principais resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zouari <i>et.al.</i> (2016)          | Gel        | <i>Bacillus subtilis</i>                                                                                   | Biosurfactante de lipopeptídeo bruto a partir de sobrenadante livre de células | Não encontrado                                                                                  | Ferida excisional; ratos Wistar                                | O gel contendo biosurfactante acelerou a cicatrização de feridas, com lipopeptídeos apresentando fortes propriedades antioxidantes, antimicrobianas e antifúngicas.                                                                                                                                                               |
| Kalenova <i>et.al.</i> (2017)        | Pomada     | <i>Bacillus sp.</i>                                                                                        | Metabólitos livres de células                                                  | Não encontrado                                                                                  | Ferida excisional; camundongos BALB/c                          | Os metabólitos do <i>Bacillus sp.</i> promoveram uma epitelização 30% mais rápida, aumentaram a imunidade, reduziram a formação de cicatrizes e auxiliaram na recuperação capilar, superando o Solcoseryl.                                                                                                                        |
| Moghadam, S.S.; <i>et.al.</i> (2020) | Pomada     | <i>Lactobacillus plantarum</i>                                                                             | Sobrenadante livre de células                                                  | Não encontrado                                                                                  | Pele queimada; ratos Wistar                                    | A pomada contendo o sobrenadante de <i>Lactobacillus plantarum</i> teve um tamanho de ferida significativamente menor do que o grupo impenem. A análise histológica revelou melhor reparo da pele no grupo de pellets de células probióticas.                                                                                     |
| Halper J; <i>et.al.</i> (2003)       | Gel        | <i>Lactobacillus acidophilus</i>                                                                           | Sobrenadante livre de células                                                  | Rim embrionário de camundongo fibroblástico AKR-2B, macrófago murino J774.A1, rim suíno LLC-PK1 | Ferida excisional; camundongos Swiss NIH. Ratos Sprague-Dawley | O estudo demonstra o potencial das cepas de <i>Lactobacilos</i> (ATCC 4356 e 43121) como estimuladoras do estágio inflamatório do reparo tecidual, produção de TNF- $\alpha$ e angiogênese.                                                                                                                                       |
| Sinha A; <i>et.al.</i> (2019)        | Gel        | <i>Lactobacillus</i> (VIT SAMJ1)                                                                           | Sobrenadante livre de células                                                  | Atividade antibacteriana; <i>S. aureus</i>                                                      | Ferida excisional; ratos Wistar                                | Os animais tratados com o gel probiótico apresentaram melhor cicatrização de feridas em comparação aos grupos controle.                                                                                                                                                                                                           |
| Ashoori, Y; <i>et.al.</i> (2020)     | Nanogel    | <i>Bacillus subtilis sp. natto</i> ,<br><i>Lactobacillus fermentum</i> ,<br><i>Lactobacillus reuteri</i> . | Sobrenadante livre de células                                                  | Não encontrado                                                                                  | Ferida excisional; ratos Sprague-Dawley                        | <i>Bacillus subtilis sp. natto</i> tem uma melhor eficácia de cicatrização de feridas, o que foi demonstrado no exame de patologia. Observaram-se efeitos favoráveis dos nanogéis de lisado probiótico, incluindo a taxa razoável de fechamento de feridas, boa aparência da ferida e boa observação histológica <i>in vivo</i> . |

|                                         |                                                |                                                                                                                    |                               |                                                                                                                                                                                                                |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Golkar<br><i>et.al.</i><br>(2021)       | Creme                                          | <i>Bacillus subtilis</i> sp.<br><i>natto</i> ,<br><i>Lactobacillus reuteri</i> ,<br><i>Lactobacillus fermentum</i> | Sobrenadante livre de células | Não encontrado                                                                                                                                                                                                 | Ferida excisional; ratos Sprague Dawley        | Formulações pós-bióticas aceleraram a cicatrização de feridas. O creme frio <i>Bacillus subtilis natto</i> mostrou os melhores resultados, sugerindo pós-bióticos como tratamentos promissores para feridas.                                                    |
| Jamaran<br><i>et.al.</i><br>(2021)      | Filme                                          | <i>Lactobacillus reuteri</i>                                                                                       | Sobrenadante livre de células | Atividade antibacteriana contra <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>                                                                                                                       | Ferida excisional; ratos Wistar                | O tratamento pós-biótico/CS/PEG acelerou a cicatrização da ferida, aumentou a expressão de citocinas e quimioquinas, promoveu a atividade das células imunes e melhorou a deposição de colágeno e elastina, aumentando a integridade da ferida.                 |
| Shokatayev<br>a <i>et.al.</i><br>(2021) | Filme                                          | <i>Bacillus subtilis</i>                                                                                           | Sobrenadante livre de células | Atividade antibacteriana contra <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i>                                                                                               | Ferida excisional; Ratos vira-latas            | Pós-bióticos integrado em um biocomposto de celulose bacteriana e quitosana, criando um filme de gel com forte atividade antibacteriana. Reduziu o tempo de cicatrização de feridas em 20% em animais, eficaz contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. |
| Bazjoo, A.<br><i>et.al.</i><br>(2022)   | Filme                                          | <i>Bifidobacterium bifidum</i>                                                                                     | Sobrenadante livre de células | Não encontrado                                                                                                                                                                                                 | Ferida excisional; ratos Wistar                | O filme biodegradável à base de quitosana e CFS de <i>B. bifidum</i> melhora o processo de cicatrização de feridas.                                                                                                                                             |
| Nazari<br><i>et.al.</i><br>(2024)       | Fibra/Hidrogel (Curativo híbrido para feridas) | <i>Lactobacillus plantarum</i>                                                                                     | Exopolissacarídeo (EPS)       | Viabilidade celular, proliferação e fixação usando fibroblasto dérmico humano (HDF)                                                                                                                            | Não encontrado                                 | Um curativo de fibra-hidrogel usando membrana de casca de ovo enriquecida com compostos pós-bióticos (EPS) de <i>Lactobacillus plantarum</i> (10 mg/mL) aumentou a proliferação celular em cinco dias.                                                          |
| Ekrami<br><i>et.al.</i><br>(2024)       | Membrana nanofibrosa                           | <i>Bacillus coagulans</i>                                                                                          | Lactosporina                  | Toxicidade celular em fibroblasto de camundongo L929.<br>Atividade antibacteriana contra <i>M. luteus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermis</i> e <i>K. pneumonia</i> | Ferida excisional; ratos machos Sprague-Dawley | As nanofibras à base de ácido hialurônico carregadas com Lactosporina demonstraram eficácia antimicrobiana, o que foi favorável ao processo de cicatrização de feridas.                                                                                         |

|                                  |                               |                                                                        |                                                                      |                                                                                                                                                                |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kuhn T;<br>et.al.<br>(2024)      | Hidrogel<br>sobre<br>membrana | <i>Lactobacillus<br/>casei</i> ,<br><i>Lactobacillus<br/>plantarum</i> | Vesículas<br>extracelulares livres<br>de células                     | Ensaio de<br>viabilidade;<br>Queratinócito imortal<br>humano HaCaT,<br>THP-1 semelhante a<br>monócitos, células<br>mononucleares do<br>sangue periférico       | Ferida excisional;<br>Camundongos           | Hidrogéis contendo vesículas extracelulares<br>livres de células derivadas de <i>Lactobacillus<br/>casei</i> e <i>Lactobacillus plantarum</i> demonstraram<br>a capacidade de melhorar a cicatrização em<br>um modelo <i>in vivo</i> de ferida de espessura total<br>em camundongos.                                                     |
| Dubey AK.<br>et.al.<br>(2023)    | Gel                           | <i>Lactiplantiba<br/>cillus<br/>plantarum</i>                          | Sobrenadante livre<br>de células                                     | Resposta imune;<br>linhagem de células<br>de monócitos de<br>leucemia humana T-<br>helper. Atividade<br>antibacteriana;<br>MRSA                                | Ferida excisional;<br>Camundongos<br>BALB/c | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Lp2621, um<br>sobrenadante livre de células probiótico (CFS),<br>tem propriedades antibacterianas e<br>antioxidantes potentes. Ele também exibe<br>atividade de inibição e erradicação de biofilme<br><i>in vitro</i> , bem como atividade anti-MRSA.                                               |
| Qi, F. et.al.<br>(2024)          | Patch de<br>microagulha       | <i>Lactobacillus<br/>druckerii</i>                                     | Vesículas<br>extracelulares                                          | Atividade<br>antibacteriana;<br>Staphylococcus<br>aureus, Escherichia<br>coli; HaCaT,<br>Fibroblastos murinos                                                  | Ferida excisional;<br>Camundongos<br>Balb/c | O patch de microagulha <i>core-shell</i> foi<br>projetado para a administração sequencial de<br>complexos de ácido tânico-magnésio (TA-Mg)<br>e vesículas extracelulares de <i>Lactobacillus<br/>druckerii</i> (LDEVs). CSMN@TA-Mg/LDEV pode<br>inibir o patógeno agressivo e aumentar a<br>diversidade microbiana em locais de feridas. |
| Hausmann,<br>C; et.al.<br>(2019) | Emulsão                       | <i>Lactococcus<br/>lactis</i>                                          | Lisado de<br><i>L. lactis</i> ;<br>fermentado de<br><i>L. lactis</i> | Ensaio clínico<br>com 21 mulheres<br>(35–59 anos) com<br>tipo de pele II–IV<br>de Fitzpatrick,<br>ensaio clínico<br>randomizado,<br>controlado e<br>duplo-cego |                                             | As formulações de <i>L. lactis</i> melhoram a<br>barreira da pele aumentando a expressão de<br>filagrina e $\beta$ -defensina-2, reduzindo TEWL em<br>18% e diminuindo a permeabilidade à cafeína.<br>Elas também melhoram a hidratação e o pH da<br>superfície sem causar irritação.                                                    |

FONTE: O autor (2025).

LEGENDA: CFS: Sobrenadante livre de células, EPS: Exopolissacarídeo

As propriedades únicas dos pós-bióticos, incluindo sua capacidade de modular respostas imunológicas e promover a cura, os tornam particularmente adequados para aplicações em tratamento de feridas (Aggarwal et al., 2022; Jamaran et al., 2021). Por exemplo, descobriu-se que os pós-bióticos aceleram a migração de células imunológicas, como neutrófilos e macrófagos, para locais de feridas, o que é crucial durante a fase inflamatória da cicatrização (Jamaran et al., 2021). Além disso, eles auxiliam na fibroplasia, resultando em deposição mais rápida de colágeno e elastina, que são componentes essenciais da matriz extracelular no reparo de feridas (Dinić et al., 2024). Metabólitos produzidos por organismos pós-bióticos, como ácidos graxos de cadeia curta e polissacarídeos extracelulares, desempenham um papel significativo nesses processos, enfatizando ainda mais seu potencial terapêutico (Golkar et al., 2021; Gurunathan; Thangaraj; Kim, 2024).

O uso de pós-bióticos no tratamento de feridas é apoiado por suas propriedades antimicrobianas, que ajudam a prevenir infecções nos locais das feridas. Isso é especialmente importante para o tratamento de feridas crônicas, pois as infecções podem dificultar significativamente o processo de cicatrização (Aggarwal et al., 2022; Jamaran et al., 2021; Tong et al., 2023). Pesquisas mostraram que os pós-bióticos em formulações como cremes e filmes podem melhorar os resultados da cicatrização em vários modelos, indicando sua potencial eficácia em ambientes clínicos (Dinić et al., 2024; Golkar et al., 2021), conforme demonstrado na TABELA 6.

Cremes e géis foram extensivamente estudados como sistemas de administração de pós-bióticos devido à sua facilidade de aplicação e capacidade de formar uma barreira protetora sobre a ferida. Van Staden *et al.* (2016) avaliaram um creme pós-biótico contendo lisados de *L. acidophilus*, demonstrando atividade antimicrobiana significativa e fechamento de ferida aprimorado em um modelo de rato (Staden et al., 2016). Da mesma forma, Zouari *et al.* (2016) desenvolveram um gel usando lisados de *B. subtilis*, que exibiu fortes efeitos antibacterianos contra bactérias multirresistentes e acelerou a cicatrização de feridas (Zouari et al., 2016).

O uso de pós-bióticos em cremes e géis oferece vantagens distintas. Os cremes fornecem uma camada oclusiva que retém a umidade e ajuda a criar um ambiente favorável para a cicatrização de feridas. Van Staden *et al.* (2016) demonstraram que os lisados em sua formulação de creme reduziram significativamente a colonização bacteriana e a inflamação (Staden et al., 2016). Os géis, por outro lado, oferecem um alto teor de água que auxilia na hidratação e no

resfriamento do local da ferida, o que pode ser particularmente benéfico em feridas agudas e inflamatórias. Zouari *et al.* (2016) destacaram a eficácia de sua formulação em gel na promoção da reepitelização e redução da carga bacteriana (Zouari *et al.*, 2016).

Sinha *et al.* (2019) investigaram a eficácia de uma formulação de gel pós-biótico contendo *Lactobacillus* (VITSAMJ1) isolado do leite de cabra. O gel foi preparado usando 25 mL de sobrenadante bacteriano misturado com glicerina e glicerol, garantindo uma formulação estável e bioativa. O protocolo de tratamento envolveu a aplicação tópica do gel probiótico duas vezes ao dia em feridas excisionais de espessura total em ratos Wistar fêmeas (~120 g) (Sinha *et al.*, 2019). A formulação de gel probiótico aumentou significativamente a contração da ferida a partir do dia 3, levando à regeneração mais rápida do tecido e à redução da área da ferida. A análise histopatológica confirmou o aumento da infiltração de células imunes, particularmente neutrófilos e macrófagos, que são cruciais para a fase inflamatória da cicatrização. No dia 11, as feridas tratadas com o gel pós-probiótico exibiram reepitelização quase completa, enquanto os grupos de controle mostraram reparo tecidual tardio. O estudo também destacou um pico na contagem de leucócitos (15.000 células/ $\mu$ L no dia 5) em ratos tratados com pós-probióticos, sugerindo que os pós-probióticos podem modular a resposta inflamatória para acelerar a cura. Além disso, o sobrenadante probiótico exibiu atividade antibacteriana *in vitro* contra *S. aureus* (MTCC 3160), um patógeno-chave em infecções de feridas (Sinha *et al.*, 2019).

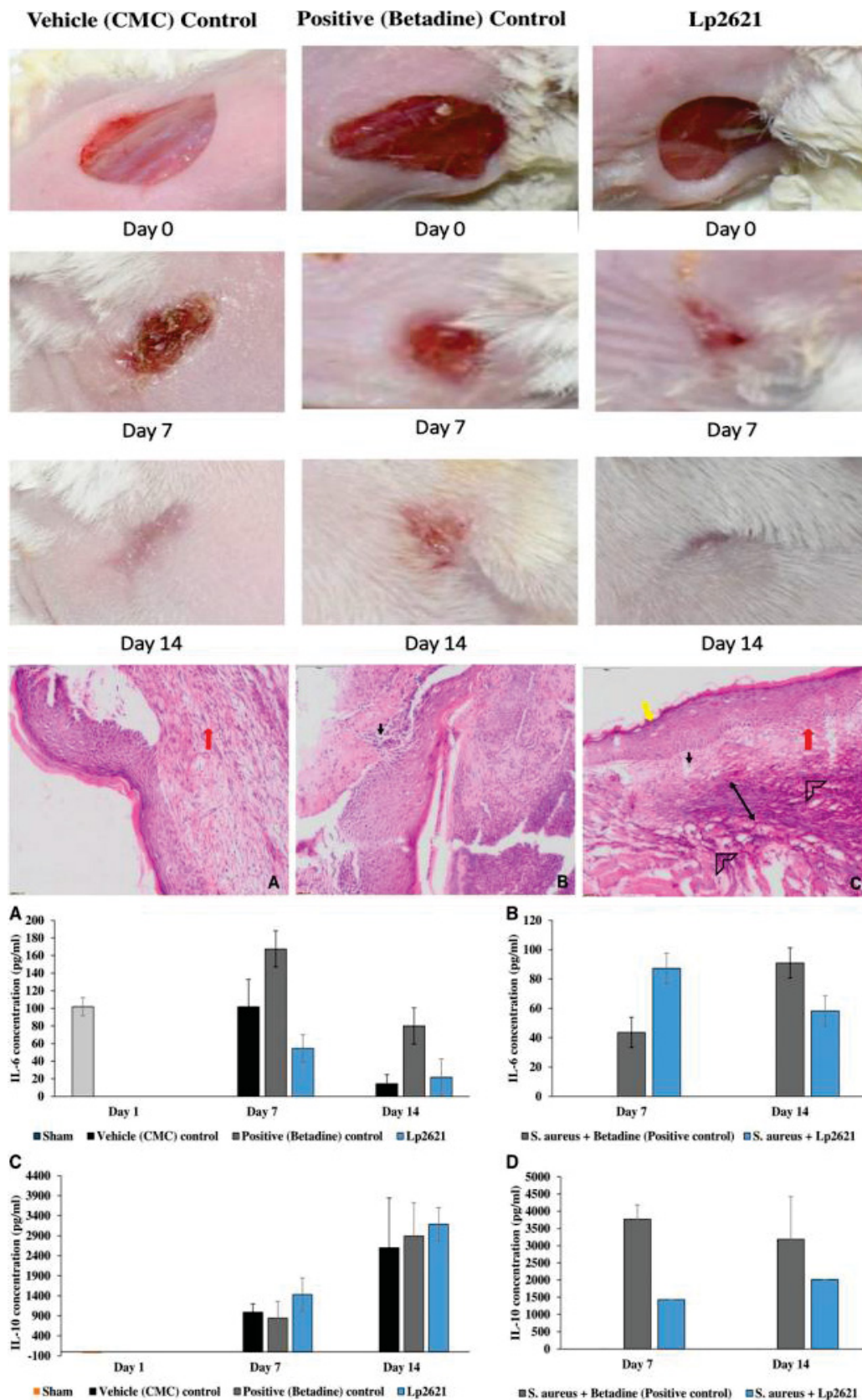
Um estudo recente avaliou a eficácia de uma formulação de gel contendo o sobrenadante livre de células de *L. plantarum* (MTCC Lp2621) em modelos de cicatrização de feridas por excisão em camundongos BALB/c. O gel foi formulado usando 2% de carboximetilcelulose (CMC) como agente gelificante, garantindo um sistema de entrega estável e bioativo. O probiótico foi usado na concentração de  $1 \times 10^9$  UFC/mL para extração do sobrenadante. A aplicação tópica do gel Lp2621 foi realizada duas vezes ao dia por 21 dias, e sua eficácia foi comparada ao controle do veículo (CMC sozinho) e aos grupos tratados com Betadine®. O grupo tratado com Lp2621 demonstrou contração aumentada da ferida, com proliferação de fibroblastos, vascularização e reepitelização significativamente maiores em comparação aos controles. No dia 14, a análise histopatológica revelou deposição de colágeno melhorada e infiltração de células inflamatórias reduzida, sugerindo que Lp2621 desempenha um papel crucial na aceleração do processo de cicatrização da ferida

(FIGURA 16). Além disso, feridas infectadas com *S. aureus* mostraram uma taxa de cicatrização maior no grupo Lp2621 em comparação ao tratamento com betadine (Dubey et al., 2021).

