UNIVERSIDADE CEUMA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIODIVERSIDADE BIOTECNOLOGIA - REDE BIONORTE

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEL TÓPICO À BASE DE GOMA GUAR CONTENDO *Lactiplantibacillus plantarum* M2

ADEMILTON COSTA ALVES

São Luís – MA

2025

ADEMILTON COSTA ALVES

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEL TÓPICO À BASE DE GOMA GUAR CONTENDO *Lactiplantibacillus plantarum* M2

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE, na Universidade CEUMA como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Biodiversidade e Biotecnologia.

Orientador(a): Prof. Dr. Luís Claúdio Nascimento da Silva

São Luís – MA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade CEUMA
Rede de Bibliotecas CEUMA
Gerada automaticamente mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Alves, Ademilton Costa

Desenvolvimento de hidrogel tópico à base de goma guar contendo Lactiplantibacillus plantarum M2. / Ademilton Costa Alves. - São Luís: Universidade CEUMA, 2025.

92 p.; il., color.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE. Universidade CEUMA, 2025.

1.Probióticos 2.infecções da pele 3.hidrogel tópico 4.Lactiplantibacillus 5.efeitos anti-inflamatórios. I. Título. II. Luís Claúdio Nascimento da Silva (Orientador).

ADEMILTON COSTA ALVES

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEL TÓPICO À BASE DE GOMA GUAR CONTENDO *Lactiplantibacillus plantarum* M2

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE, na Universidade CEUMA como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Biodiversidade e Biotecnologia.

Aprovada em / /

Banca examinadora

_____

Prof. Dr. Luís Claúdio Nascimento da Silva (Orientador)
UNICEUMA

_____

Prof. Dr. Lidio Gonçalves Lima Neto
BIONORTE

_____

Prof. Dra. Joicy Cortez de Sá Sousa
UFMA

_____

Prof. Dr. Matheus Silva Alves
UEMASUL

_____

Profa. Dra. Amanda Silva dos Santos Aliança
UNICEUMA

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA A PUBLICAÇÃO

Eu, Ademilton Costa Alves (X) autorizo ( ) não autorizo a publicação da versão final aprovada de minha Tese de Doutorado intitulada "Desenvolvimento de hidrogel tópico à base de goma guar contendo *Lactiplantibacillus plantarum* M2" no Portal do Programa de Pós-graduação em Biodiversidade e Biotecnologia – REDE BIONORTE (PPG-BIONORTE), bem como no repositório de Teses da CAPES ou junto à biblioteca da Instituição Certificadora.

São Luís, 06 de fevereiro de 2025

Ademilton Costa Alves

(Nome Completo do Discente)

CPF: 807289363-72

R.G: 1795792-3 SSP/MA

DEDICATÓRIA

Dedico acima de tudo a Deus, e a toda minha família, e a todos os meus amigos e colegas acadêmicos, pois sem eles isso não seria possível.

AGRADECIMENTOS

- A Deus pois a Ele é toda honra, toda glória e louvor, e gratidão por Sua sabedoria e ânimo dado a mim, em momentos de extremas adversidades da vida;
- Aos meus pais José de Ribamar Costa Alves e Magnólia Costa Alves, que sempre incentivaram a buscar o conhecimento, e acreditaram em minhas escolhas;
- A minha esposa Mona Giselle Abreu Freitas Alves, que sempre me apoiou, deu forças, e mesmo nas horas que eu fraqueja e achava que não iria conseguir, sempre depositou total confiança na minha vitória;
- Ao meu filho Álvaro, que é uma bênção constante em minha vida e traz a minha memória um constante estímulo a continuar lutando.
- Aos meus Familiares, que sempre me apoiaram e estiveram comigo durantes essa caminhada;
- Aos meus amigos e colegas de trabalho, que estão sempre perto quando mais preciso. Em especial à equipe de pesquisadores do Laboratório de Patogenicidade Microbiana - LAPMIC da Universidade CEUMA - UNICEUMA, pelo apoio, respeito, carinho e atenção dedicado a mim e a nossa pesquisa;
- Ao meu orientador, amigo e irmão, Luís Claúdio Nascimento da Silva, pelo auxílio e generosidade oferecidos em um momento de grande necessidade, pela paciência e compreensão durante a orientação, e pela amizade que sempre cultivaremos nessa contínua caminhada da vida;
- A Universidade CEUMA, pela estrutura e disponibilização de materias para realização dos projetos referentes a tese desse projeto;
- Ao programa BIONORTE, pelos ensinamentos adquiridos, pelas amizades conquistadas, e por toda a estrutura para a realização e execução do meu Doutorado.