Um mecanismo notável observado em feridas tratadas com Lp2621 foi a regulação positiva de IL-6 na fase inflamatória inicial, o que facilitou a ativação imunológica e a eliminação de patógenos. Na fase posterior, o aumento da expressão de IL-10 contribuiu para efeitos anti-inflamatórios, permitindo remodelação eficiente do tecido e redução da formação de cicatrizes, FIGURA 19. Dadas essas descobertas, formulações tópicas baseadas em pós-bióticos que incorporam o sobrenadante de *L. plantarum* apresentam uma estratégia viável para promover a cicatrização de feridas enquanto mitigam os riscos de infecção (Dubey et al., 2021).

Outra formulação baseada em gel contendo *L. plantarum* MTCC 2621 demonstrou propriedades antimicrobianas, de inibição de biofilme e imunomoduladoras. Esta formulação preparada com gel de carboximetilcelulose a 2% em um modelo de ferida excisional infectada por MRSA em camundongos BALB/c mostrou-se promissora na cicatrização de feridas e no controle de infecções. O gel probiótico aplicado duas vezes ao dia demonstrou contração significativa da ferida no dia 7 e cicatrização acelerada no dia 14, com aumento da proliferação de fibroblastos, vascularização aprimorada e regeneração epidérmica aprimorada. O sobrenadante probiótico exibiu atividade anti-MRSA, com uma zona de inibição de 11,66 mm, e mostrou 77% de inibição de biofilme em altas concentrações. Além disso, o tratamento com Lp2621 modulou as respostas inflamatórias, reduzindo a IL-6 (pró-inflamatória) e aumentando a IL-10 (anti-inflamatória), contribuindo para o controle da inflamação e remodelação do tecido (Dubey et al., 2023).

FIGURA 19 - FERIDAS DE EXCISÃO INFECTADAS EM CAMUNDONGOS



FONTE: Adaptado de (Dubey et al., 2021), doi.org/10.3389/fphar.2021.728614. (Licença CC BY 4.0)

LEGENDA: Feridas de excisão de espessura total foram criadas em camundongos e infectadas com *S. aureus*. Imagens histológicas de tecido cutâneo de feridas infectadas no dia 7: (A) veículo

(CMC), **(B)** Positivo (betadina), **(C)** Lp2621 (barra de escala = 100  $\mu\text{m}$ ). Fibroblastos (preto), vascularização (vermelho), reepitelização (amarelo), deposição de colágeno (ponta de seta) e granulação de tecido (seta de dois lados). Níveis de citocina na amostra de soro de camundongos. **(A, B)** Níveis de IL-6 na ferida de excisão e na ferida infectada com *S. aureus*. **(C, D)** Níveis de IL-10 na ferida de excisão e na ferida infectada com *S. aureus*. Os dados são representativos de dois experimentos independentes realizados em duplicata e expressos como média  $\pm$  EP.

Formulações de filme e hidrogel também foram exploradas para administração pós-biótica, com foco na liberação sustentada e proteção de feridas. Jamaran *et al.* (2021) desenvolveram um filme pós-biótico combinando lisados de *Lactobacillus reuteri* com quitosana, demonstrando atividade antimicrobiana robusta e promovendo o fechamento de feridas em um modelo de rato infectado (Jamaran *et al.*, 2021). Shokatayeva *et al.* (2021) introduziram um filme de gel enriquecido com pós-bióticos de *Bacillus subtilis*, que reduziu o tempo de cicatrização em aproximadamente 20% em comparação aos controles (Shokatayeva; Savitskaya; Kistaubayeva, 2021).

Os hidrogéis oferecem benefícios exclusivos na administração pós-biótica devido ao seu alto teor de água e capacidade de manter um ambiente úmido propício à regeneração do tecido. Da mesma forma, Nazari *et al.* (2024) desenvolveram um curativo de fibra-hidrogel enriquecido com compostos pós-bióticos, enfatizando o papel da compatibilidade do biomaterial no aumento da adesão de fibroblastos e na cicatrização de feridas (Nazari; Imani; Nasiraie, 2024).

Uma nova estratégia para a cicatrização de feridas envolve o desenvolvimento de hidrogéis bacteriomiméticos contendo vesículas de membrana (MVs) derivadas do probiótico *L. plantarum* e *L. casei* (Kuhn *et al.*, 2024). Esta abordagem sem células visa superar as limitações das aplicações de probióticos vivos, particularmente em pacientes imunocomprometidos, preservando os efeitos benéficos dos probióticos na regeneração tecidual (Kuhn *et al.*, 2024). O hidrogel bacteriomimético é formulado pela incorporação de micropartículas sintéticas revestidas com MVs em uma matriz de hidrogel de hidroxietilcelulose (HEC). As propriedades de biocompatibilidade, bioadesão e liberação sustentada do hidrogel garantiram interação prolongada com o local da ferida, facilitando os efeitos anti-inflamatórios e regenerativos. Em um modelo de ferida em camundongos, o hidrogel carregado com MV melhorou significativamente os resultados da cicatrização da ferida, reduzindo a inflamação, a formação de cicatrizes e a largura da ferida em comparação aos controles. O hidrogel também

modulou a resposta imune, aumentando a razão IL-10/TNF- $\alpha$ , que está associada ao reparo tecidual aprimorado e à redução da inflamação crônica. A análise histológica confirmou maior deposição de colágeno e reepitelização em feridas tratadas (Kuhn et al., 2024).

A incorporação de lisados probióticos em nanogéis de quitosana representa uma abordagem inovadora para melhorar a regeneração do tecido e o controle de infecções no tratamento de feridas. A alta capacidade de retenção de água e a bioadesividade dos nanogéis de quitosana fornecem um ambiente de cura úmido, acelerando ainda mais o reparo do tecido. Ashoori *et al.* (2020) desenvolveram e avaliaram nanogéis à base de quitosana carregados com sobrenadantes probióticos de *L. reuteri*, *L. fermentum* e *B. subtilis sp. natto* (Ashoori et al., 2020). Esses nanogéis carregados de probióticos foram formulados usando 1 mg de sobrenadante probiótico liofilizado por 10 g de nanogel de quitosana (concentração final: 1% p/p) e testados em um modelo de ferida excisional em ratos Sprague-Dawley (200–300 g) (Ashoori et al., 2020). Todos os nanogéis contendo pós-bióticos melhoraram a cicatrização de feridas, mas a formulação contendo a cepa *B. subtilis sp. natto* exibiu a melhor qualidade de cicatrização, conforme confirmado pela análise histopatológica. Os nanogéis pós-probióticos melhoraram a epitelização, reduziram a inflamação e aumentaram a deposição de colágeno, levando a um fechamento mais rápido da ferida em comparação ao grupo não tratado e ao grupo controle de nanogéis de quitosana. Essas descobertas destacam o potencial terapêutico dos nanogéis enriquecidos com pós-bióticos na promoção da cicatrização de feridas (Ashoori et al., 2020).

As loções fornecem um meio fluido para a administração de pós-bióticos, tornando-as ideais para cobrir grandes áreas de feridas com irritação mínima. Ekrami *et al.* (2024) formularam uma loção contendo lisados de *L. rhamnosus* e *B. coagulans*. Os ensaios *in vivo* demonstraram redução significativa no tamanho da ferida e melhora da função da barreira da pele, com alta adesão do paciente e nenhum efeito adverso relatado (Ekrami; Mahmoudifard; Khodabandeh Shahraky, 2024). As loções, de natureza fluida, com polímeros de ácido hialurônico, quitosana e álcool polivinílico foram usados para fabricar nanofibras usando a técnica de eletrofiação, que garante distribuição uniforme e rápida absorção, o que é benéfico para feridas que exigem aplicação frequente de compostos bioativos (Ekrami; Mahmoudifard; Khodabandeh Shahraky, 2024).

As formulações pós-bióticas revisadas demonstram diversas estratégias no tratamento de feridas, cada uma oferecendo benefícios exclusivos com base no tipo de sistema de administração. Os géis, conforme mostrado por Zouari *et al.* (2016), fornecem barreiras eficazes que retêm umidade e promovem a cicatrização em feridas superficiais (Zouari et al., 2016). Filmes e hidrogéis, desenvolvidos por Jamaran *et al.* (2021) e Shokatayeva *et al.* (2021), focam na liberação sustentada e na manutenção de um ambiente ideal para a ferida, provando ser eficazes em feridas infectadas e complexas (Jamaran et al., 2021; Shokatayeva; Savitskaya; Kistaubayeva, 2021). Loções, como as formuladas por Ekrami *et al.* (2024), oferecem facilidade de aplicação e alta adesão do paciente, tornando-as adequadas para áreas de feridas grandes ou sensíveis (Ekrami; Mahmoudifard; Khodabandeh Shahraky, 2024). No geral, os pós-bióticos representam uma opção estável e versátil para o tratamento de feridas, abordando aspectos-chave como controle de infecção, redução da inflamação e regeneração tecidual. Mais estudos são necessários para otimizar essas formulações e estabelecer protocolos padronizados para uso clínico.

Um *patch* de microagulha *core-shell* (CSMN), composto de ácido hialurônico e gelatina de metacrilato, foi projetado para liberar sequencialmente complexos de ácido tânico-magnésio (TA-Mg) e vesículas extracelulares de *L. druckerii* (LDEVs). O shell TA-Mg externo fornece ação antibacteriana imediata contra *S. aureus* e *E. coli*, reduz espécies reativas de oxigênio (ROS) e modula a inflamação no local da ferida. O núcleo interno, carregado com LDEVs, facilita a proliferação de queratinócitos e fibroblastos, aumenta a angiogênese (expressão de CD31) e promove a deposição de colágeno, contribuindo para uma regeneração mais rápida do tecido (Qi et al., 2024).

As propriedades físico-químicas e mecânicas do patch CSMN foram otimizadas para garantir força de penetração suficiente para administração transdérmica, biodegradabilidade e liberação bioativa controlada. Ensaios *in vitro* demonstraram forte eficácia antimicrobiana, atividade de eliminação de ROS e migração celular aprimorada. O perfil de liberação bifásica do sistema permite o controle precoce da infecção seguido por efeitos regenerativos sustentados. Em camundongos BALB/c, o modelo de ferida excisional infectada confirmou a eficácia terapêutica do patch de microagulha CSMN@TA-Mg/LDEV. Este sistema avançado exibiu fechamento acelerado da ferida, com regeneração epitelial completa observada no dia 21. A análise histológica revelou aumento da deposição de colágeno, aumento da espessura epidérmica, redução da inflamação (IL-6, TNF- $\alpha$ ) e melhora da

elasticidade da pele, ressaltando o potencial das vesículas extracelulares pós-bióticas como agentes bioativos para aplicações de cicatrização de feridas (Qi et al., 2024).

Finalmente, em um modelo de ferida excisional em camundongos nus, os pós-bióticos nisina, clausina e amiloliquecidina, derivados de *B. amyloliquefaciens* e aplicados diretamente nas feridas (sem formulação), demonstraram atividade antibacteriana preliminar contra *Staphylococcus aureus*, incluindo cepas resistentes, com eficácia equivalente à pomada comercial de mupirocina (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, EUA), que deve ser avaliada posteriormente (Staden et al., 2016).

#### 4.7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DE FORMULAÇÕES PÓS-BIÓTICAS E PROBIÓTICAS PARA TERAPIA DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

Nesta revisão foi identificado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. Hausmann *et al.* (2019) investigaram os efeitos de três formulações: Emulsão de *L. lactis* (lisado de *Lactococcus* no veículo), o lisado de *L. lactis* (lisado fermentado de *Lactococcus*, ácido láctico, benzoato de sódio) e veículo (água, glicerina, carbonato de dicaprila, dicaprilato/dicaprato de butilenoglicol, caprilato/caprato de coco, estearato de poliglicerila-6, extrato de cultura de células foliares de *Psilanthus bengalensis*, hialuronato de sódio, goma xantana, cloreto de sódio, behenate de poliglicerila-6, guar hidroxialquila hidroxipropil C18-22, ácido cítrico, hidróxido de sódio, fenoxietanol, benzoato de sódio) que foi aplicada topicamente na hidratação da pele, integridade da barreira e modulação da microbiota em 21 voluntárias saudáveis com tipos de pele Fitzpatrick II e IV (Hausmann et al., 2019). Essas voluntárias receberam as formulações duas vezes ao dia por 30 dias. Os resultados mostraram um aumento na expressão de filagrina e  $\beta$ -defensina-2 humana, estimulando a diferenciação epidérmica e a defesa antimicrobiana, ao mesmo tempo em que reduziu a perda de água transepidérmica (TEWL) em 18%, confirmando suas propriedades de aumento da barreira. Além disso, a formulação otimizou a hidratação da pele e estabilizou o pH, criando um microambiente de pele mais saudável, sem sinais de irritação ou efeitos adversos, demonstrando boa biocompatibilidade. Essas descobertas sugerem que as formulações baseadas em *Lactococcus* podem servir como uma nova abordagem favorável ao microbioma para

melhorar a função da barreira da pele, com potenciais aplicações em produtos dermatológicos (Hausmann et al., 2019).

Outros estudos clínicos demonstraram o potencial terapêutico dos probióticos na cicatrização de feridas, mesmo sem uma formulação dermatológica otimizada. Os ensaios clínicos de Peral et al. (2009, 2010) investigaram a aplicação direta de *L. plantarum* em queimaduras e úlceras venosas crônicas (Peral et al., 2010; Peral; Huaman Martinez; Valdez, 2009).

No primeiro estudo (Peral et al. 2009), 23 pacientes (16 homens, 7 mulheres, com idades entre 20-60 anos) com queimaduras de segundo e terceiro graus cobrindo até 20% da área total da superfície corporal (ATSC) foram incluídos. O grupo experimental recebeu suspensão de *L. plantarum* duas vezes ao dia, enquanto o grupo controle foi tratado com sulfadiazina de prata (SD-Ag), o antimicrobiano padrão para queimaduras. Os resultados mostraram controle de infecção comparável ao SD-Ag, mas com formação superior de tecido de granulação e epiteliação mais rápida no grupo tratado com probiótico. Nenhum efeito adverso foi relatado, sugerindo boa biocompatibilidade do tratamento probiótico (Peral; Huaman Martinez; Valdez, 2009).

No segundo estudo (Peral et al. 2010), 14 pacientes (10 homens, 4 mulheres, com idades entre 41 e 79 anos) com úlceras venosas crônicas com duração superior a três meses e que não respondiam aos tratamentos convencionais foram tratados com suspensão de *L. plantarum* uma vez ao dia. O grupo controle recebeu protocolos padrão de tratamento de feridas. O estudo demonstrou redução significativa da carga bacteriana, desbridamento acelerado da ferida e melhor formação de tecido de granulação, levando à cicatrização completa em 43% dos pacientes em 30 dias. Não foram observados efeitos adversos significativos, reforçando o potencial da terapia probiótica para feridas crônicas (Peral et al., 2010).

#### 4.8 ESTABILIDADE DA FORMULAÇÃO

A estabilidade dos microrganismos probióticos desempenha um papel vital em sua eficácia terapêutica, particularmente em aplicações tópicas onde fatores ambientais podem comprometer sua viabilidade. Vários elementos intrínsecos e extrínsecos, como temperatura, umidade, exposição ao oxigênio, pH e estresse mecânico, podem influenciar a sobrevivência dos probióticos durante a formulação, armazenamento e aplicação (Nualkaekul; Deepika; Charalampopoulos, 2012).

Consequentemente, o design das formulações é essencial para manter a estabilidade dos probióticos. Géis e hidrogéis criam um ambiente úmido, tamponado e semi-oclusivo que ajuda a reter a viabilidade bacteriana, ao mesmo tempo que permite a liberação controlada no local da ferida (Ming et al., 2021; Nezamdoost-Sani et al., 2023; Yin et al., 2024).

Emulgéis e sistemas microencapsulados (como micropartículas e microesferas) fornecem segurança adicional ao envolver fisicamente os microrganismos dentro de matrizes poliméricas, protegendo-os do oxigênio e das forças de cisalhamento durante o processamento e a aplicação (Ben David et al., 2021).

Probióticos liofilizados ou liofilizados em filmes (Brachkova et al., 2011; Farahani et al., 2023; Jamaran et al., 2021) ou microagulhas podem permanecer viáveis por longos períodos quando mantidos em baixas temperaturas, garantindo a estabilidade na prateleira (Chen et al., 2019; Jin et al., 2024; Qi et al., 2024).

Selecionar polímeros biocompatíveis, adicionar crio/lioprotetores e otimizar os níveis de hidratação são fatores cruciais de formulação que melhoram a sobrevivência dos probióticos. Portanto, a eficácia terapêutica dos sistemas probióticos tópicos depende não apenas da escolha da cepa e da dosagem, mas também da capacidade da formulação de manter a viabilidade e garantir a entrega direcionada ao leito da ferida.

Embora as formulações probióticas, simbióticas e pós-bióticas administradas por diferentes sistemas cutâneos possam beneficiar o tratamento de feridas, estudos adicionais são necessários para otimizar essas formulações e estabelecer protocolos padronizados para uso clínico. Para facilitar a tradução clínica, vários elementos da formulação precisam ser aprimorados. As principais áreas para melhoria incluem garantir a viabilidade a longo prazo dos probióticos em condições de armazenamento ambiente, aumentar a estabilidade física e química das formulações e aprimorar as propriedades bioadesivas e oclusivas para promover melhor retenção na pele. Além disso, é vital otimizar a cinética de liberação para manter as concentrações terapêuticas no local da ferida. Também é necessário dar atenção à escalabilidade dos processos de produção e sua compatibilidade com os métodos de esterilização para facilitar o caminho para a aprovação regulatória. Ademais, estabelecer protocolos de teste padronizados — como modelos de correlação *in vitro-in vivo*, testes de

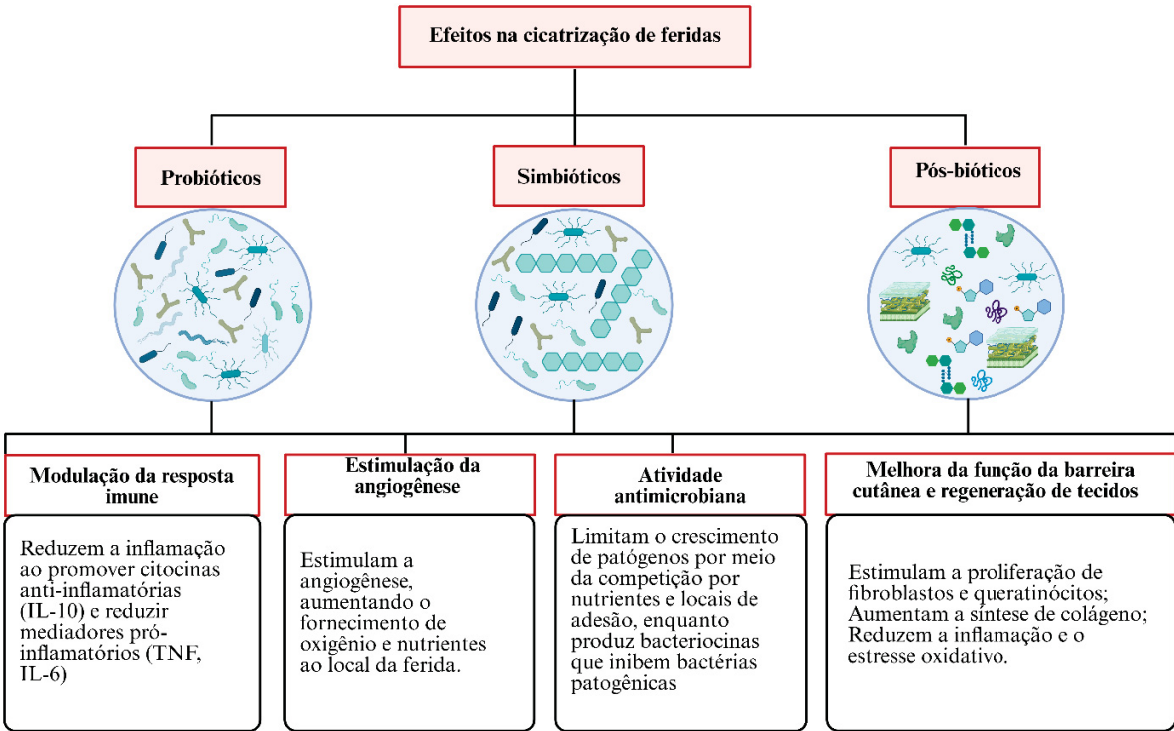
biocompatibilidade e avaliações de prazo de validade — é crucial para garantir a reprodutibilidade e a adesão aos padrões regulatórios.

Apesar desses resultados clínicos positivos, a falta de um sistema estruturado de administração de probióticos pode ter limitado todo o potencial terapêutico do tratamento. Além disso, ambos os estudos seguiram um delineamento aberto e não randomizado, o que significa que não foram implementados cegamento nem randomização, o que poderia introduzir viés na avaliação dos resultados.

**5 VISÃO GERAL DAS FUNÇÕES DOS PROBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS IDENTIFICADOS NESTA REVISÃO**

Terapias baseadas em probióticos oferecem uma abordagem multifacetada para a cicatrização de feridas modulando respostas imunes, aumentando as defesas antimicrobianas e promovendo a regeneração tecidual, FIGURA 20. Um dos principais mecanismos identificados nesta revisão foi a modulação da resposta imune, em que os probióticos estimulam a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 enquanto simultaneamente reduzem mediadores pró-inflamatórios como TNF- $\alpha$  e IL-6. Este efeito duplo atenua a inflamação, criando um ambiente propício para o reparo e regeneração tecidual. Além disso, os probióticos estimulam a angiogênese, melhorando o fornecimento de oxigênio e nutrientes para o local da ferida, apoiando a regeneração vascular e acelerando o fechamento da ferida enquanto minimiza as complicações relacionadas à hipóxia (Peral; Huaman Martinez; Valdez, 2009).

FIGURA 20 - FUNÇÕES DOS PROBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS NO AMBIENTE DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS



FONTE: O autor (2025)

Outra função crucial dos probióticos, simbióticos e pós-bióticos é sua atividade antimicrobiana, que ajuda a limitar o crescimento de patógenos competindo por

nutrientes e locais de adesão enquanto produzem bacteriocinas que inibem diretamente bactérias patogênicas. Este mecanismo mantém uma microbiota equilibrada da ferida, reduz o risco de infecção e apoia a cicatrização natural. Além disso, o aprimoramento da função de barreira e a regeneração do tecido ocorrem por meio da estimulação da atividade dos fibroblastos e queratinócitos, aumentando a síntese de colágeno e promovendo o reparo epidérmico. Ao reduzir o estresse oxidativo e a inflamação, os probióticos aceleram ainda mais a regeneração do tecido e fortalecem a barreira da pele (Locker et al., 2024).

O uso de probióticos na cicatrização de feridas representa uma alternativa promissora aos tratamentos antimicrobianos convencionais, particularmente em feridas infectadas, onde manter um microbioma da pele equilibrado é importante para a regeneração do tecido. O desenvolvimento de hidrogéis bacterianos vivos, bem como outras formulações avançadas baseadas em probióticos, pode fornecer uma estratégia biocompatível e livre de antibióticos convencionais para o tratamento de feridas crônicas e infectadas. No entanto, vários desafios devem ser enfrentados antes que essas terapias possam ser amplamente adotadas na prática clínica.

Os géis são o sistema de administração mais comumente usados para probióticos, simbióticos e pós-bióticos devido às suas propriedades hidratantes, liberação controlada e biocompatibilidade, criando um ambiente favorável para microrganismos e cicatrização de feridas. Sua capacidade de manter a umidade, promover epitelização, deposição de colágeno e reduzir a inflamação melhora a regeneração do tecido. A combinação de géis com curativos para feridas é essencial para proteger a ferida, otimizar as condições de cicatrização e apoiar a restauração da função de barreira (Lu et al., 2021; MADS et al., 2023; Mei et al., 2022; Ming et al., 2021; Nezamdoost-Sani et al., 2023; Oryan et al., 2018; Xu et al., 2024; Yang et al., 2024a).

As principais limitações na pesquisa atual incluem a falta de comparações diretas com tratamentos padrão, pois muitos estudos não avaliaram terapias baseadas em probióticos contra antibióticos convencionais, sulfadiazina de prata ou fatores de crescimento. Outra limitação é a ausência de dados de estabilidade de longo prazo, levantando preocupações sobre a viabilidade probiótica e o prazo de validade em produtos formulados (Locker et al., 2024).

Comparando com outros estudos sobre formulações cutâneas com o uso de probióticos, Asgari *et. al.* (2020) com o objetivo de elucidar o potencial do uso de

carreadores poliméricos para melhorar a funcionalidade dos probióticos, observou que seleção correta do(s) carreador(es) polimérico(s) em relação à cepa candidata, procedimento de fabricação, condições de armazenamento e local de entrega alvo melhoraria a funcionalidade dos probióticos (Asgari et al., 2020).

Outro trabalho sobre uso de probióticos dermatológicos de Knackstedt *et. al.* (2020) uma revisão sistemática de estudos que investigaram o papel dos probióticos tópicos na mitigação de doenças da pele. Eles concluíram que: a aplicação exógena de probióticos na pele deve promover um equilíbrio bacteriano positivo para mitigar ou potencialmente eliminar condições patológicas. A estratégia de tratamento mais eficaz pode incluir uma combinação de terapia tópica e oral além do antibióticos em conjunto para permitir o direcionamento de bactérias patogênicas, ao mesmo tempo em que fornecem suporte para bactérias comensais e benéficas (Knackstedt; Knackstedt; Gatherwright, 2020).

## 6 CONCLUSÃO

Este estudo explorou o potencial terapêutico de formulações contendo probióticos, simbióticos e pós-bióticos para cicatrização de feridas, destacando sua eficácia na modulação da resposta imune, controle de infecções e promoção da regeneração tecidual. Os achados desta revisão demonstram que formulações de cepas probióticas aplicadas topicamente exibem propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, estimulantes da angiogênese e regeneradoras de tecidos, tornando-as alternativas promissoras aos tratamentos antimicrobianos convencionais.

Apesar dos resultados experimentais promissores, a produção em escala industrial de formulações probióticas — particularmente aquelas que exigem altas concentrações ( $\geq 10^{10}$  UFC/g) — enfrenta importantes desafios técnicos e econômicos. Atingir esses níveis depende da otimização precisa dos processos de fermentação e dos meios nutritivos para garantir altos rendimentos e, ao mesmo tempo, controlar os custos (Myo et al., 2025; Venkatesh et al., 2024). Além disso, manter a viabilidade microbiana durante o processamento e o armazenamento continua sendo um gargalo crítico. Abordagens como microencapsulação ou super enchimento são frequentemente empregadas para preservar a viabilidade, mas podem aumentar significativamente os custos de produção e limitar a escalabilidade. Portanto, embora tecnicamente viável, o uso terapêutico generalizado de produtos probióticos em altas doses exigirá a superação de obstáculos econômicos e tecnológicos para garantir eficácia clínica, eficiência de fabricação e acessibilidade ao mercado (Von Wright, 2020).

Os estudos em animais analisados mostraram que diferentes sistemas de administração, como hidrogéis, pomadas, filmes e micropartículas em pó, podem otimizar a estabilidade e a viabilidade de microrganismos benéficos, proporcionando efeitos terapêuticos prolongados e eficientes. No entanto, a avaliação do risco de viés destacou lacunas metodológicas, particularmente na randomização, cegamento e alocação de animais, enfatizando a necessidade de maior rigor experimental para fortalecer as evidências científicas. Para aprimorar a qualidade e a reprodutibilidade dos estudos com animais, é essencial promover a conformidade com diretrizes como a ARRIVE (Pesquisa Animal: Relato de Experimentos *In Vivo*) (Belkaid; Segre, 2014b) e incentivar o pré-registro de protocolos experimentais, o que garante melhor documentação dos processos de randomização, cegamento e alocação.

Avanços na engenharia de biomateriais e o desenvolvimento de dispositivos de liberação para microrganismos benéficos, como adesivos e curativos para feridas, podem aumentar ainda mais o uso de probióticos, simbióticos e pós-bióticos na cicatrização de feridas, promovendo um microambiente equilibrado e acelerando o processo regenerativo. No entanto, para permitir sua integração na prática clínica, mais ensaios clínicos robustos são necessários para confirmar sua eficácia e segurança em larga escala, estabelecendo essas formulações como uma estratégia inovadora, biocompatível e eficiente para tratar feridas crônicas e infectadas. O número limitado de ensaios clínicos identificados destaca uma lacuna entre a pesquisa pré-clínica e a aplicação clínica. Essa escassez pode refletir desafios como a complexidade regulatória das terapias baseadas no microbioma, a variabilidade na formulação e na seleção de cepas, e as dificuldades inerentes ao desenvolvimento de protocolos clínicos padronizados para a cicatrização de feridas.

## 6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

No geral, probióticos, simbióticos e pós-bióticos exibem modulação imunológica, estimulação da angiogênese, atividade antimicrobiana, regeneração do tecido e restauração da função de barreira, reforçando seu potencial terapêutico para a cicatrização de feridas. Essas estratégias direcionadas ao microbioma representam uma alternativa promissora às abordagens convencionais de tratamento de feridas. Devido cada tipo de cepa probiótica ter seu metabolismo específico, no qual pode ser modulado dependendo da natureza e disponibilidade do substrato, favorecendo a adaptação ao meio em que está inserido. Nas formulações biotecnológicas com produtos probióticos, simbióticos e pós-bióticos é importante realizar estudos de metabolômica das cepas utilizadas, com o intuito de identificar os metabólitos responsáveis pela cicatrização de feridas, sendo que algumas cepas têm maior eficiência como antibiótico e outras como anti-inflamatório, assim como na regeneração celular.

Pesquisas futuras devem se concentrar na otimização da estabilidade da formulação, padronização da dose e validação clínica para estabelecer terapias baseadas em probióticos e derivados como alternativas eficazes para o tratamento de feridas. A incorporação de bióticos em formulações dermatológicas otimizadas, como hidrogéis, filmes ou adesivos de microagulhas, pode aumentar a viabilidade

bacteriana, garantir liberação controlada e melhorar a adesão ao leito da ferida, criando um microambiente mais favorável para a cicatrização.

Estudos clínicos mais criteriosos são necessários para avaliar sua eficácia e segurança, particularmente na integração do enxerto de pele (autólogo) e nos resultados de cicatrização de feridas crônicas. Explorar combinações sinérgicas com outros compostos bioativos pode favorecer ainda mais os benefícios terapêuticos, fornecendo uma alternativa cientificamente robusta e clinicamente viável aos tratamentos antimicrobianos convencionais.

## REFERÊNCIAS

AGGARWAL, Sunita *et al.* Postbiotics: From emerging concept to application. **Frontiers in Sustainable Food Systems**, v. 6, 21 set. 2022.

AHMADIAN, Zainab; GHEYBI, Homa; ADELI, Mohsen. Efficient wound healing by antibacterial property: Advances and trends of hydrogels, hydrogel-metal NP composites and photothermal therapy platforms. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 73, p. 103458, 1 jul. 2022.

AKHTAR, Naseem *et al.* Non-invasive drug delivery technology: development and current status of transdermal drug delivery devices, techniques and biomedical applications. **Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik**, v. 65, n. 3, p. 243–272, 1 jun. 2020.

AKHTARI, Negin *et al.* Natural agents as wound-healing promoters. **Inflammopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 101–125, 1 fev. 2024.

AL-RASHIDI, Hanan E. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 3, p. 1628–1643, mar. 2022.

ALVEN, Sibusiso; ADERIBIGBE, Blessing Atim. Chitosan and Cellulose-Based Hydrogels for Wound Management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 24, p. 9656, 18 dez. 2020.

ANTÃO, H. S. *et al.* Efficacy, tolerability and acceptability of topical regimens containing the prebiotic Biolin in children suffering from atopic dermatitis. **European Journal of Pediatric Dermatology**, v. 27, n. 2, p. 102–112, 2017.

ASGARI, Shadi *et al.* Polymeric carriers for enhanced delivery of probiotics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 161–162, p. 1–21, 1 jan. 2020.

ASHOORI, Yousef *et al.* Development and In Vivo Characterization of Probiotic Lysate-Treated Chitosan Nanogel as a Novel Biocompatible Formulation for Wound Healing. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 8868618, 28 dez. 2020.

**ATCC: The Global Bioresource Center | ATCC.** Disponível em: <<https://www.atcc.org/>>. Acesso em: 4 jun. 2025.

BĂDĂLUȚĂ, Valentina Alexandra *et al.* Probiotics in Wound Healing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 11, p. 5723, 24 maio 2024.

BAJINKA, Ousman *et al.* Extrinsic factors influencing gut microbes, the immediate consequences and restoring eubiosis. **AMB Express**, v. 10, p. 130, 25 jul. 2020.

BAZJOO, A. *et al.* Effect of cell-free supernatant of *Bifidobacterium bifidum* combined with chitosan biodegradable film on full thickness wound healing in rats. **Physiology and Pharmacology (Iran)**, v. 26, n. 4, p. 468–479, 2022.

BEKIARIDOU, Alexandra *et al.* Probiotics and Their Effect on Surgical Wound Healing: A Systematic Review and New Insights into the Role of Nanotechnology. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4265, dez. 2021.

BELKAID, Yasmine; SEGRE, Julia A. Dialogue between skin microbiota and immunity. **Science**, v. 346, n. 6212, p. 954–959, 21 nov. 2014a.

BELKAID, Yasmine; SEGRE, Julia A. Dialogue between skin microbiota and immunity. **Science**, v. 346, n. 6212, p. 954–959, 21 nov. 2014b.

BEN DAVID, Noa *et al.* *Bacillus subtilis* in PVA Microparticles for Treating Open Wounds. **ACS Omega**, v. 6, n. 21, p. 13647–13653, 20 maio 2021.

BEYENE, Robel T.; DERRYBERRY, Stephen Lentz; BARBUL, Adrian. The Effect of Comorbidities on Wound Healing. **Surgical Clinics of North America**, Wound Management. v. 100, n. 4, p. 695–705, 1 ago. 2020.

BIANCONI, Irene; ASCHBACHER, Richard; PAGANI, Elisabetta. Current Uses and Future Perspectives of Genomic Technologies in Clinical Microbiology. **Antibiotics**, v. 12, n. 11, p. 1580, nov. 2023.

BOLLAG, Wendy B. *et al.* Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 318, n. 6, p. C1144, 8 abr. 2020.

BOXBERGER, Manon *et al.* Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. **Microbiome**, v. 9, p. 125, 30 maio 2021.

BRACHKOVA, M. I. *et al.* Alginate films containing *Lactobacillus plantarum* as wound dressing for prevention of burn infection. **JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION**, v. 79, n. 4, p. 375–377, 2011.

BRACHKOVA, M. I.; DUARTE, A.; PINTO, J. F. Alginate films containing viable *Lactobacillus plantarum*: Preparation and in vitro evaluation. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 2, p. 357–363, 2012.

BUHAŞ, Mihaela Cristina *et al.* Gut Microbiota in Psoriasis. **Nutrients**, v. 14, n. 14, p. 2970, 20 jul. 2022.

BURGESS, Matthew *et al.* The Immune and Regenerative Response to Burn Injury. **Cells**, v. 11, n. 19, p. 3073, 29 set. 2022.

BUSTAMANTE, Mariela *et al.* Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. **Folia Microbiologica**, v. 65, n. 2, p. 245–264, 2020.

BUTLER, É.; LUNDQVIST, C.; AXELSSON, J. Lactobacillus reuteri DSM 17938 as a Novel Topical Cosmetic Ingredient: A Proof of Concept Clinical Study in Adults with Atopic Dermatitis. **Microorganisms**, v. 8, n. 7, 2020.