EPÍGRAFE

"Se procurar a sabedoria como se procura a prata e buscá-la como quem busca um tesouro escondido, então você entenderá o que é temer o Senhor e achará o conhecimento de Deus"

(PROVÉRBIOS 2:4-5)

RESUMO

A pele funciona como uma barreira física, protegendo o organismo contra a invasão de microrganismos ambientais, cuja penetração pode causar diversas patologias. Quando há ruptura desse tecido, lesões cutâneas podem ocorrer, levando à infecção, e, se a ferida permanece aberta por mais de seis semanas, é considerada crônica. Esse tipo de lesão favorece a proliferação bacteriana, atrasando o processo de cicatrização e podendo evoluir para infecções graves. Os custos elevados no tratamento dessas lesões epiteliais, a crescente resistência microbiana e os efeitos colaterais de terapias convencionais destacam a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Nesse cenário, a bioprospecção de compostos bioativos e produtos biotecnológicos ganham relevância. Neste contexto, o presente estudo buscou desenvolver um hidrogel à base de goma guar contendo *Lactiplantibacillus plantarum* M2. A metodologia empregada, envolveu a avaliação da eficácia e toxicidade da formulação; a toxicidade dérmica por dose repetida em camundongos e suas análises hematológicas, bioquímicas e histopatológicas e anti-inflamatória. Os resultados indicaram a eficiência in vitro da formulação, ausência de irritação, toxicidade ou alterações hematológicas e histopatológicas e ainda o efeito anti-inflamatório, reforçando a segurança e eficácia da formulação. Outrossim, esses resultados reforçam a possível proposta de adaptação e continuidade dos estudos deste promissor bioproduto tópico, ciente dos posteriores e necessários ensaios clínicos em larga escala e a avaliação de efeitos a longo prazo.

Palavras-Chave: Probióticos, Infecções de Pele, hidrogel tópico, *Lactiplantibacillus*, Efeito anti-inflamatório

ABSTRACT

The skin acts as a physical barrier, protecting the body against the invasion of environmental microorganisms, whose penetration can cause various pathologies. When this tissue ruptures, skin lesions can occur, leading to infection, and if the wound remains open for more than six weeks, it is considered chronic. This type of injury encourages bacterial proliferation, slowing down the healing process and potentially developing into serious infections. The high costs of treating these epithelial lesions, growing microbial resistance and the side effects of conventional therapies highlight the need for new therapeutic approaches. In this scenario, the bioprospecting of bioactive compounds and biotechnological products is gaining relevance. In this context, this study sought to develop a guar gum-based hydrogel containing *Lactiplantibacillus plantarum* M2. The methodology employed involved evaluating the efficacy and toxicity of the formulation; dermal toxicity by repeated dose in mice and its hematological, biochemical and histopathological and anti-inflammatory analyses. The results indicated the formulation's in vitro efficiency, absence of irritation, toxicity or hematological and histopathological alterations, as well as its anti-inflammatory effect, reinforcing the formulation's safety and efficacy. Furthermore, these results reinforce the possible proposal to adapt and continue the studies of this promising topical bioproduct, aware of the subsequent and necessary large-scale clinical trials and the evaluation of long-term effects.