BYRD, Allyson L.; BELKAID, Yasmine; SEGRE, Julia A. The human skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 143–155, mar. 2018.

CANCHY, Ludivine *et al.* Wound healing and microbiome, an unexpected relationship. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 37, n. S3, p. 7–15, 2023.

CARMONA-CRUZ, Silvia; OROZCO-COVARRUBIAS, Luz; SÁEZ-DE-OCARIZ, Marimar. The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 834135, 7 mar. 2022.

CELORIA, Valentina *et al.* The Skin Microbiome and Its Role in Psoriasis: A Review. **Psoriasis: Targets and Therapy**, v. 13, p. 71–78, 26 out. 2023.

CERCHIARA, Teresa *et al.* New Spanish Broom dressings based on Vitamin E and Lactobacillus plantarum for superficial skin wounds. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, p. 101499, abr. 2020.

CHEN, Hao *et al.* An injectable self-healing coordinative hydrogel with antibacterial and angiogenic properties for diabetic skin wound repair. **NPG Asia Materials**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 23 jan. 2019.

CHILICKA, Karolina *et al.* Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris—A Narrative Review. **Life**, v. 12, n. 3, p. 422, 15 mar. 2022.

CHIŞ, Adriana Aurelia *et al.* Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1121, 12 maio 2022.

CHONG, Kelvin Kian Long *et al.* Enterococcus faecalis Modulates Immune Activation and Slows Healing During Wound Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 12, p. 1644–1654, 15 dez. 2017.

CINQUE, Benedetta *et al.* Use of Probiotics for Dermal Applications. *In: [S.l.: S.n.]*. v. 21 p. 221–241.

**Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM).** Disponível em: <<https://www.pasteur.fr/en/cncm>>. Acesso em: 4 jun. 2025.

**Culture Collection | NCIMB.** , 2023. Disponível em: <<https://www.ncimb.com/culture-collection/>>. Acesso em: 4 jun. 2025

DAS, Tridip K. *et al.* Current status of probiotic and related health benefits. **Applied Food Research**, v. 2, n. 2, p. 100185, 1 dez. 2022.

DE ALMEIDA, Carolina Vieira; ANTIGA, Emiliano; LULLI, Matteo. Oral and Topical Probiotics and Postbiotics in Skincare and Dermatological Therapy: A Concise Review. **Microorganisms**, v. 11, n. 6, p. 1420, 27 maio 2023.

DI MARZIO, Luisa *et al.* Effect of the Lactic Acid Bacterium *Streptococcus thermophilus* on Ceramide Levels in Human Keratinocytes In Vitro and Stratum Corneum In Vivo. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 113, n. 1, p. 98–106, 1 jul. 1999.

DI TOMMASO, Natalia; GASBARRINI, Antonio; PONZIANI, Francesca Romana. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 23, p. 12836, 6 dez. 2021.

DINIĆ, Miroslav *et al.* Postbiotic lactobacilli induce cutaneous antimicrobial response and restore the barrier to inhibit the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus* in vitro and ex vivo. **The FASEB Journal**, v. 38, n. 14, p. e23801, 2024.

DISSEMOND, Joachim; ROMANELLI, Marco. Inflammatory skin diseases and wounds. **British Journal of Dermatology**, v. 187, n. 2, p. 167–177, 2022.

DUBEY, A. K. *et al.* Insight Into the Beneficial Role of *Lactiplantibacillus plantarum* Supernatant Against Bacterial Infections, Oxidative Stress, and Wound Healing in A549 Cells and BALB/c Mice. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 728614, 2021.

DUBEY, A. K. *et al.* Healing wounds, defeating biofilms: *Lactiplantibacillus plantarum* in tackling MRSA infections. **Frontiers in microbiology**, v. 14, p. 1284195, 2023.

EKRAMI, Elena; MAHMOUDIFARD, Matin; KHODABANDEH SHAHRAKY, Mahvash. Lactosporin loaded electrospun nanofibrous membrane: Novel antibacterial and wound dressing patch. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 96, p. 105635, jun. 2024.

ELVEBAKKEN, Helena Falholt *et al.* Topical Lactiplantibacillus plantarum LB244R® ointment alleviates skin aging: An exploratory trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 6, p. 1911–1918, jun. 2023.

FALANGA, Vincent *et al.* CHRONIC WOUNDS PRIMER. **Nature reviews. Disease primers**, v. 8, n. 1, p. 50, 21 jul. 2022.

FANFARET, Ionut Serban *et al.* Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: Pros and cons (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, n. 6, p. 1376, dez. 2021.

FARAHANI, Fatemeh Hassaninejad *et al.* Improved infectious burn wound healing by applying lyophilized particles containing probiotics and prebiotics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 636, p. 122800, abr. 2023.

FERNANDES, A. *et al.* A systematic review of natural products for skin applications: Targeting inflammation, wound healing, and photo-aging. **Phytomedicine**, v. 115, p. 154824, 1 jul. 2023.

FERNANDEZ, Ritin *et al.* Water for wound cleansing. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2022, n. 9, p. CD003861, 14 set. 2022.

FIJAN, Sabina *et al.* Single-Strain Probiotic Lactobacilli for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 4, p. 1256, 17 abr. 2023.

FINNIN, Barrie C.; MORGAN, Timothy M. Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 10, p. 955–958, 1 out. 1999.

FRYKBERG, Robert G.; BANKS, Jaminelli. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. **Advances in Wound Care**, v. 4, n. 9, p. 560–582, 1 set. 2015.

GALLO, Richard L. Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 6, p. 1213–1214, 1 jun. 2017.

GAO, Ting *et al.* The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut–Skin Axis: A Review. **Nutrients**, v. 15, n. 14, p. 3123, jan. 2023.

GE, Yumei; WANG, Qingqing. Current research on fungi in chronic wounds. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, p. 1057766, 11 jan. 2023.

GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401–1412, 1 jun. 1995.

GOLKAR, Nasim *et al.* A Novel Effective Formulation of Bioactive Compounds for Wound Healing: Preparation, In Vivo Characterization, and Comparison of Various Postbiotics Cold Creams in a Rat Model. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, v. 2021, p. 8577116, 7 dez. 2021.

GOUGH, David *et al.* Evidence Synthesis International (ESI): Position Statement. **Systematic Reviews**, v. 9, p. 155, 10 jul. 2020.

GUAN, Wei *et al.* Instant Protection Spray for Anti-Infection and Accelerated Healing of Empyrosis. **Advanced Materials**, v. 36, n. 3, jan. 2024.

GURUNATHAN, Sangiliyandi; THANGARAJ, Pratheep; KIM, Jin-Hoi. Postbiotics: Functional Food Materials and Therapeutic Agents for Cancer, Diabetes, and Inflammatory Diseases. **Foods**, v. 13, n. 1, p. 89, jan. 2024.

GUSHIKEN, Lucas Fernando Sérgio *et al.* Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. **Life**, v. 11, n. 7, p. 665, jul. 2021.

HABEEBUDDIN, Mohammed *et al.* Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, p. 557, 3 mar. 2022.

HARDY, Holly *et al.* Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. **Nutrients**, v. 5, n. 6, p. 1869–1912, jun. 2013.

HASSANINEJAD FARAHANI, Fatemeh *et al.* Improved infectious burn wound healing by applying lyophilized particles containing probiotics and prebiotics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 636, p. 122800, 5 abr. 2023.

HAUSMANN, Christian *et al.* Reconstructed Human Epidermis Predicts Barrier-Improving Effects of Lactococcus lactis Emulsion in Humans. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 32, n. 2, p. 72–80, 10 jan. 2019.

HIGGINS, Julian P. T. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. 18 out. 2011.

HILL, Colin *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–514, ago. 2014.

HOOIJMANS, Carlijn R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, p. 43, 26 mar. 2014.

HORIKAWA, Y. Effects of Lactobacillus casei-containing ointment on the healing and protection against opportunistic infection of thermal injury wounds in mice. **Hiroshima Journal of Medical Sciences**, v. 35, n. 1, p. 1–14, mar. 1986.

HUA, C. *et al.* Multi-compartmented microgels delivering human derived probiotics and deferoxamine for multidrug-resistant infection and healing. **Chemical Engineering Journal**, v. 483, 2024.

HUANG, Bohan *et al.* Coaxial electrospun nanofiber accelerates infected wound healing via engineered probiotic biofilm. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 279, p. 135100, 1 nov. 2024.

JAGTIANI, Ekta; ADSARE, Sachin. Microencapsulation: Probiotics, Prebiotics, and Nutraceuticals. **Journal of Nanotechnology and Nanomaterials**, v. Volume 3, n. Issue 1, p. 34–60, 7 abr. 2022.

JAMARAN, Shahab *et al.* Novel Wound Dressing Based on Postbiotic/Chitosan Film Accelerates Cutaneous Wound Healing. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 14, n. 12, 2021.

JANDA, J. Michael; ABBOTT, Sharon L. 16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Identification in the Diagnostic Laboratory: Pluses, Perils, and Pitfalls. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 9, p. 2761–2764, set. 2007.

JÄRBRINK, Krister *et al.* The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. **Systematic Reviews**, v. 6, p. 15, 24 jan. 2017.

JIANG, Yanyun *et al.* Cytokines: the diverse contribution of keratinocytes to immune responses in skin. **JCI Insight**, v. 5, n. 20, p. e142067, 15 out. 2020.

JIN, Yinli *et al.* Accelerated infected wound healing by probiotic-based living microneedles with long-acting antibacterial effect. **Bioactive Materials**, v. 38, p. 292–304, ago. 2024.

JONES, M. L. *et al.* A novel nitric oxide producing probiotic patch and its antimicrobial efficacy: preparation and in vitro analysis. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 87, n. 2, p. 509–16, 2010.

JONES, Mitchell *et al.* **Novel nitric oxide producing probiotic wound healing patch: preparation and in vivo analysis in a New Zealand white rabbit model of ischaemic and infected wounds Novel nitric oxide producing probiotic wound healing patch.** , 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7950400/>>

KARIMI, Farkhonde *et al.* Pharmacotechnical aspects of a stable probiotic formulation toward multidrug-resistance antibacterial activity: design and quality control. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 23, n. 1, p. 391, 31 out. 2023.

KASATKIN, M.; SMIRNOVA, L.; BABASKIN, D. Therapeutic effects of Probiotic Ointment for Atopic Dermatitis. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 14, n. 11, p. 6041–6048, 2021.

KASTNER, Monika *et al.* What is the most appropriate knowledge synthesis method to conduct a review? Protocol for a scoping review. **BMC Medical Research Methodology**, v. 12, n. 1, p. 114, 3 ago. 2012.

KAYA, Esingül *et al.* Strong Activity and No Resistance Induction Exerted by Cell-Free Supernatants from *Lactocaseibacillus rhamnosus* against Mono-Species and Dual-Species Biofilms of Wound Pathogens in In Vivo-like Conditions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 4, p. 2087, 8 fev. 2024.

KAZEMI, A. *et al.* Evaluation of antioxidant and antibacterial effects of lactobacilli metabolites- preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells in skin lesions amelioration. **Bioorganic chemistry**, v. 124, p. 105797, 2022.

KHAN, M. A. *et al.* Fabrication of Electrospun Probiotic Functionalized Nanocomposite Scaffolds for Infection Control and Dermal Burn Healing in a Mice Model. **ACS biomaterials science & engineering**, v. 5, n. 11, p. 6109–6116, 2019.

KHODAI, Z. *et al.* Accelerated wound healing process in rat by probiotic *Lactobacillus reuteri* derived ointment. **Journal of basic and clinical physiology and pharmacology**, v. 30, n. 3, 2019.

KIM, J. S. *et al.* Development of guar gum-based dual-layer wound dressing containing *Lactobacillus plantarum*: Rapid recovery and mechanically flexibility. **INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES**, v. 221, p. 1572–1579, 2022.

KIM, Jihyun *et al.* Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 11, n. 5, p. 593–603, 8 jul. 2019.

KIZHAKKEKALAM, V. K.; CHAKRABORTY, K.; KRISHNAN, S. Antibacterial and wound healing potential of topical formulation of marine symbiotic *Bacillus*. **ARCHIVES OF MICROBIOLOGY**, v. 204, n. 10, 2022.

KNACKSTEDT, Rebecca; KNACKSTEDT, Thomas; GATHERWRIGHT, James. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. **Experimental Dermatology**, v. 29, n. 1, p. 15–21, 2020.

KUHN, T. *et al.* A cell-free, biomimetic hydrogel based on probiotic membrane vesicles ameliorates wound healing. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 365, p. 969–980, 2024.

LAS HERAS, Kevin *et al.* Modulating the immune system towards a functional chronic wound healing: A biomaterials and Nanomedicine perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 210, p. 115342, 1 jul. 2024.

LIANG, Bing; XING, Dongming. The Current and Future Perspectives of Postbiotics. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 15, n. 6, p. 1626–1643, 1 dez. 2023.

LINDHOLM, Christina; SEARLE, Richard. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. **International Wound Journal**, v. 13, n. S2, p. 5–15, 2016.

LITTELL, Julia H. Conceptual and practical classification of research reviews and other evidence synthesis products. **Campbell Systematic Reviews**, v. 14, n. 1, p. 1–21, 2018.

LOCKER, Jessica *et al.* Microbiological insights and dermatological applications of live biotherapeutic products. **Journal of Applied Microbiology**, v. 135, n. 8, p. 1xae181, 1 ago. 2024.

LU, Yifei *et al.* Engineering Bacteria-Activated Multifunctionalized Hydrogel for Promoting Diabetic Wound Healing. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 48, p. 2105749, nov. 2021.

MACCELLI, Alessandro *et al.* Correlation between the Antimicrobial Activity and Metabolic Profiles of Cell Free Supernatants and Membrane Vesicles Produced by *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1653, 24 out. 2020.

MADS, Sousa *et al.* Development and Characterization of Hydroxyethyl Cellulose-Based Gels Containing Lactobacilli Strains: Evaluation of Antimicrobial Effects in In Vitro and Ex Vivo Models. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 3, 2023.

MAHESWARY, Thambirajoo; NURUL, Asma Abdullah; FAUZI, Mh Busra. The Insights of Microbes' Roles in Wound Healing: A Comprehensive Review.

**Pharmaceutics**, v. 13, n. 7, p. 981, 29 jun. 2021.

MAHMUD, Md Rayhan *et al.* Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. 2096995, 22 jul. 2022.

MAMUN, Abdullah Al *et al.* Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 21 maio 2024.

MCGOWAN, Jessie *et al.* Reporting scoping reviews—PRISMA ScR extension. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 123, p. 177–179, 1 jul. 2020.

MCGUINNESS, Luke A.; HIGGINS, Julian P. T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. **Research Synthesis Methods**, v. 12, n. 1, p. 55–61, 2021.

MEHDI-ALAMDARLOO, S. *et al.* Formulation development of a topical probiotic gel for antidermatophytosis effect. **Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products**, v. 11, n. 3, 2016.

MEI, L. *et al.* Injectable and Self-Healing Probiotics-Loaded Hydrogel for Promoting Superbacteria-Infected Wound Healing. **ACS applied materials & interfaces**, v. 14, n. 18, p. 20538–20550, 2022.

MIHAI, Mara Mădălina *et al.* Host–Microbiome Crosstalk in Chronic Wound Healing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 9, p. 4629, 24 abr. 2024.

MING, Z. *et al.* Living Bacterial Hydrogels for Accelerated Infected Wound Healing. **Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)**, v. 8, n. 24, p. e2102545, 2021.

MOGHADAM, S. S. *et al.* Macroscopic and Microscopic Survey of the Comparative Effects of Lactobacillus plantarum 299v, Its Supernatant, and Imipenem on Infectious Burn Wound Healing in Rats. **Infection, Epidemiology and Microbiology**, v. 6, n. 2, p. 85–93, 2020.

MU, Qinghui; TAVELLA, Vincent J.; LUO, Xin M. Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 19 abr. 2018.

MUNITA, Jose M.; ARIAS, Cesar A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 2, p. 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016–2015, abr. 2016.

MUNN, Zachary *et al.* What are scoping reviews? Providing a formal definition of scoping reviews as a type of evidence synthesis. **JB Evidence Synthesis**, v. 20, n. 4, p. 950, abr. 2022.

MUNN, Zachary *et al.* Investigating different typologies for the synthesis of evidence: a scoping review protocol. **JB Evidence Synthesis**, v. 21, n. 3, p. 592, mar. 2023.

MYO, Nay Zin *et al.* Industrial production and functional profiling of probiotic *Pediococcus acidilactici* 72 N for potential use as a swine feed additive. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 14940, 29 abr. 2025.

NAZARI, Neda; IMANI, Rana; NASIRAIE, Leila Roozbeh. Fiber/hydrogel hybrid wound dressing based on eggshell membrane containing postbiotic ingredients. **Biomaterials Advances**, v. 165, p. 214004, 1 dez. 2024.

NEZAMDOOST-SANI, Narmin *et al.* Alginate and derivatives hydrogels in encapsulation of probiotic bacteria: An updated review. **Food Bioscience**, v. 52, p. 102433, 1 abr. 2023.

NORBURY, William *et al.* Infection in Burns. **Surgical Infections**, v. 17, n. 2, p. 250, 1 abr. 2016.

NUALKAEKUL, Sawaminee; DEEPIKA, Gurjot; CHARALAMPOPOULOS, Dimitris. Survival of freeze dried *Lactobacillus plantarum* in instant fruit powders and reconstituted fruit juices. **Food Research International**, v. 48, n. 2, p. 627–633, 1 out. 2012.

NUUTILA, Kristo; ERIKSSON, Elof. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. **Advances in Wound Care**, v. 10, n. 12, p. 685–698, 1 dez. 2021.

OLEJNICZAK-STARUCH, Irmina *et al.* Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 3998, 13 abr. 2021.

**Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação: FAO no Brasil | Food and Agriculture Organization of the United Nations**. Disponível em: <<https://www.fao.org/brasil/pt/>>. Acesso em: 4 jun. 2025.

ORYAN, A. *et al.* The concurrent use of probiotic microorganism and collagen hydrogel/scaffold enhances burn wound healing: An *in vivo* evaluation. **BURNS**, v. 44, n. 7, p. 1775–1786, 2018.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016.

PATEL, Bharati Kadamb *et al.* The Gut-Skin Microbiota Axis and Its Role in Diabetic Wound Healing—A Review Based on Current Literature. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, p. 2375, 21 fev. 2022.

PATTON, Declan *et al.* Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2024, n. 12, p. CD009362, 3 dez. 2024.

PAVLOU, P. *et al.* Microbiome technology in strengthening the skin's natural barrier. **Epitheorese Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes**, v. 41, n. 1, p. 49–54, 2023.

PERAL, M. C. *et al.* Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, n. 3, p. 281–286, 1 mar. 2010.

PERAL, Maria C.; HUAMAN MARTINEZ, Miguel A.; VALDEZ, Juan C. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. **International Wound Journal**, v. 6, n. 1, p. 73–81, 2009.

PETERS, Micah D. J. *et al.* Guidance for conducting systematic scoping reviews. **JB I Evidence Implementation**, v. 13, n. 3, p. 141, set. 2015.

PETERS, Micah D. J. *et al.* Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. **JB I Evidence Synthesis**, v. 18, n. 10, p. 2119, out. 2020.

PIQUÉ, N.; BERLANGA, M.; MIÑANA-GALBIS, D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. null, 2019.

POLAK, Karina *et al.* Microbiome Modulation as a Therapeutic Approach in Chronic Skin Diseases. **Biomedicines**, v. 9, n. 10, p. 1436, 10 out. 2021.

PRAMANIK, Shreyasi *et al.* A systematic review on selection characterization and implementation of probiotics in human health. **Food Science and Biotechnology**, v. 32, n. 4, p. 423–440, 1 mar. 2023.

PROKSCH, Ehrhardt; BRANDNER, Johanna M.; JENSEN, Jens-Michael. The skin: an indispensable barrier. **Experimental Dermatology**, v. 17, n. 12, p. 1063–1072, 2008.

PUEBLA-BARRAGAN, Scarlett; REID, Gregor. Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products: Trends and Challenges. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1249, 26 fev. 2021.

QI, Fangfang *et al.* The Core-Shell Microneedle with Probiotic Extracellular Vesicles for Infected Wound Healing and Microbial Homeostasis Restoration. **Small**, v. 20, n. 46, p. 2401551, nov. 2024.

QI, Yu *et al.* TSG-6 Released from Intradermally Injected Mesenchymal Stem Cells Accelerates Wound Healing and Reduces Tissue Fibrosis in Murine Full-Thickness Skin Wounds. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 134, n. 2, p. 526–537, 1 fev. 2014.

QUEEN, Douglas *et al.* A dressing history. **International Wound Journal**, v. 1, n. 1, p. 59–77, 12 maio 2004.

RASHEED, H. T.; LUTI, K. J. K.; ALAUBYDI, M. A. A PROBIOTIC APPLICATION OF *Lactobacillus acidophilus* HT1 FOR THE TREATMENT OF SOME SKIN PATHOGENS. **IRAQI JOURNAL OF AGRICULTURAL SCIENCES**, v. 51, n. 6, p. 1559–1571, 2020.

REGINA DE SOUZA, Claudia *et al.* Efficacy and safety of probiotics in the treatment of depression and anxiety: An umbrella review of systematic reviews of randomized clinical trials. **PharmaNutrition**, v. 26, p. 100362, 1 dez. 2023.

RIDIANDRIES, Anisyah; TAN, Joanne T. M.; BURSILL, Christina A. The Role of Chemokines in Wound Healing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p. 3217, 18 out. 2018.

ROY, Sashwati *et al.* *Staphylococcus aureus* Biofilm Infection Compromises Wound Healing by Causing Deficiencies in Granulation Tissue Collagen. **Annals of surgery**, v. 271, n. 6, p. 1174–1185, jun. 2020.

ROZAS, Miquel *et al.* From Dysbiosis to Healthy Skin: Major Contributions of *Cutibacterium acnes* to Skin Homeostasis. **Microorganisms**, v. 9, n. 3, p. 628, 18 mar. 2021.

RUFFIN, Manon; BROCHIERO, Emmanuelle. Repair Process Impairment by *Pseudomonas aeruginosa* in Epithelial Tissues: Major Features and Potential Therapeutic Avenues. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, 31 maio 2019.

SALMINEN, Alec T. *et al.* Parallel evaluation of alternative skin barrier models and excised human skin for dermal absorption studies in vitro. **Toxicology in Vitro**, v. 91, p. 105630, 1 set. 2023.

SALMINEN, Seppo *et al.* The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 9, p. 649–667, 2021.

SÁNCHEZ-PELLICER, Pedro *et al.* Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut–Skin Axis. **Microorganisms**, v. 10, n. 7, p. 1303, 27 jun. 2022.

SANDHU, S. K. *et al.* Nanocurcumin and viable *Lactobacillus plantarum* based sponge dressing for skin wound healing. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS**, v. 643, 2023.

SANFORD, James A.; GALLO, Richard L. Functions of the skin microbiota in health and disease. **Seminars in immunology**, v. 25, n. 5, p. 370–377, 30 nov. 2013.

SANGHA, Mahaveer S.; DERODE, Florence; MEYS, Rhonda. Wound healing, scarring and management. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 49, n. 4, p. 325–336, 1 abr. 2024.

SATCHANSKA, Galina; DAVIDOVA, Slavena; PETROV, Petar D. Natural and Synthetic Polymers for Biomedical and Environmental Applications. **Polymers**, v. 16, n. 8, p. 1159, jan. 2024.

SEN, Chandan K. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. **Advances in Wound Care**, v. 10, n. 5, p. 281–292, 1 maio 2021.

SHOKATAYEVA, D.; SAVITSKAYA, I.; KISTAUBAYEVA, A. Wound-healing activity of immobilized postbiotics from *Bacillus subtilis* exometabolites. *In*: 2021. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85174200628&doi=10.1051%2fbioconf%2f20214001002&partnerID=40&md5=f41f68bfce1ea2a0f32fd6c502b2d64c>>

SINHA, A. *et al.* Probiotic Bacteria in Wound Healing; An In-Vivo Study. **Iranian journal of biotechnology**, v. 17, n. 4, p. e2188, 2019.

SIVIERI, Katia *et al.* MICROBIOTA DA PELE: NOVOS DESAFIOS. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 50, n. 1, p. 93–112, 13 abr. 2021.

SORG, Heiko; SORG, Christian G. G. Skin Wound Healing: Of Players, Patterns, and Processes. **European Surgical Research**, v. 64, n. 2, p. 141–157, 23 nov. 2022.

STADEN, A. D. P. Van *et al.* Efficacy of lantibiotic treatment of Staphylococcus aureus-induced skin infections, monitored by in vivo bioluminescent imaging.

**Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 7, p. 3948–3955, 2016.

SWANSON, Kelly S. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 11, p. 687–701, 2020.

SZALAY, Sarah de; WERTZ, Philip W. Protective Barriers Provided by the Epidermis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3145, 5 fev. 2023.

TEOT, Luc; OHURA, Norihiko. Challenges and Management in Wound Care. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 147, n. 1S-1, p. 9S, jan. 2021.

TONG, Yucui *et al.* Optimizing postbiotic production through solid-state fermentation with *Bacillus amyloliquefaciens* J and *Lactiplantibacillus plantarum* SN4 enhances antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory activities. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 7 set. 2023.

TRICCO, Andrea C. *et al.* Same family, different species: methodological conduct and quality varies according to purpose for five types of knowledge synthesis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 96, p. 133–142, 1 abr. 2018a.

TRICCO, Andrea C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467–473, 2 out. 2018b.

TRICCO, Andrea C.; TETZLAFF, Jennifer; MOHER, David. The art and science of knowledge synthesis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 1, p. 11–20, 1 jan. 2011.

TRØSTRUP, H. *et al.* What Is New in the Understanding of Non Healing Wounds Epidemiology, Pathophysiology, and Therapies. **Ulcers**, v. 2013, n. 1, p. 625934, 2013.

TSAI, W. H. *et al.* Heat-Killed Lactobacilli Preparations Promote Healing in the Experimental Cutaneous Wounds. **CELLS**, v. 10, n. 11, 2021a.

TSAI, Wan-Hua *et al.* Regulatory effects of *Lactobacillus plantarum*-GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 5, p. 1114–1120, 1 jan. 2021b.

TSIOURIS, Christos G.; TSIOURI, Maria G. Human microflora, probiotics and wound healing. **Wound Medicine**, v. 19, p. 33–38, 1 dez. 2017.

TURRONI, Francesca *et al.* *Bifidobacterium bifidum* as an example of a specialized human gut commensal. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, p. 437, 21 ago. 2014.

VELNAR, T.; BAILEY, T.; SMRKOLJ, V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. **Journal of International Medical Research**, v. 37, n. 5, p. 1528–1542, 1 out. 2009.

VENKATESH, Guru Prasad *et al.* An Updated Review on Probiotic Production and Applications. **Gastroenterology Insights**, v. 15, n. 1, p. 221–236, mar. 2024.

VON WRIGHT, Atte. Regulatory Aspects of Probiotics and Other Microbial Products Intended for Skin Care. *In: Skin Microbiome Handbook*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2020. p. 321–341.

WANG, Xi; KHALIL, Raouf A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. **Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)**, v. 81, p. 241–330, 2018.

WEGH, Carrie A. M. *et al.* Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 19, p. 4673, 20 set. 2019.

WONG, Richard *et al.* The dynamic anatomy and patterning of skin. **Experimental Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 92–98, 2016.

**World Gastroenterology Organisation (WGO)**. Disponível em: <<https://www.worldgastroenterology.org>>. Acesso em: 4 jun. 2025.

**World Health Organization (WHO)**. Disponível em: <<https://www.who.int>>. Acesso em: 4 jun. 2025.

XU, H. *et al.* Highly active probiotic hydrogels matrixed on bacterial EPS accelerate wound healing via maintaining stable skin microbiota and reducing inflammation. **Bioactive materials**, v. 35, p. 31–44, 2024.

XU, Xiaoming *et al.* Kinetics of drug release from ointments: Role of transient-boundary layer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 1, p. 31–39, 15 out. 2015.

YAKUPU, Aobuliximu *et al.* The epidemiological characteristic and trends of burns globally. **BMC Public Health**, v. 22, p. 1596, 22 ago. 2022.

YAKUPU, Aobuliximu *et al.* The burden of skin and subcutaneous diseases: findings from the global burden of disease study 2019. **Frontiers in Public Health**, v. 11, 2023.

YANG, Ling *et al.* Novel probiotic-bound oxidized Bletilla striata polysaccharide-chitosan composite hydrogel. **Materials Science and Engineering: C**, v. 117, p. 111265, dez. 2020.

YANG, Xiaopeng *et al.* A Living Microecological Hydrogel with Microbiota Remodeling and Immune Reinstatement for Diabetic Wound Healing. **Advanced Healthcare Materials**, v. 13, n. 23, p. 2400856, 2024a.

YANG, Yuyan *et al.* The role of the skin microbiome in wound healing. **Burns & Trauma**, v. 12, p. tkad059, 4 mar. 2024b.

YIN, Zhe *et al.* Topical probiotics in wound care: A review of effects, mechanisms, and applications. **Interdisciplinary Nursing Research**, v. 3, n. 2, p. 63, jun. 2024.

ZHANG, X. *et al.* Efficacy and safety of a cream containing panthenol, prebiotics, and probiotic lysate for improving sensitive skin symptoms. **Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)**, v. 30, n. 1, p. e13540, 2024.

ZHOU, Chen *et al.* Metal-phenolic self-assembly shielded probiotics in hydrogel reinforced wound healing with antibiotic treatment. **Materials Horizons**, v. 10, n. 8, p. 3114–3123, 2023.

ZHU, Yibin; YU, Xi; CHENG, Gong. Human skin bacterial microbiota homeostasis: A delicate balance between health and disease. **mLife**, v. 2, n. 2, p. 107–120, 2023.

ZIELIŃSKA, Małgorzata *et al.* Wound Microbiota and Its Impact on Wound Healing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 24, p. 17318, 10 dez. 2023.

ZIMOCH, Jakub *et al.* Bio-engineering a prevascularized human tri-layered skin substitute containing a hypodermis. **Acta Biomaterialia**, v. 134, p. 215–227, 15 out. 2021.

ŻÓŁKIEWICZ, Jakub *et al.* Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2189, 23 jul. 2020.

ZOU, Zhiran *et al.* A Single-Cell Transcriptomic Atlas of Human Skin Aging. **Developmental Cell**, v. 56, n. 3, p. 383- 397.e8, 8 fev. 2021.

ZOUARI, Raida *et al.* Evaluation of dermal wound healing and in vitro antioxidant efficiency of *Bacillus subtilis* SPB1 biosurfactant. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 878–891, dez. 2016.

## APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA NAS BASES DE DADOS

| PubMed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Query box                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Resultados |
| <p>#1</p> <p>((((((((((skin[Title/Abstract]) OR (dermatitis[Title/Abstract])) OR (wound*[Title/Abstract])) OR (acne[Title/Abstract])) OR (psoriasis[Title/Abstract])) OR ("skin carcinogenesis"[Title/Abstract])) OR (rosacea[Title/Abstract])) OR (dyspigmentation[Title/Abstract])) OR (dandruff[Title/Abstract])) OR ("dry skin"[Title/Abstract])) OR (eczema[Title/Abstract])) OR (dysbiosis[Title/Abstract])) OR (aging[Title/Abstract]))</p>  |            |
| <p>#2</p> <p>((((((((probiotic*[Title/Abstract]) OR (prebiotic*[Title/Abstract])) OR (synbiotic*[Title/Abstract])) OR (postbiotic*[Title/Abstract])) OR (lactobacillus[Title/Abstract])) OR (bifidobacterium[Title/Abstract])) OR (vitreoscilla[Title/Abstract])) OR (bacillus[Title/Abstract]))</p>                                                                                                                                                |            |
| <p>#3</p> <p>((((((((((microparticle*[Title/Abstract]) OR ("topical formulation"[Title/Abstract])) OR (cream[Title/Abstract])) OR (gel[Title/Abstract])) OR (film[Title/Abstract])) OR (pats[Title/Abstract])) OR (ointment*[Title/Abstract])) OR (lotion[Title/Abstract])) OR (lotion[Title/Abstract])) OR (emulsion*[Title/Abstract])) OR (patch[Title/Abstract])) OR (foam[Title/Abstract])) OR ("cutaneous formulation*" [Title/Abstract]))</p> |            |
| #1 AND #2 AND #3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>333</b> |
| Scopus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
| Query box                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Resultados |
| <p>#1</p> <p>( TITLE-ABS-KEY ( skin ) OR TITLE-ABS-KEY ( dermatitis ) OR TITLE-ABS-KEY ( wound* ) OR TITLE-ABS-KEY ( acne ) OR TITLE-ABS-KEY ( psoriasis ) OR TITLE-ABS-KEY ( "skin carcinogenesis" ) OR TITLE-ABS-KEY ( rosacea ) OR TITLE-ABS-KEY ( dyspigmentation ) OR TITLE-ABS-KEY ( dandruff ) OR TITLE-ABS-KEY ( "dry skin" ) OR TITLE-ABS-KEY ( eczema ) OR TITLE-ABS-KEY ( dysbiosis ) OR TITLE-ABS-KEY ( aging ) )</p>                   |            |
| #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| ( TITLE-ABS-KEY ( probiotic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( prebiotic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( synbiotic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( postbiotic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( lactobacillus ) OR TITLE-ABS-KEY ( bifidobacterium ) OR TITLE-ABS-KEY ( vitreoscilla ) OR TITLE-ABS-KEY ( bacillus ) )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |
| #3<br>( TITLE-ABS-KEY ( microparticle* ) OR TITLE-ABS-KEY ( "topical formulation" ) OR TITLE-ABS-KEY ( cream ) OR TITLE-ABS-KEY ( gel ) OR TITLE-ABS-KEY ( film ) OR TITLE-ABS-KEY ( pats ) OR TITLE-ABS-KEY ( ointment* ) OR TITLE-ABS-KEY ( lotion ) OR TITLE-ABS-KEY ( emulsion* ) OR TITLE-ABS-KEY ( patch ) OR TITLE-ABS-KEY ( foam ) OR TITLE-ABS-KEY ( "cutaneous formulation*" ) )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |
| 1# AND #2 AND 3#<br>( ( TITLE-ABS-KEY ( skin ) OR TITLE-ABS-KEY ( dermatitis ) OR TITLE-ABS-KEY ( wound* ) OR TITLE-ABS-KEY ( acne ) OR TITLE-ABS-KEY ( psoriasis ) OR TITLE-ABS-KEY ( "skin carcinogenesis" ) OR TITLE-ABS-KEY ( rosacea ) OR TITLE-ABS-KEY ( dyspigmentation ) OR TITLE-ABS-KEY ( dandruff ) OR TITLE-ABS-KEY ( "dry skin" ) OR TITLE-ABS-KEY ( eczema ) OR TITLE-ABS-KEY ( dysbiosis ) OR TITLE-ABS-KEY ( aging ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( probiotic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( prebiotic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( synbiotic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( postbiotic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( lactobacillus ) OR TITLE-ABS-KEY ( bifidobacterium ) OR TITLE-ABS-KEY ( vitreoscilla ) OR TITLE-ABS-KEY ( bacillus ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( microparticle* ) OR TITLE-ABS-KEY ( "topical formulation" ) OR TITLE-ABS-KEY ( cream ) OR TITLE-ABS-KEY ( gel ) OR TITLE-ABS-KEY ( film ) OR TITLE-ABS-KEY ( pats ) OR TITLE-ABS-KEY ( ointment* ) OR TITLE-ABS-KEY ( lotion ) OR TITLE-ABS-KEY ( emulsion* ) OR TITLE-ABS-KEY ( patch ) OR TITLE-ABS-KEY ( foam ) OR TITLE-ABS-KEY ( "cutaneous formulation*" ) ) ) ) | <b>2481</b>       |
| <b>Web of Science</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |
| <b>Query box</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Resultados</b> |
| #1<br>((((((((((TS=(skin)) OR TS=(dermatitis)) OR TS=(wound*)) OR TS=(acne)) OR TS=(psoriasis)) OR TS=("skin carcinogenesis" )) OR TS=(rosacea)) OR TS=(dyspigmentation )) OR TS=(dandruff)) OR TS=("dry skin" )) OR TS=(eczema )) OR TS=(dysbiosis)) OR TS=(aging)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |
| #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                              |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| (((((((TS=(probiotic* )) OR TS=(prebiotic*)) OR TS=(synbiotic*)) OR<br>TS=(postbiotic*)) OR TS=(lactobacillus)) OR TS=(bifidobacterium)) OR<br>TS=(vitreoscilla )) OR TS=(bacillus)                                                                          |             |
| #3<br>(((((((((((TS=(microparticle*)) OR TS=("topical formulation")) OR TS=(cream))<br>OR TS=(gel)) OR TS=(film)) OR TS=(pats)) OR TS=(ointment*)) OR<br>TS=(lotion)) OR TS=( emulsion*)) OR TS=(patch)) OR TS=(foam)) OR TS=(<br>"cutaneous formulation*" ) |             |
| #1 AND #2 AND #3                                                                                                                                                                                                                                             | <b>1145</b> |

FONTE: O autor (2023).