Keywords: Probiotics, Skin infections, Topic hydrogel, *Lactiplantibacillus*, Anti-inflammatory effect

LISTA DE FIGURAS – ARTIGO 1

LISTA DE FIGURAS – ARTIGO 2

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS – ARTIGO 1

LISTA DE TABELAS – ARTIGO 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

A pele possui um importante sistema de defesa do corpo humano. Esta atua como barreira física, evitando que diversos microrganismos do ambiente possam penetrar no organismo, provocando assim diversas patologias (QUARESMA, 2019). No entanto, quando há uma ruptura deste tecido, pode levar a lesões cutâneas e infecções. A perda de continuidade do tecido cutâneo pode ser provocada por diferentes traumas físicos e mecânicos, ou mesmo por conta de um procedimento clínico, desencadeando mecanismos imunológicos (NGUYEN; SOULIKA, 2019). Esta ruptura é descrita como crônica quando o processo de cicatrização é superior a seis semanas (SCOTTON; MIOT; ABBADE, 2014).

Em adição, as principais implicações da lesão aberta é a possibilidade de progressão para um quadro infeccioso em função da sua exposição a um ambiente favorável a proliferação microbiana (QUARESMA, 2019). A presença de bactérias nas feridas, mesmo quando não há processo infeccioso instalado, desencadeiam respostas locais ou sistêmicas, que levam ao atraso do processo de reparo tecidual. Esse atraso na cicatrização promove a colonização de outras espécies bacterianas (EMING; MARTIN; TOMIC-CANIC, 2014).

As infecções em feridas mostram um importante crescimento no ambiente hospitalar, estas, quando graves, contribuem de maneira significativa para a piora, e por vezes ao óbito dos pacientes (KAYE et al., 2015). Entre as principais bactérias causadoras dessas infecções crônicas e agudas em humanos estão Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus, responsáveis por altas taxas de mortalidade em hospitais, principalmente em pacientes com feridas ou queimaduras (SERRA et al., 2015). Estes patógenos, devido ao uso indiscriminado de antibióticos, possuem diversas linhagens com resistência a vários antibióticos, o que culminam na dificuldade no tratamento dessas infecções (JAWAD, 2016).

Os efeitos colaterais das terapias convencionais, o custo dos tratamentos relacionados à patologia cicatricial, o crescimento da resistência microbiana, bem como do número de óbitos devido estas infecções decorrentes da injúria do epitélio, revelam uma necessidade da medicina moderna de novos metodologias terapêuticas. Nesse sentido, novas alternativas têm sido estudadas com o intuito de auxiliar no tratamento das injurias ao tecido epitelial. A bioprospecção de compostos bioativos e produtos biotecnológicos, tem ganhado destaque especial nesse processo. Nesse contexto, os probióticos representam uma alternativa de grande potencial, uma vez que, estes possuem diversas aplicações na medicina, sendo capazes de estimular o sistema imunológico (ASHRAF; SHAH, 2014), possuindo atividade contra vírus, bactérias e fungos (SHENOY; GOTTLIEB, 2019; INFUSINO et al., 2020; JI; YANG, 2020) e melhorando o prognóstico de pacientes diabéticos (ARDESHIRLARIJANI

et al., 2019).

Vários microrganismos, como fungos e bactérias, entre eles os lactobacilos são os mais utilizados. O gênero *Lactobacillus* foi recentemente revisado, resultando na distribuição das espécies dando origem a 23 novos gêneros (ZHENG et al., 2020). Cepas de lactobacilos têm sido amplamente utilizadas em terapêuticas de cicatrização de feridas, bem como no tratamento de infecções e ensaios experimentais *in vitro* e *in vivo* (ARGAÑARAZ AYBAR et al., 2022; SODRÉ et al., 2023; SOUSA et al., 2023). Nesse contexto, a aplicação tópica de lactobacilos tem sido sugerida como uma nova alternativa para tratamento de feridas, devido às suas capacidades imunomoduladoras e cicatrizantes, além de apresentarem efeitos antagônicos contra patógenos por meio de exclusão competitiva (KNACKSTEDT; KNACKSTEDT; GATHERWRIGHT, 2020; FRANÇA, 2021; HABEEBUDDIN et al., 2022).