## APÊNDICE 2 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO

| Título                                                                                                                                                                                               | Agentes moduladores do microbioma | Cepas                                                                                           | Formulação              | Doenças de pele                     | Motivos de Exclusão                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Evaluation of the topical healing ability of purified exopolysaccharides (EPSs) from <i>Enterococcus faecalis</i> on skin wounds in male albino mice                                                 | Postbiotics                       | <i>E. faecalis</i> purified (EPSs)                                                              | Ointment                | Skin wounds                         | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Histological Studies on a Newly Isolated <i>Bacillus subtilis</i> D10 Protease in the Debridement of Burn Wound Eschars Using Mouse Model                                                            | Postbiotics                       | <i>Bacillus subtilis</i>                                                                        | Cold cream              | Burn Wound Eschars                  | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Topical application of bacteriocins from <i>Bacillus subtilis</i> promotes <i>Staphylococcus aureus</i> decolonization in acneic skin and improves the clinical appearance of mild-to-moderate acne. | Postbiotics                       | <i>Bacillus subtilis</i>                                                                        | Cream                   | Acne vulgaris                       | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Postbiotics Cosmetic Formulation: In Vitro Efficacy Studies on a Microbiome Friendly Antiperspirant.                                                                                                 | Postbiotics                       | <i>Lactobacillus acidophilus</i>                                                                | Antiperspirant emulsion | bad odor in the axillary microbiota | Formulação cosmética                 |
| Novel topical formulation for ischemic chronic wounds. Technological design, quality control and safety evaluation                                                                                   | Postbiotics                       | <i>Lactobacillus plantarum</i>                                                                  | Cream                   | Ischemic chronic wounds             | Outras condições/doenças de pele     |
| Assessing the effects of common topical exposures on skin bacteria associated with atopic dermatitis                                                                                                 | Probiotics                        | <i>Roseomonas mucosa</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>                                           | Not found               | Atopic dermatitis                   | Formulação não tópica                |
| The Moisturizing Efficacy of a Proprietary Dermo-Cosmetic Product( CLS02021) Versus Placebo in a 4-week Application Period                                                                           | Postbiotics                       | <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> | Cream                   | Dry skin/extremely dry              | Formulação cosmética                 |
| Transdermal Delivery of Living and Biofunctional Probiotics through Dissolvable Microneedle Patches                                                                                                  | Probiotic                         | <i>Lactobacillus spp.</i>                                                                       | Microneedle Patches     | Skin irritation assay               | Outras condições/doenças de pele     |
| Effects of Fermented Oils on Alpha-Biodiversity and Relative Abundance of Cheek Resident Skin Microbiota                                                                                             | postbiotic                        | Não encontrado                                                                                  | Emulsions               | Healthy volunteers                  | Formulação cosmética                 |
| Research on the anti-aging efficacy of fermented lysate VHProbi® MixA as the functional skincare ingredient                                                                                          | postbiotic                        | <i>Lactocaseibacillus paracasei</i>                                                             | Cream                   | Anti-aging                          | Formulação cosmética                 |

|                                                                                                                                                                                                                  |                                    |                                                                                                                                                                    |                                      |                                  |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Effects of a lotion containing probiotic ferment lysate as the main functional ingredient on enhancing skin barrier: a randomized, self-control study                                                            | Probiotic                          | <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> VHProbi® E06 (E06) and <i>L. paracasei</i> VHProbi® E12 (E12), The bacterial strains of E15 and Y21 were isolated from kimchi. | Lotion                               | Skin barrier                     | Formulação cosmética                 |
| Development of Multifunctional Cosmetic Cream Using Bioactive Materials from <i>Streptomyces</i> sp. T65 with Synthesized Mesoporous Silica Particles SBA-15                                                     | Postbiotics                        | <i>Streptomyces</i> sp.                                                                                                                                            | Emulsion                             | Anti-aging                       | Formulação cosmética                 |
| A proof of concept: Clinical anti-aging efficacy and safety of <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> LB244R® applied topically in a double-blinded placebo-controlled study                                       | probiotic                          | <i>L. plantarum</i> LB244R®                                                                                                                                        | Ointments                            | Anti-aging                       | Formulação cosmética                 |
| Topical <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> LB244R® ointment alleviates skin aging: An exploratory trial                                                                                                        | probiotic                          | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>                                                                                                                               | Ointment                             | Anti-aging                       | Formulação cosmética                 |
| Living, quiescent <i>Lactobacillus plantarum</i> Lp90 probiotic, delivered topically to full thickness tissues in vitro via a just-add-water cream delivery system, stimulates the expression of elastin protein | probiotic                          | <i>Lactobacillus plantarum</i>                                                                                                                                     | Cream                                | Anti-aging                       | Formulação cosmética                 |
| Development of Rifampicin-Indocyanine Green-Loaded Perfluorocarbon Nanodroplets for Photo-Chemo-Probiotic Antimicrobial Therapy                                                                                  | probiotic                          | <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                                                                                                                  | Emulsification<br>RIPND-encapsulated | Acne vulgaris                    | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Seven traditional Chinese herbal extracts fermented by <i>Lactobacillus rhamnosus</i> provide anti-pigmentation effects by regulating the CREB/MITF/tyrosinase pathway                                           | probiotic - lactic acid bacterium, | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ,                                                                                                                                   | Gel                                  | Skin pigmentation, acne vulgaris | Formulação cosmética                 |
| Exploring the prebiotic potential of fermented glutinous rice filtrate: In vitro skin bacterial balance and biological activities                                                                                | Prebiotic/<br>Probiotic            | <i>Saccharomyces fibuligera</i> (S. fibuligera) fermented glutinous rice filtrate (FRF)                                                                            | Not found                            | Skin microbial                   | Formulação cosmética                 |
| A multi-functional anti-aging moisturizer maintains a diverse and balanced facial skin microbiome                                                                                                                | Postbiotic                         | <i>Pseudoalteromonas ferment extract</i>                                                                                                                           | Lotion                               | Anti-aging                       | Formulação cosmética                 |

|                                                                                                                                                                                                                                       |                       |                                                                                                    |                                    |                            |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Lactobacillus helveticus-fermented milk whey suppresses melanin production by inhibiting tyrosinase through decreasing MITF expression                                                                                                | probiotic             | <i>Lactobacillus helveticus</i>                                                                    | Fermented milk whey (LHMW)         | Skin pigmentation          | Formulação cosmética             |
| Evaluation of the Preliminary Safety, Tolerability and Colonisation Efficacy of Topical Probiotic Formulations Containing <i>Micrococcus luteus</i> Q24 in Healthy Human Adults                                                       | probiotic             | <i>Micrococcus luteus</i>                                                                          | Aqueous cream and serum            | Anti-aging                 | Formulação cosmética             |
| Formulation and evaluation of UV protective synbiotic skin care topical formulation.                                                                                                                                                  | synbiotic             | biomass of <i>Lactobacillus rhamnosus</i>                                                          | A topical w/o emulsion-based cream | Sunburn complications      | Formulação cosmética             |
| Microbiote cutané et dermatite atopique : vers une nouvelle prise en charge thérapeutique ?                                                                                                                                           | Not found             | Not found                                                                                          | Not found                          | Not found                  | Caracteres não romanos           |
| Improvement of skin barrier dysfunction by <i>Scutellaria baicalensis</i> GEOGI extracts through lactic acid fermentation                                                                                                             | Postbiotics           | <i>Lactobacillus plantarum</i> flavonoid content in the extracts                                   | Ointment                           | Atopic dermatitis          | Formulação cosmética             |
| Multi-omic approach to decipher the impact of skincare products with pre/postbiotics on skin microbiome and metabolome.                                                                                                               | pre/postbiotics       | Not found                                                                                          | Shower gel and body lotion         | Dry skin                   | Formulação cosmética             |
| Efficacy of Probiotic Therapy on Atopic Dermatitis in Adults<br>Depends on the C-159T Polymorphism of the CD14 Receptor Gene - A Pilot Study                                                                                          | probiotic             | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , LA-5 and <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , | Not found                          | Atopic dermatitis          | Formulação não tópica            |
| A Novel Handrub Tablet Loaded with Pre- and Post-Biotic Solid Lipid Nanoparticles Combining Virucidal Activity and Maintenance of the Skin Barrier and Microbiome                                                                     | Postbiotics           | <i>Lactobacillus</i> (Ecoskin®), and alpha-glucan oligosaccharide (Bioecolia®)                     | Handrub Tablet                     | Skin barrier               | Cepa probiótica não identificada |
| A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Anti-Skin-Aging Effect of LactoSporin – The Extracellular Metabolite from <i>Bacillus coagulans</i> (Weizmannia coagulans) MTCC 5856 in Healthy Female Volunteers | Postbiotics           | <i>Bacillus coagulans</i> (Weizmannia coagulans) LactoSporin                                       | Cream                              | Dermatological assessments | Formulação cosmética             |
| Biomolecules of Fermented Tropical Fruits and Fermenting Microbes as Regulators of Human Hair Loss, Hair Quality, and Scalp Microbiota                                                                                                | prebiotics/probiotics | (polyphenols/terpenes/alkaloids) microbial                                                         | Lotion/shampoo                     | Alopecia androgenética     | Cepa probiótica não identificada |

|                                                                                                                                                                                                    |                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                                                   |                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                    |                        |  | exometabolites/<br>membrane<br>components of<br>fermented<br>tropical fruits,<br>Caffein                                                                                                                                                                      |                    |                                                   |                                      |
| Inulin as an effectiveness and safe ingredient in cosmetics                                                                                                                                        | Prebiotics             |  | <i>Inulin, Helianthus tuberosus, chicory, Cichorium intybus.</i>                                                                                                                                                                                              | Body cleaning gels | Skin irritation and sensitization.                | Formulação cosmética                 |
| Skin permeability enhancement by <i>Bacillus subtilis</i> alkaline protease: Application to transdermal drug delivery                                                                              | Postbiotics            |  | <i>Bacillus subtilis</i>                                                                                                                                                                                                                                      | Not found          | Skin permeability                                 | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Topical cream containing live lactobacilli decreases malodor-producing bacteria and downregulates genes encoding PLP-dependent enzymes on the axillary skin microbiome of healthy adult Nigerians. | Probiotics             |  | <i>Lactobacillus pentosus</i>                                                                                                                                                                                                                                 | Cream              | Malodor axillary skin microbiome of healthy adult | Formulação cosmética                 |
| Lactic acid bacteria hydrolysates and their effect on skin hydration                                                                                                                               | Probiotics/Postbiotics |  | <i>L. rhamnosus</i> LB3 (IMB B-7038)<br><i>L. murinus</i> DSM 20452<br><i>L. delbrueckii</i> subsp.<br><i>bulgaricus</i> LB86 (BKPM B-5788)<br><i>L. acidophilus</i> (C)<br><i>L. rhamnosus</i> (C)<br><i>L. delbrueckii</i> subsp.<br><i>bulgaricus</i> LB51 | Creme              | Skin hydration                                    | Formulação cosmética                 |
| Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years.                                                                              | Synbiotics             |  | <i>L. rhamnosus</i> and prebiotic-specific preparation and metabolites secreted by the bacterium. (skim                                                                                                                                                       | Not found          | Atopic dermatitis                                 | Formulação não tópica                |

|                                                                                                                                                                           |             |                                                                                                                                                                                        |                                                         |                                                                               |                                                                         |                                                                         |                                                                         |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                           |             |                                                                                                                                                                                        |                                                         | <i>med milk powder, bovine protein, lactose), potato starch and lactose</i> . |                                                                         |                                                                         |                                                                         |                                      |
| Microbiome technology in strengthening the skin's natural barrier                                                                                                         | Not found   | Not found                                                                                                                                                                              | Not found                                               | Not found                                                                     | Not found                                                               | Not found                                                               | Not found                                                               | Caracteres não romanos               |
| Prebiotic effect of galacto-oligosaccharides on the skin microbiota and determination of their diffusion properties.                                                      | Prebiotic   | Galacto-oligosaccharides prebiotic                                                                                                                                                     | Hydrogel and oil-in-water (O/W) gel emulsion were used. | Skin barrier                                                                  | Skin barrier                                                            | Skin barrier                                                            | Skin barrier                                                            | Formulação cosmética                 |
| Characteristic and quality microbiology solid soap citronella oil with the addition of <i>Lactobacillus brevis</i>                                                        | Synbiotics  | <i>Lactobacillus brevis</i> and <i>Citronella</i> oil                                                                                                                                  | Solid soap                                              | Skin barrier                                                                  | Skin barrier                                                            | Skin barrier                                                            | Skin barrier                                                            | Formulação cosmética                 |
| Effectiveness and tolerance of multicorrective topical treatment for infraorbital dark circles and puffiness.                                                             | Prebiotics  | <i>Tetrahexyldecyl (THD) ascorbate (vitamin C)</i> , <i>prebiotic Inula Helenium</i> , <i>bioavailable peptides</i> , <i>botanical extracts</i> , <i>chrysin</i> , <i>and caffeine</i> | Eye cream                                               | Dark circles, hyperpigmentation, microvasculature congestion, puffiness       | Dark circles, hyperpigmentation, microvasculature congestion, puffiness | Dark circles, hyperpigmentation, microvasculature congestion, puffiness | Dark circles, hyperpigmentation, microvasculature congestion, puffiness | Formulação cosmética                 |
| Purification and characterization of bacteriocin from <i>Lactobacillus acidophilus</i> HT1 and ITS application in a cream formula for the treatment of some skin pathoges | Postbiotics | <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Purification of bacteriocin produced by L. acidophilus</i>                                                                                         | Cream                                                   | Skin pathoges                                                                 | Skin pathoges                                                           | Skin pathoges                                                           | Skin pathoges                                                           | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Probiotic cellulose: Antibiotic-free biomaterials with enhanced antibacterial activity                                                                                    | Postbiotics | <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>lyophilized Acetobacter xylinum</i>                                                                                 | Not found                                               | Severe skin infections and chronic wounds                                     | Severe skin infections and chronic wounds                               | Severe skin infections and chronic wounds                               | Severe skin infections and chronic wounds                               | Sem teste de cicatrização de feridas |

|                                                                                                                                                                             |                         |                                                                                                                        |                      |                                                                   |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Regulatory effects of <i>Lactobacillus plantarum</i> -GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome                                                               | Probiotics              | <i>Lactobacillus plantarum</i> -GMNL6                                                                                  | Cream                | Microbioma da pele                                                | Formulação cosmética             |
| Benefits of the Dermocosmetic Mineral 89 Probiotic Fractions Adjunct to Topical Retinoids for Anti-Aging Benefits                                                           | Probiotics              | Not found (Mineral 89 Probiotic Fractions® (M89PF) containing Vichy volcanic mineralizing water®, probiotic fractions) | Gel                  | Skin barrier, anti-aging                                          | Cepa probiótica não identificada |
| Short-term clinical of peel-off facial mask moisturizers                                                                                                                    | Probiotics              | <i>Bifidobacterium animale</i>                                                                                         | Peel-off facial mask | Skin barrier, anti-aging                                          | Formulação cosmética             |
| Effects of Investigational Moisturizers on the Skin Barrier and Microbiome following Exposure to Environmental Aggressors: A Randomized Clinical Trial and Ex Vivo Analysis | Postbiotics             | kiwi-derived yeast extract                                                                                             | Gel, emulsion cream  | Skin microbiome; moisturizer                                      | Cepa probiótica não identificada |
| Application of Levan-Rich Digestate Extract in the Production of Safe-to-Use and Functional Natural Body Wash Cosmetics                                                     | Postbiotics             | <i>Bacillus subtilis</i>                                                                                               | Shower gel           | Skin barrier                                                      | Formulação cosmética             |
| Fermented Dendrobium officinale polysaccharides protect UVA-induced photoaging of human skin fibroblasts                                                                    | Postbiotics, Synbiotics | <i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> , <i>D. officinale</i> polysaccharides                                     | Not found            | Skin barrier, anti-aging                                          | Formulação cosmética             |
| Efficacy and safety of a cream containing panthenol, prebiotics, and probiotic lysate for improving sensitive skin symptoms                                                 | Synbiotic               | TRIBIOMA (ECOSKIN + mannose)                                                                                           | Cream                | Sensitive skin, skin barrier function                             | Cepa probiótica não identificada |
| Improving the outcome of fractional CO2 laser resurfacing using a probiotic skin cream: Preliminary clinical evaluation                                                     | Probiotics              | <i>DermaACB</i> (CERABEST™)                                                                                            | Cream                | Modulate the inflammatory reaction associated to laser-treatment. | Cepa probiótica não identificada |
| <i>Lactobacillus paraplantarum</i> THG-G10 as a potential anti-acne agent with anti-bacterial and anti-inflammatory activities                                              | Probiotics              | <i>Lactobacillus paraplantarum</i>                                                                                     | Not found            | Acne vulgaris                                                     | Formulação não tópica            |