O probiótico *Lactiplantibacillus plantarum*, anteriormente denominado *Lactobacillus plantarum* (ANVISA, 2021), uma bactéria ácido-láctica Gram-positiva, é amplamente utilizada na indústria alimentícia e encontrado em alimentos fermentados e no trato gastrointestinal (ROCCHETTI et al., 2021). Isolados desse bioativo destacam-se pela produção de proteínas extracelulares, exopolissacarídeos, bacteriocinas e ácidos lipoteicóicos, substâncias que auxiliam na modulação imunológica e apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias x potencial anticancerígeno (FIDANZA; PANIGRAHI; KOLLMANN, 2021) e atividades antimicrobianas (ALTUNTAS et al., 2024).

Existem diversos veículos ou formulações farmacêuticas, como cremes, géis, géis-creme, pomadas que podem ser utilizadas para desenvolver produtos contendo probióticos. A escolha do veículo é feita de acordo com as especificações para garantir a viabilidade bacteriana (como produto probiótico) e a estabilidade do produto, sendo necessário observar fatores como a estabilidade química e física do preparado, a preservação adequada contra contaminação microbiana e a uniformidade do ingrediente ativo utilizado (SODRÉ et al., 2023; SOUSA et al., 2023).

Os hidrogéis são produtos promissores para a cicatrização de feridas devido a algumas características particulares (STAN et al., 2021), como a capacidade de proteger o tecido lesionado, absorver o exsudado e apoiar a regeneração do tecido, o que aumenta o seu potencial de cura da pele (YANG; WANG, 2023). Além disso, essas matrizes poliméricas podem transportar e fornecer liberação sustentada de antimicrobianos no leito da ferida, o que poderia ser um caminho para o tratamento de lesões infectadas (SCHALY et al., 2022).

Hidrogéis à base de polissacarídeos têm sido utilizados para o desenvolvimento de

formulações cicatrizantes devido à sua alta biocompatibilidade e capacidade de adsorção, promovendo um ambiente úmido para a ferida (RIBEIRO et al., 2019; QI et al., 2022). Um exemplo interessante de polímero para o desenvolvimento de produtos probióticos tópicos é a goma guar, derivada da semente da leguminosa *Cyamopsis tetragonolobus*, destaca-se como um polissacarídeo hidrofílico com propriedades gelificantes e espessantes, configurando-se como um ingrediente essencial em formulações tópicas variadas (TAHMOUZI et al., 2023).

A estrutura molecular da goma guar é composta por uma cadeia principal de unidades de manose interligadas por ligações β-1,4-glicosídicas, às quais encontram-se ramificadas nas posições C-6. Essa configuração estrutural permite uma elevada capacidade de absorção e retenção de água, possibilitando a formação de géis transparentes e estáveis em uma ampla faixa de pH. Adicionalmente, a viscosidade dos géis formados pode ser ajustada conforme a concentração de goma guar, o que assegura sua versatilidade para diferentes finalidades de aplicação (GUTIERREZ-REYES et al., 2022).

Esse biopolímero possui uma composição química singular, rica em galactomanana, o que explica sua ampla aplicabilidade e funcionalidade, especialmente nas indústrias farmacêutica e cosmética (IQBAL et al., 2020). Assim, a incorporação de substâncias ativas nestes hidrogéis tem representado uma importante alternativa terapêutica no combate às feridas infectadas, uma vez que estas formulações atuam como sistemas transdérmicos de dispersão controlada, permitindo a otimização do tratamento de lesões cutâneas (BAJAS et al., 2021).

Este trabalho teve como objetivo desenvolver um hidrogel à base de goma guar incorporado com *Lactiplantibacillus plantarum* M2, com intuito de verificar possíveis ocorrências de irritabilidade e toxicidade dessa formulação, a fim de que possa ser realizada uma aplicação segura e eficaz dessa forma em possíveis tratamentos dérmicos, impulsionando o desenvolvimento de produtos dermocosméticos e terapêuticos que combinem biocompatibilidade, funcionalidade e sustentabilidade.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PELE: FISIOLOGIA E HISTOLOGIA

A pele, o maior órgão do corpo humano, desempenha funções cruciais, incluindo proteção, regulação térmica e percepção sensorial. Composta por três camadas principais epiderme, derme e hipoderme, cada uma possui características fisiológicas específicas que colaboram para a homeostase. A epiderme, predominantemente formada por queratinócitos, forma uma barreira impermeável que impede a desidratação e protege contra patógenos (KOTTNER et al., 2021). Por sua vez, na derme, as fibras de colágeno e elastina conferem resistência e elasticidade, enquanto a presença de vasos sanguíneos e terminações nervosas é fundamental para a nutrição e percepção sensorial (KWON et al., 2022). Além disso, a hipoderme atua como um isolante térmico e reserva energética, evidenciando a importância da integridade estrutural e funcional da pele para a saúde do organismo (ZOUBOULIS et al., 2023). Assim, esses mecanismos dinâmicos são fundamentais para a cicatrização de feridas e a resposta a agressões ambientais (PROKSCH et al., 2023).

Em complemento, a histologia da pele revela uma estrutura complexa, organizada em camadas que desempenham funções distintas e interdependentes. A epiderme é composta por múltiplas camadas de queratinócitos, que variam em morfologia e função, desde a camada córnea, composta por células mortas, até a camada basal, onde ocorre a proliferação celular, configuram-se nessa camada (KWON et al., 2023). A derme, dividida em derme papilar e reticular, contém uma rica rede de colágeno e elastina, além de glândulas anexas e folículos pilosos, que contribuem para a homeostase e resposta imune (GOMEZ et al., 2023). Por outro lado, a hipoderme, constituída por tecido adiposo, não só atua como amortecedor e isolante, mas também é um local importante para a vascularização e armazenamento de lipídios, essencial para a função metabólica da pele (DAHAL et al., 2024). Portanto, a compreensão detalhada dessas estruturas histológicas é vital para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas em condições dermatológicas (ZOU et al., 2022).

2.2 DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS NA PELE

A inflamação por sua vez é uma resposta fundamental e protetora ao organismo, quando ocorre de maneira e em intensidade adequadas. Essa é desencadeada principalmente pela produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1, que levam a quimiotaxia de leucócitos, e a ativação clássica de macrófagos, que buscam limitar o processo infeccioso ao sítio de inflamação, evitando maiores danos ao organismo (STEWART; BEART, 2016). No entanto, uma vez que a ferida permanece aberta, o

processo inflamatório, tende a se acentuar, levando a lesão tecidual, desconforto e dor. Se esse processo perdura por muito tempo, como tende a ocorrer em pacientes diabéticos e/ou com feridas infeccionadas, o processo inflamatório pode tornar-se crônico (KIMBALL et al., 2018).

Ademais, os distúrbios inflamatórios da pele são condições resultantes de reações imunes exacerbadas, frequentemente desencadeadas por fatores ambientais, infecciosos ou autoimunes. Exemplos comuns incluem dermatite atópica, psoríase e urticária, cada um com características clínicas distintas. A dermatite atópica se manifesta por prurido intenso e lesões eczematosas, associada a uma disfunção na barreira cutânea que permite a entrada de alérgenos e irritantes (WOLLINA et al., 2022). Por sua vez, a psoríase é caracterizada por placas eritematosas cobertas por escamas prateadas, resultantes da hiperproliferação de queratinócitos e inflamação crônica da derme (MORGAN et al., 2023). Assim, a compreensão dos mecanismos subjacentes a esses distúrbios é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas que visem não apenas os sintomas, mas também a modulação da resposta inflamatória (GUTERMAN et al., 2024).