|                                                                                                                                                                                                                  |             |                                                                                                                                                                                                                                                       |                              |                                                       |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Development of Bacterial Cocktail of <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , and <i>Micrococcus luteus</i> strains as Active Ingredients for Skincare Formula | Postbiotics | Bacterial Cocktail of <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , and <i>Micrococcus luteus</i>                                                                                                        | Not found                    | Skin Sensitivity                                      | Formulação não tópica            |
| Efficacy of probiotic <i>Streptococcus thermophilus</i> in counteracting TGF- $\beta$ 1-induced fibrotic response in normal human dermal fibroblasts.                                                            | Probiotics  | <i>Streptococcus thermophilus</i>                                                                                                                                                                                                                     | Not found                    | Skin fibrosis                                         | Formulação não tópica            |
| Production and Characterization of Exopolysaccharide From Newly Isolated Marine Probiotic <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> EI6 With in vitro Wound Healing Activity                                          | Postbiotic  | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (EI6)                                                                                                                                                                                                            | Not found                    | Wound Healing                                         | Formulação não tópica            |
| Evaluating the Effectiveness of Probiotic Supplementation in Combination with Doxycycline for the Treatment of Moderate Acne: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial                                | Probiotics  | <i>Lactobacillus casei</i> ,<br><i>Lactobacillus acidophilus</i> ,<br><i>Lactobacillus rhamnosus</i> ,<br><i>Lactobacillus bulgaricus</i> ,<br><i>Bifidobacterium breve</i> ,<br><i>Bifidobacterium longum</i> ,<br><i>Streptococcus thermophilus</i> | Oral Capsules from LactoCare | Acne vulgaris                                         | Formulação não tópica            |
| Prebiotic and panthenol-containing dermocosmetic improves tolerance from artificial daylight photodynamic therapy: A randomized controlled trial in patients with actinic keratosis                              | Prebiotic   | Metvix®,<br>prebiotic and panthenol-containing Dermocosmetic Cream (DC)                                                                                                                                                                               | Cream                        | Actinic keratosis                                     | Cepa probiótica não identificada |
| Real-world effectiveness and tolerability of a cream containing postbiotic <i>Aquaphilus dolomiae</i> extract-G3 in subjects with sensitive facial skin                                                          | Postbiotic  | <i>Aquaphilus dolomiae</i> (ADE-G3) -extract                                                                                                                                                                                                          | Cream                        | Skin barrier function and relieves neuroinflammation. | Outras condições/doenças de pele |

|                                                                                                                                                                           |             |                                                         |          |                       |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|----------|-----------------------|--------------------------------------|
| Advanced fructo-oligosaccharides improve itching and aberrant epidermal lipid composition in children with atopic dermatitis                                              | Prebiotic   | Fructo-oligosaccharides (FOS)                           | Oral FOS | Atopic dermatitis     | Formulação não tópica                |
| The Real-World Effectiveness and Tolerability of a Soothing Cream Containing the Postbiotic <i>Aquaphilus dolomiae</i> Extract-G2 for Skin Healing                        | postbiotic  | <i>Aquaphilus dolomiae</i> Extract-G2                   | Cream    | Skin Healing          | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Determination some immunological and histopathological parameters related with <i>roseomonas mucosa</i> and its pigment in pharmaceutical formulas.                       | Probiotics  | <i>Roseomonas mucosa</i>                                | Ointment | Atopic dermatitis     | Outras condições/doenças de pele     |
| Prebiotic Colloidal Oat Supports the Growth of Cutaneous Commensal Bacteria Including <i>S. epidermidis</i> and Enhances the Production of Lactic Acid                    | Prebiotics  | <i>Colloidal Oat</i>                                    | Lotion   | Dry Skin              | Outras condições/doenças de pele     |
| Efficacy, tolerability and acceptability of topical regimens containing the prebiotic <i>Biolin</i> in children suffering from atopic dermatitis.                         | Prebiotics  | <i>Biolin (alpha-glucan-oligosaccharide and inulin)</i> | Cream    | Atopic dermatitis     | Outras condições/doenças de pele     |
| Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain <i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC 533 on <i>Staphylococcus aureus</i> colonization in atopic dermatitis. | Probiotics  | <i>Lactobacillus johnsonii</i> (NCC 533) (La1)          | Lotion   | Atopic dermatitis     | Outras condições/doenças de pele     |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 as a Novel Topical Cosmetic Ingredient: A Proof of Concept Clinical Study in Adults with Atopic Dermatitis.                        | Probiotics  | <i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM 17938)                | Ointment | Atopic dermatitis     | Outras condições/doenças de pele     |
| Development of Novel Topical Anti-Acne Cream Containing Postbiotics for Mild-to-Moderate Acne: An Observational Study to Evaluate Its Efficacy.                           | Postbiotics | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (VHProbi® V22)     | Cream    | Acne vulgaris         | Outras condições/doenças de pele     |
| A pilot study on the efficacy of topical lotion containing anti-acne postbiotic in subjects with mild -to -moderate acne                                                  | Postbiotics | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (VHProbi® E15)     | Lotion   | Acne vulgaris         | Outras condições/doenças de pele     |
| In vivo Evaluation of the Antagonistic Effect of <i>Lactobacillus acidophilus</i> against <i>Propionobacterium acnes</i> in the Treatment of Acne                         | Probiotics  | <i>Lactobacillus acidophilus</i> (ATCC 4356)            | Lotion   | Acne vulgaris         | Outras condições/doenças de pele     |
| Effect of the lactic acid bacterium <i>Streptococcus thermophilus</i> on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients             | Probiotics  | <i>Streptococcus thermophilus</i> (S244)                | Cream    | Atopic dermatitis     | Outras condições/doenças de pele     |
| Effect of the lactic acid bacterium <i>Streptococcus thermophilus</i> on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo                      | Probiotics  | <i>Streptococcus thermophilus</i> (strain S244)         | Cream    | Skin barrier function | Outras condições/doenças de pele     |

|                                                                                                                                                                                          |                        |                                                                                             |                   |                        |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------------|
| Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2 × 2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial                           | Synbiotics             | <i>Bifidobacterium bifidum</i> (OLB6378) and FOS (fructo-oligosaccharides)                  | Cream             | Atopic dermatitis      | Outras condições/doenças de pele |
| Characterization of <i>Weissella viridescens</i> UCO-SMC3 as a Potential Probiotic for the Skin: Its Beneficial Role in the Pathogenesis of Acne Vulgaris.                               | Probiotics             | <i>Weissella viridescens</i> (UCO-SMC3)                                                     | Cream             | Acne vulgaris          | Outras condições/doenças de pele |
| Topical prebiotics/postbiotics and PRURISCORE validation in atopic dermatitis. International study of 396 patients.                                                                      | Postbiotics/Prebiotics | <i>Lactobacillus ferment</i> , <i>alpha-glucan oligosaccharide</i>                          | Balsam, Detergent | Atopic dermatitis      | Outras condições/doenças de pele |
| Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium <i>Vitreoscilla filiformis</i> lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. | Postbiotics            | <i>Vitreoscilla filiformis</i> lysate                                                       | Cream             | Atopic dermatitis      | Outras condições/doenças de pele |
| <i>Bifidobacterium longum</i> lysate, a new ingredient for reactive skin.                                                                                                                | Postbiotics            | <i>Bifidobacterium longum reuter</i> lysate                                                 | Suspension        | Reactive skin, xerosis | Outras condições/doenças de pele |
| Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by <i>Vitreoscilla filiformis</i> bacterial extract.                                                                                      | Probiotics             | <i>Vitreoscilla filiformis</i> extract                                                      | Cream             | Atopic dermatitis      | Outras condições/doenças de pele |
| A split face study on the effect of an anti-acne product containing fermentation products of <i>Enterococcus faecalis</i> CBT SL-5 on skin microbiome modification and acne improvement. | Postbiotics            | <i>Enterococcus faecalis</i> (CBT SL-5)                                                     | Lotion            | Acne vulgaris          | Outras condições/doenças de pele |
| Novel bioactive from <i>Lactobacillus brevis</i> DSM17250 to stimulate the growth of <i>Staphylococcus epidermidis</i> : a pilot study.                                                  | Probiotics             | <i>Lactobacillus brevis</i> (DSM17250)                                                      | Ointment          | Dysbiosis              | Outras condições/doenças de pele |
| Safety and efficacy of topically applied selected cutibacterium acnes strains over five weeks in patients with acne vulgaris: An open-label, pilot study                                 | Probiotics             | <i>Cutibacterium. acnes</i>                                                                 | Gel               | Acne vulgaris          | Outras condições/doenças de pele |
| Therapeutic effects of Probiotic Ointment for Atopic Dermatitis                                                                                                                          | Probiotics             | <i>The multi-probiotic SIMBITER Forte-M</i> ( <i>Lactobacilli</i> , <i>Bifidobacteria</i> , | Ointment          | Atopic dermatitis      | Outras condições/doenças de pele |

|                                                                                                                                                                                                                     |             |  |                                                                                                               |                       |                    |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                     |             |  | <i>Lactic acid streptococci, Acetic acid bacteria, Propionic acid bacteria</i>                                |                       |                    |                                  |
| Selective targeting of skin pathobionts and inflammation with topically applied lactobacilli                                                                                                                        | Probiotics  |  | <i>Lactocaseibacillus rhamnosus GG (ATCC53103), L. plantarum (WCFS1), Lactiplantibacillus pentosus (KCA1)</i> | Cream - microcapsules | Acne vulgaris      | Outras condições/doenças de pele |
| Novel topical application of a postbiotic, lactosporin®, in mild to moderate acne: A randomized, comparative clinical study to evaluate its efficacy, tolerability and safety                                       | Postbiotics |  | <i>Bacillus coagulans (MTCC 5856)</i>                                                                         | Cream                 | Acne vulgaris      | Outras condições/doenças de pele |
| Formulation development of a topical probiotic gel for antidermatophytosis effect                                                                                                                                   | Probiotics  |  | <i>Lactobacillus casei (PTCC 1608)</i>                                                                        | Gel                   | Dermatophytosis    | Outras condições/doenças de pele |
| Antimicrobial activity of thermophilin 110 against the opportunistic pathogen Cutibacterium acnes.                                                                                                                  | Probiotics  |  | <i>Streptococcus thermophilus (NRRL-B59671 and ST113)</i>                                                     | Hydrogel              | Acne vulgaris      | Outras condições/doenças de pele |
| A topical treatment containing heat-treated Lactobacillus johnsonii NCC 533 reduces Staphylococcus aureus adhesion and induces antimicrobial peptide expression in an in vitro reconstructed human epidermis model. | Probiotics  |  | <i>Lactobacillus johnsonii (NCC 533) HT La1</i>                                                               | Suspension            | Atopic dermatitis  | Outras condições/doenças de pele |
| Efficacy of probiotic-derived lotion from Lactobacillus paracasei MSMC 39-1 in mild to moderate acne vulgaris, randomized controlled trial.                                                                         | Probiotics  |  | <i>Lactobacillus paracasei (MSMC 39-1)</i>                                                                    | Lotion                | Acne vulgaris      | Outras condições/doenças de pele |
| Preparation of Calciptriol Emulsion Using Bacterial Exopolysaccharides as Emulsifier for Percutaneous Treatment of Psoriasis Vulgaris.                                                                              | Postbiotics |  | <i>Bacillus amyloliquefaciens (ZWJ), B. amyloliquefaciens (DQ993675.1)</i>                                    | Emulsion              | Psoriasis vulgaris | Outras condições/doenças de pele |
| Therapeutic Effect of Calciptriol Pickering Nanoemulsions Prepared by Exopolysaccharides                                                                                                                            | Postbiotics |  | <i>Bacillus halotolerans cepa FYS</i>                                                                         | EPS/CT Pickering      | Psoriasis vulgaris | Outras condições/doenças de pele |

|                                                                                                                                                                                         |             |                                                                                                                                                                                                          |                                 |                                     |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Produced by <i>Bacillus halotolerans</i> FYS Strain on Psoriasis.                                                                                                                       |             | (marine bacterium FYS)                                                                                                                                                                                   | nanoemulsions (ECPN)            |                                     |                                      |
| A Microtube Array Membrane (MTAM) Encapsulated Live Fermenting <i>Staphylococcus epidermidis</i> as a Skin Probiotic Patch against <i>Cutibacterium acnes</i> .                         | Postbiotics | <i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC 12228)                                                                                                                                                           | Membrane Encapsulated           | Acne vulgaris                       | Outras condições/doenças de pele     |
| Antimicrobial and healing activity of kefir and kefiran extract                                                                                                                         | Probiotics  | (Kefir)<br><i>Leuconostoc</i> spp.,<br><i>Lactobacillus lactis</i> ,<br><i>Acetobacter</i> spp.,<br><i>Saccharomyces cerevisiae</i> ,<br><i>Kluyveromyces marxianus</i> e<br><i>Kluyveromyces lactis</i> | Cream                           | Antimicrobial and healing           | Sem teste de cicatrização de feridas |
| A novel nitric oxide producing probiotic patch and its antimicrobial efficacy: preparation and in vitro analysis.                                                                       | Probiotics  | <i>Lactobacillus fermentum</i>                                                                                                                                                                           | Adhesive patches                | Wound healing                       | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Alginate films containing viable <i>Lactobacillus plantarum</i> : Preparation and in vitro evaluation                                                                                   | Probiotics  | <i>Lactobacillus plantarum</i>                                                                                                                                                                           | Film                            | Wound healing                       | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Evaluation of wound healing activities of kefir products.                                                                                                                               | Probiotics  | Kefir grains                                                                                                                                                                                             | Gel                             | Wound healing                       | Cepa probiótica não identificada     |
| Curd-Peptide Based Novel Hydrogel Inhibits Biofilm Formation, Quorum Sensing, Swimming Motility of Multi-Antibiotic Resistant Clinical Isolates and Accelerates Wound Healing Activity. | Probiotics  | Curd-Peptide                                                                                                                                                                                             | Hydrogel                        | Wound healing                       | Cepa probiótica não identificada     |
| Topical Probiotic Formulation Promotes Rapid Healing in Dog Keratinocyte Cells: A Promising Approach for Wound Management.                                                              | Probiotics  | <i>B. subtilis</i> , <i>B. amyloliquefaciens</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. licheniformis</i>                                                                                    | Spray                           | Wound healing                       | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Examining the genomic influence of topically applied probiotics in vitro                                                                                                                | Probiotics  | <i>Lactobacillus plantarum</i> ,<br><i>Saccharomyces</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> ,<br><i>Saccharomyces</i>                                                                                        | Creams "Just-Add-Water" powders | Reconstructed human epidermis (RHE) | Sem teste de cicatrização de feridas |

|                                                                                                                                                                       |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |               |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                       |            | <i>cerevisiae</i> ,<br><i>Streptococcus thermophilus</i> ,<br><i>Lactococcus lactis</i>                                                                                                                                                                                                                        |            |               |                                      |
| The Novelty in Fabrication of Poly Vinyl Alcohol/k-Carrageenan Hydrogel with <i>Lactobacillus bulgaricus</i> Extract as Anti-inflammatory Wound Dressing Agent        | Probiotics | <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>                                                                                                                                                                                                                                                             | Hydrogel   | Wound healing | Sem teste de cicatrização de feridas |
| Efficacy of lantibiotic treatment of <i>Staphylococcus aureus</i> -induced skin infections, monitored by in vivo bioluminescent imaging                               | Probiotics | <i>Bacillus clausii</i> (AD1) (clausin producer; accession nr. KT588662),<br><i>Bacillus amyloliquefaciens</i> (AD2) (AmyA)<br>KT588663).                                                                                                                                                                      | Suspension | wound healing | Formulação não tópica                |
| Novel application of a Co-Fermented postbiotics of TYCA06/AP-32/CP-9/collagen in the improvement of acne vulgaris-A randomized clinical study of efficacy evaluation. | Probiotics | <i>Lactobacillus salivarius</i> , L.<br><i>acidophilus</i> , L.<br><i>reuteri</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> , B.<br><i>longum subsp. infantis</i> , B.<br><i>longum subsp. infantis</i> , B. <i>breve</i> , B. <i>bifidum</i> , B. <i>bifidum</i> ,<br><i>Streptococcus thermophiles</i> | Lotion     | Acne vulgaris | Outras condições/doenças de pele     |
| Therapeutic efficacy of <i>Lactobacillus acidophilus</i> against bacterial isolates from burn wounds                                                                  | Probiotic  | <i>Lactobacillus acidophilus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                               | Suspension | Wound healing | Formulação não tópica                |

### APÊNDICE 3 – RESULTADOS GERAL

| Author/ Year                 | Microbiome-modulating agents | Strains or types                 | Dosage form    | Skin model       | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i> | Clinical trials |
|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Horikawa Y, (1986)           | Probiotic                    | <i>Lactobacillus casei</i>       | Ointment       | Burned skin      | 0               | 1              | 0               |
| Halper J; et.al. (2003)      | Postbiotic                   | <i>Lactobacillus acidophilus</i> | Gel            | Excisional wound | 1               | 1              | 0               |
|                              |                              | Cell-free supernatant            |                |                  |                 |                |                 |
| Brachkova, MI; et.al. (2011) | Probiotic                    | <i>Lactobacillus plantarum</i>   | Film           | Burned skin      | 0               | 1              | 0               |
| Jones M; et.al. (2012)       | Probiotic                    | <i>Lactobacillus fermentum</i>   | Adhesive patch | Excisional wound | 1               | 1              | 0               |
| Oryan, A; et.al. (2018)      | Probiotic                    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i>  | Scaffolds      | Burned skin      | 0               | 1              | 0               |
| Khan MA; et.al. (2019)       | Probiotic                    | <i>Enterococcus mundtii</i>      | Scaffolds      | Burned skin      | 1               | 1              | 0               |
| Khodaii Z; et.al. (2019)     | Probiotic                    | <i>Lactobacillus reuteri</i>     | Ointment       | Excisional wound | 0               | 1              | 0               |
| Sinha A; et.al. (2019)       | Postbiotic                   | <i>Lactobacillus (VITSAMJ1)</i>  | Gel            | Excisional wound | 1               | 1              | 0               |
|                              |                              | Cell-free supernatant            |                |                  |                 |                |                 |

|                                          |            |                                        |            |                  |   |   |   |
|------------------------------------------|------------|----------------------------------------|------------|------------------|---|---|---|
| <b>Ashoori, Y; et.al.<br/>(2020)</b>     | Postbiotic | <i>Bacillus subtilis</i> sp. Natto     | Gel        | Excisional wound | 0 | 1 | 0 |
|                                          |            | <i>Lactobacillus fermentum</i>         |            |                  |   |   |   |
|                                          |            | <i>Lactobacillus reuteri</i>           |            |                  |   |   |   |
|                                          |            | Cell-free supernatant                  |            |                  |   |   |   |
| <b>Moghadam, S.S.;<br/>et.al. (2020)</b> | Postbiotic | <i>Lactobacillus plantarum</i>         | Ointment   | Burned skin      | 0 | 1 | 0 |
|                                          |            | Cell-free supernatant                  |            |                  |   |   |   |
| <b>Rasheed, HT; et.al.<br/>(2020)</b>    | Probiotic  | <i>Lactobacillus acidophilus</i>       | Gel        | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
| <b>Ben David N; et.al.<br/>(2021)</b>    | Probiotic  | <i>Bacillus subtilis</i>               | Suspension | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
| <b>Dubey AK; et.al.<br/>(2021)</b>       | Probiotic  | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>   | Gel        | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
| <b>Ming Z; et.al. (2021)</b>             | Probiotic  | <i>Lactobacillus reuteri</i>           | Gel        | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
| <b>Tsai, WH; et.al.<br/>(2021)</b>       | Probiotic  | <i>Lactobacillus plantarum</i> GMNL-6; | Gel        | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
|                                          |            | <i>Lacticaseibacillus</i>              |            |                  |   |   |   |
| <b>Bazjoo, A.; et.al.<br/>(2022)</b>     | Postbiotic | <i>Bifidobacterium bifidum</i>         | Film       | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
|                                          |            | Cell-free supernatant                  |            |                  |   |   |   |