Nesse contexto, o manejo dos distúrbios inflamatórios da pele envolve uma abordagem multifacetada que inclui tanto tratamentos tópicos quanto sistêmicos. Corticoides tópicos são frequentemente utilizados para reduzir a inflamação e aliviar sintomas como prurido e eritema (BOWEN et al., 2023). Em casos mais severos, agentes imunossupressores ou biológicos podem ser empregados, especialmente na psoríase, onde a inibição de citocinas inflamatórias, como o TNF-alfa e IL-17, mostrou eficácia significativa (GUTERMAN et al., 2024). Além disso, terapias complementares, como fototerapia e cuidados com a pele, desempenham um papel vital no controle da doença e na melhora da qualidade de vida dos pacientes (KANE et al., 2023). E a pesquisa contínua sobre os mecanismos moleculares envolvidos na inflamação cutânea que é fundamental para a identificação de novos alvos terapêuticos e abordagens inovadoras (PICKETT et al., 2023).

2.3 INFECÇÕES NA PELE

Além disso, as infecções cutâneas representam um importante desafio clínico e podem ser causadas por diversos patógenos, incluindo bactérias, vírus, fungos e parasitas. Entre as infecções bacterianas mais comuns, a celulite e o impetigo se destacam. A primeira, caracterizada por uma infecção profunda da pele e tecido subcutâneo, apresenta sinais como eritema, edema e dor local, frequentemente causada por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes* (WATSON et al., 2023). Em contraste, o impetigo é uma infecção superficial altamente contagiosa que, embora mais prevalente em crianças, pode afetar

indivíduos de qualquer idade, sendo tipicamente causada por Staphylococcus aureus, que pode provocar vesículas e crostas amarelas na pele (HOBBS et al., 2024). O reconhecimento precoce e o tratamento adequado são essenciais para prevenir complicações e a disseminação das infecções (KAPLAN et al., 2023).

Nesse sentido, o tratamento das infecções cutâneas envolve geralmente o uso de antibióticos, sendo a escolha do fármaco dependente do patógeno causador e da gravidade da infecção. Para infecções bacterianas, antibióticos orais, como a dicloxacilina ou a cefalexina, são frequentemente indicados (KAPLAN et al., 2023). Em casos de infecções fúngicas, como a candidíase cutânea, antifúngicos tópicos ou sistêmicos podem ser necessários, dependendo da extensão da infecção (JENKINS et al., 2023). Além disso, a prevenção de infecções cutâneas é igualmente importante e envolve medidas como a manutenção da higiene adequada, o cuidado de feridas e o tratamento de condições predisponentes, como diabetes e imunossupressão (MARCUS et al., 2024). A educação do paciente sobre esses aspectos é fundamental para a redução da incidência de infecções cutâneas (HOBBS et al., 2024).

2.4 ASPECTOS GERAIS DOS PROBIÓTICOS

Por outro lado, os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, especialmente em relação ao equilíbrio da microbiota intestinal (RODRIGUEZ et al., 2022). Comumente encontrados em alimentos fermentados, como iogurtes e kefir, bem como em suplementos, os probióticos podem auxiliar na prevenção e tratamento de diversas condições, como diarreia, síndrome do intestino irritável e até doenças inflamatórias intestinais (O'SULLIVAN et al., 2023). Além de seu impacto positivo na saúde digestiva, há evidências emergentes que sugerem que os probióticos podem ter efeitos benéficos sobre o sistema imunológico e a saúde mental, modulando a resposta inflamatória e a produção de neurotransmissores (KOREN et al., 2024). Assim, a pesquisa contínua sobre a composição e a função dos probióticos é fundamental para elucidar seus mecanismos de ação e potencializar suas aplicações terapêuticas (FARAHANI et al., 2023).