|                                      |            |                                        |                     |                  |   |   |   |
|--------------------------------------|------------|----------------------------------------|---------------------|------------------|---|---|---|
| <b>Kazemi A; et.al.<br/>(2022)</b>   | Probiotic  | <i>Lactobacillus plantarum</i>         | Ointment            | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
|                                      |            | <i>Lactobacillus casei</i>             |                     |                  |   |   |   |
| <b>Kim, JS; et.al.<br/>(2022)</b>    | Probiotic  | <i>Lactobacillus plantarum</i>         | Gel; wound dressing | Excisional wound | 0 | 1 | 0 |
| <b>Mei L; et.al. (2022)</b>          | Probiotic  | <i>Lactobacillus rhamnosus</i>         | Gel                 | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
| <b>Dubey AK; et.al.<br/>(2023)</b>   | Postbiotic | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>   | Gel                 | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
|                                      |            | Cell-free supernatant                  |                     |                  |   |   |   |
| <b>Sousa MADS; et.al.<br/>(2023)</b> | Probiotic  | <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>    | Gel                 | Wound healing    | 1 | 0 | 0 |
|                                      |            | <i>Limosilactobacillus fermentum</i>   |                     |                  |   |   |   |
|                                      |            | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> ; |                     |                  |   |   |   |
|                                      |            | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>   |                     |                  |   |   |   |
| <b>Zhou C; et.al.<br/>(2023)</b>     | Probiotic  | <i>Lactobacillus reuteri</i>           | Gel                 | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
| <b>Hua, C.; et.al.<br/>(2024)</b>    | Probiotic  | <i>Lactobacillus fermentum</i>         | Gel                 | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |

|                                        |            |                                  |                   |                  |   |   |   |
|----------------------------------------|------------|----------------------------------|-------------------|------------------|---|---|---|
| <b>Kuhn T; et.al.<br/>(2024)</b>       | Postbiotic | <i>Lactobacillus plantarum</i>   | Gel               | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
|                                        |            | <i>Lactobacillus casei</i>       |                   |                  |   |   |   |
|                                        |            | Cell-free extracellular vesicles |                   |                  |   |   |   |
| <b>Lu, Y., (2021).</b>                 | Probiotic  | <i>Lactococcus lactis</i>        | Gel               | Diabetic Wound   | 1 | 1 | 0 |
| <b>Yang, L; et.al.<br/>(2020)</b>      | Probiotic  | <i>Lactobacillus plantarum</i>   | Gel               | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
| <b>Huang, B.; et.al.<br/>(2024)</b>    | Probiotic  | <i>Lactobacillus paracasei</i>   | Film              | Excisional wound | 0 | 1 | 0 |
| <b>Qi, F.; et.al. (2024)</b>           | Postbiotic | <i>Lactobacillus druckerii</i>   | Microneedle patch | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
|                                        |            | Extracellular vesicles           |                   |                  |   |   |   |
| <b>Xu, H.: et.al. (2024)</b>           | Synbiotic  | <i>Lactobacillus paracasei,</i>  | Gel               | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
|                                        |            | <i>Bacillus velezensis</i>       |                   |                  |   |   |   |
|                                        |            | Extracellular polysaccharide     |                   |                  |   |   |   |
| <b>Jin, Y. et.al. (2024)</b>           | Probiotic  | <i>Lactobacillus reuteri</i>     | Microneedle patch | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |
| <b>Cerchiara, T. et.al.<br/>(2020)</b> | Synbiotic  | <i>Lactobacillus plantarum</i>   | Film              | Wound healing    | 1 | 0 | 0 |

|                                           |            |  | Vitamin E                            |                     |                  |   |   |   |  |
|-------------------------------------------|------------|--|--------------------------------------|---------------------|------------------|---|---|---|--|
| Kizhakkekalam, VK<br><i>et.al.</i> (2022) | Synbiotic  |  | <i>Bacillus amyloliquefaciens</i>    | Ointment            | Wound healing    | 1 | 0 | 0 |  |
|                                           |            |  | Macroalgal polysaccharide            |                     |                  |   |   |   |  |
| Guan, W; <i>et.al.</i><br>(2023)          | Synbiotic  |  | <i>Lactobacillus casei</i>           | Spray               | Burned skin      | 1 | 1 | 0 |  |
|                                           |            |  | Flavones                             |                     |                  |   |   |   |  |
| Hassanine <i>et.al.</i><br>(2023)         | Synbiotic  |  | <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> | Powder<br>Particles | Burned skin      | 0 | 1 | 0 |  |
|                                           |            |  | Fructooligosaccharide                |                     |                  |   |   |   |  |
| Sandhu, SK; <i>et.al.</i><br>(2023)       | Synbiotic  |  | <i>Lactobacillus plantarum</i>       | Film                | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |  |
|                                           |            |  | Curcumin                             |                     |                  |   |   |   |  |
| Yang <i>et.al.</i> (2024)                 | Synbiotic  |  | <i>Lactobacillus plantarum</i>       | Gel                 | Diabetic wound   | 1 | 1 | 0 |  |
|                                           |            |  | Fructooligosaccharide                |                     |                  |   |   |   |  |
|                                           |            |  | <i>Bacillus amyloliquefaciens</i>    |                     |                  |   |   |   |  |
| Zouari R; <i>et.al.</i><br>(2016)         | Postbiotic |  | <i>Bacillus subtilis</i>             | Gel                 | Excisional wound | 0 | 1 | 0 |  |

|                                |            | Cell-free supernatant - Lipopeptide biosurfactant |          |                  |   |   |   |  |  |
|--------------------------------|------------|---------------------------------------------------|----------|------------------|---|---|---|--|--|
| Kalenova LF; et.al. (2017)     | Postbiotic | Bacillus sp.                                      | Ointment | Excisional wound | 0 | 1 | 0 |  |  |
|                                |            | Cell-free supernatant                             |          |                  |   |   |   |  |  |
|                                |            |                                                   |          |                  |   |   |   |  |  |
| Golkar N; et.al. (2021)        | Postbiotic | Bacillus subtilis sp. Natto;                      | Cream    | Excisional wound | 0 | 1 | 0 |  |  |
|                                |            | Lactobacillus reuteri;                            |          |                  |   |   |   |  |  |
|                                |            | Lactobacillus fermentum                           |          |                  |   |   |   |  |  |
|                                |            | Cell-free supernatant                             |          |                  |   |   |   |  |  |
| Jamaran, S; et.al. (2021)      | Postbiotic | Lactobacillus reuteri                             | Film     | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |  |  |
|                                |            | Cell-free supernatant                             |          |                  |   |   |   |  |  |
| Shokatayeva, D.; et.al. (2021) | Postbiotic | Bacillus subtilis                                 | Film     | Excisional wound | 1 | 1 | 0 |  |  |
|                                |            | Cell-free supernatant                             |          |                  |   |   |   |  |  |

|                            |            |                           |                |                  |    |    |   |
|----------------------------|------------|---------------------------|----------------|------------------|----|----|---|
| Nazari et.al. (2024)       | Postbiotic | Lactobacillus plantarum   | Gel            | Wound healing    | 1  | 0  | 0 |
|                            |            | Exopolysaccharide         |                |                  |    |    |   |
| Ekrami et.al. (2024)       | Postbiotic | Bacillus coagulans        | Wound dressing | Excisional wound | 1  | 1  | 0 |
|                            |            | Lactosporin               |                |                  |    |    |   |
| Hausmann, C; et.al. (2019) | Postbiotic | Lactococcus lactis        | Emulsion       | Burned skin      | 0  | 0  | 1 |
|                            |            | Lactococcus lactis lysate |                |                  |    |    |   |
| Total                      |            |                           |                |                  | 31 | 39 | 1 |

## APÊNDICE 4 – RESULTADOS FORMULAÇÕES

| Forma de dosagem      | Frequência | Porcentagem |
|-----------------------|------------|-------------|
| Pomada                | 6          | 13,3        |
| Gel                   | 20         | 44,4        |
| Filme                 | 7          | 15,6        |
| <i>Scaffolds</i>      | 2          | 4,4         |
| Suspensão             | 1          | 2,2         |
| Curativo para feridas | 2          | 4,4         |
| Creme                 | 1          | 2,2         |
| Emulsão               | 1          | 2,2         |
| Spray                 | 1          | 2,2         |
| Curativos adesivos    | 1          | 2,2         |
| Pó                    | 1          | 2,2         |
| Patch de microagulha  | 2          | 4,4         |
| Total*                | 45         | 100,0       |

\* Um estudo tem duas formulações

### APÊNDICE 5 – DADOS DIAGRAMA SANKEY PLOT

| Source               | Target                       | Value |
|----------------------|------------------------------|-------|
| Probiotic            | <i>Lactobacillus</i>         | 22    |
| Synbiotic            | <i>Lactobacillus</i>         | 6     |
| Postbiotic           | <i>Lactobacillus</i>         | 13    |
| Probiotic            | <i>Lactococcus</i>           | 1     |
| Postbiotic           | <i>Lactococcus</i>           | 1     |
| Probiotic            | <i>Saccharomyces</i>         | 1     |
| Probiotic            | <i>Enterococcus</i>          | 1     |
| Postbiotic           | <i>Bifidobacterium</i>       | 1     |
| Probiotic            | <i>Bacillus</i>              | 1     |
| Postbiotic           | <i>Bacillus</i>              | 6     |
| Synbiotic            | <i>Bacillus</i>              | 2     |
| Synbiotic            | Fructooligosaccharide        | 2     |
| Synbiotic            | Vitamin E                    | 1     |
| Synbiotic            | Curcumin                     | 1     |
| Synbiotic            | Flavones                     | 1     |
| Synbiotic            | Macroalgal polysaccharide    | 1     |
| Synbiotic            | Extracellular polysaccharide | 1     |
| <i>Lactobacillus</i> | Ointment                     | 4     |
| <i>Lactobacillus</i> | Gel                          | 17    |
| <i>Lactobacillus</i> | Spray                        | 1     |
| <i>Lactobacillus</i> | Cream                        | 1     |
| <i>Saccharomyces</i> | Scaffolds                    | 1     |
| <i>Lactobacillus</i> | Adhesive Patch               | 1     |
| <i>Lactobacillus</i> | Film                         | 4     |
| <i>Lactobacillus</i> | Microneedle patch            | 2     |

|                              |                  |    |
|------------------------------|------------------|----|
| <i>Lactobacillus</i>         | Wound dressing   | 2  |
| <i>Lactobacillus</i>         | Powder           | 1  |
| <i>Enterococcus</i>          | Scaffolds        | 1  |
| <i>Bifidobacterium</i>       | Film             | 1  |
| <i>Bacillus</i>              | Wound dressing   | 1  |
| <i>Bacillus</i>              | Gel              | 2  |
| <i>Bacillus</i>              | Suspension       | 3  |
| <i>Bacillus</i>              | Cream            | 1  |
| <i>Bacillus</i>              | Film             | 1  |
| <i>Bacillus</i>              | Ointment         | 2  |
| Fructooligosaccharide        | Gel              | 1  |
| Fructooligosaccharide        | Powder           | 1  |
| Curcumin                     | Film             | 1  |
| Vitamin E                    | Wound dressing   | 1  |
| Extracellular polysaccharide | Gel              | 1  |
| Macroalgal polysaccharide    | Ointment         | 1  |
| Flavones                     | Spray            | 1  |
| <i>Lactococcus</i>           | Gel              | 1  |
| <i>Lactococcus</i>           | Emulsion         | 1  |
| Ointment                     | Burned skin      | 2  |
| Ointment                     | Excisional wound | 3  |
| Ointment                     | Wound healing    | 1  |
| Gel                          | Diabetic wound   | 2  |
| Gel                          | Wound healing    | 2  |
| Gel                          | Excisional wound | 16 |
| Spray                        | Burned skin      | 1  |
| Suspension                   | Excisional wound | 2  |
| Cream                        | Excisional wound | 1  |

|                   |                  |    |
|-------------------|------------------|----|
| Scaffolds         | Burned skin      | 2  |
| Adhesive Patch    | Excisional wound | 2  |
| Film              | Burned skin      | 2  |
| Film              | Excisional wound | 5  |
| Powder            | Burned skin      | 1  |
| Wound dressing    | Wound healing    | 1  |
| Wound dressing    | Excisional wound | 2  |
| Microneedle patch | Excisional wound | 2  |
| Emulsion          | Burned skin      | 1  |
| Burned skin       | <i>In vivo</i>   | 7  |
| Burned skin       | <i>In vitro</i>  | 2  |
| Excisional wound  | <i>In vivo</i>   | 30 |
| Diabetic wound    | <i>In vitro</i>  | 2  |
| Diabetic wound    | <i>In vivo</i>   | 2  |
| Wound healing     | <i>In vitro</i>  | 4  |
| Burned skin       | Clinical trial   | 1  |

## APÊNDICE 6 – SYRCLE RISK OF BIAS

| Domínio               | A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente? (*) | Os grupos eram semelhantes no início do estudo ou foram ajustados para fatores de confusão na análise? | A alocação foi adequadamente ocultada? (*) | Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento? | Os cuidadores e/ou pesquisadores não tinham conhecimento sobre qual intervenção cada animal recebeu durante o experimento? | Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados? | O avaliador do resultado foi cego? | Os dados de resultados incompletos foram abordados adequadamente? (*) | Os relatórios do estudo estão livres de relatórios de resultados seletivos? (*) | O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés? (*) | Overall |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Horikawa 1986</b>  | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Baixa                                                                                                    | Alta    |
| <b>Brachkova 2011</b> | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Alta                                                                                                     | Alta    |
| <b>Jones 2012</b>     | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Alta                                                                                                     | Alta    |
| <b>Oryan 2019</b>     | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Alta                                                                                                     | Alta    |
| <b>Khan 2019</b>      | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Baixa                                                                                                    | Alta    |
| <b>Khodaii 2019</b>   | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Não está claro                     | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Alta                                                                                                     | Alta    |
| <b>Rasheed 2020</b>   | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Alta                                                                                                     | Alta    |
| <b>Ben David 2021</b> | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Não está claro                     | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Alta                                                                                                     | Alta    |
| <b>Dubey 2021</b>     | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Baixa                                                                                                    | Alta    |
| <b>Ming 2021</b>      | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Alta                                                                                                     | Alta    |
| <b>Tsai 2021</b>      | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Baixa                                                                                                    | Alta    |
| <b>Kazemi 2022</b>    | Não está claro                                                   | Não está claro                                                                                         | Não está claro                             | Não está claro                                                  | Alta                                                                                                                       | Baixa                                                                       | Alta                               | Baixa                                                                 | Baixa                                                                           | Baixa                                                                                                    | Alta    |

|                    |                |                |                |                |      |       |                |       |       |       |      |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|------|
| Kim 2022           | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Mei 2022           | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Zhou 2023          | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Hua 2024           | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Lu 2021            | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Yang 2020          | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Huang 2024         | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Alta  | Alta |
| Jim 2024           | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Guan 2024          | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Hassanine jad 2023 | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Shandu 2023        | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Alta  | Alta |
| Yang 2024          | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Xu 2024            | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Van Staden 2016    | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Zourari 2016       | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Kalenova 2017      | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Alta  | Alta |
| Moghadam 2020      | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| Halper 2003        | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Alta  | Alta |

|                         |                |                |                |                |      |       |                |       |       |       |      |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|-------|----------------|-------|-------|-------|------|
| <b>Sinha 2019</b>       | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| <b>Ashoori 2020</b>     | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| <b>Golkar 2021</b>      | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| <b>Jamaram 2021</b>     | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Alta           | Baixa | Baixa | Alta  | Alta |
| <b>Shokateyeba 2021</b> | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| <b>Bazjoo 2022</b>      | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| <b>Ekrami 2024</b>      | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| <b>Khun 2024</b>        | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| <b>Dubey 2023</b>       | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Baixa | Alta |
| <b>Qi 2024</b>          | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Alta | Baixa | Não está claro | Baixa | Baixa | Alta  | Alta |

## ANEXO 1 – REGISTROS DA LICENÇA DE USO DAS IMAGENS



My Orders
My Library
My Profile
Welcome patricia.machado.ufpr@gmail.co...
Log out | Help | FAQ

My Orders > Orders > All Orders

### My Orders

Orders
Billing History
Payable Invoices

**SEARCH**

☐ Order Number:

☒ Date Range: From  To

**View:**
☒ All
☒ Saved Quotes
☒ Response Required
☒ Pending
☒ Completed
☒ Canceled
☒ Denied
☒ Credited

Results: 1-4 of 4

| Date        | Article Title                                                                                                                    | Publication                                     | Type Of Use                    | Price   | Status    | Expiration Date | Order Number                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|---------|-----------|-----------------|-------------------------------|
| 25-Mar-2025 | The concurrent use of probiotic microorganism and collagen hydrogel/scaffold enhances burn wound healing: An in vivo evaluation  | Burns                                           | reuse in a thesis/dissertation | 0.00 \$ | Completed |                 | <a href="#">5996100363834</a> |
| 10-Mar-2025 | Lactosporin loaded electrospun nanofibrous membrane: Novel antibacterial and wound dressing patch                                | Journal of Drug Delivery Science and Technology | reuse in a thesis/dissertation | 0.00 \$ | Completed |                 | <a href="#">5985450704379</a> |
| 7-Mar-2025  | Improved infectious burn wound healing by applying lyophilized particles containing probiotics and prebiotics                    | International Journal of Pharmaceutics          | reuse in a thesis/dissertation | 0.00 \$ | Completed |                 | <a href="#">5983820809208</a> |
| 7-Mar-2025  | Multi-compartmented microgels delivering human derived probiotics and deferoxamine for multidrug-resistant infection and healing | Chemical Engineering Journal                    | reuse in a thesis/dissertation | 0.00 \$ | Completed |                 | <a href="#">5983810638533</a> |