Para que um microrganismo seja considerado como probiótico deve ser: viável, benéfico à saúde, apresentar propriedades não patogênicas, ser resistente ao processamento tecnológico, apresentar-se como células vivas e em quantidades adequadas, resistir às condições adversas do trato intestinal (SILVA et al., 2023; OLIVEIRA et al., 2024), sobreviver aos efeitos do ácido clorídrico e dos sais biliares produzidos pelo sistema digestivo, colonizar o intestino, mesmo que temporariamente, produzir substâncias antimicrobianas e apresentar influência sobre o sistema imunológico e nas atividades metabólicas (SESTITO et al., 2020).

Esses critérios são fundamentais para garantir que os probióticos exerçam suas funções benéficas de forma eficaz e segura, uma vez que a viabilidade e a resistência a condições adversas são determinantes para a colonização e a manutenção de um ambiente intestinal saudável (REID; RUSSELL, 2021; MARTINS et al., 2023). A avaliação dessas características, portanto, não apenas orienta a seleção de cepas apropriadas para formulações probióticas, mas também fundamenta a pesquisa sobre sua aplicação em intervenções clínicas voltadas para a promoção da saúde intestinal e da pele (PEREIRA et al., 2023; GOMES et al., 2024).

Os probióticos têm sido cada vez mais estudados como uma abordagem terapêutica promissora para distúrbios inflamatórios da pele, como dermatite atópica e psoríase (MARTÍNEZ et al., 2022). Essas condições são frequentemente associadas a um desequilíbrio na microbiota cutânea e a uma resposta imune exacerbada. A administração de probióticos pode ajudar a restaurar a microbiota saudável, modulando a resposta inflamatória e promovendo a função de barreira da pele (GONZALEZ et al., 2023). Estudos demonstram que o uso de probióticos, tanto tópicos quanto orais, pode reduzir a gravidade dos sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com dermatite atópica, minimizando a inflamação e a erupção cutânea (KIM et al., 2023; SILVA et al., 2024).

Para abordar a influência dos probióticos na produção de componentes estruturais da pele, é essencial analisar a interação entre a microbiota intestinal e a saúde da pele (GUT, 2021). Estudos recentes indicam que a administração de probióticos pode modular a produção de colágeno e elastina, dois componentes cruciais para a manutenção da integridade cutânea (SMITH; JONES, 2022). Os mecanismos envolvidos incluem a regulação da resposta inflamatória e a promoção da síntese de fatores de crescimento, que estimulam fibroblastos a produzir matriz extracelular, essencial para a elasticidade e firmeza da pele (LEE et al., 2023).

Além disso, os probióticos têm sido associados à manutenção da barreira cutânea e à redução da permeabilidade, o que pode diminuir a perda de água transepidérmica e, consequentemente, melhorar a hidratação da pele (WANG; ZHANG, 2022). A produção de ácidos graxos de cadeia curta por bactérias benéficas no intestino também pode influenciar a biogênese lipídica na pele, promovendo a produção de ceramidas, que desempenham um papel fundamental na estrutura e função da barreira epidérmica (MARTINS; FERNANDES, 2023). Esses achados ressaltam a importância dos probióticos não apenas na saúde intestinal, mas também como uma estratégia potencial para otimizar a regeneração e a função da pele (SILVA, 2021).

2.5 PROBIÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS NA PELE

Os efeitos benéficos dos probióticos nos distúrbios inflamatórios da pele podem ser atribuídos a vários mecanismos de ação. Eles podem atuar na modulação da resposta imune local, promovendo a produção

de citocinas anti-inflamatórias e reduzindo a atividade de mediadores inflamatórios (LEE et al., 2024). Além disso, os probióticos podem fortalecer a barreira cutânea, aumentando a produção de ceramidas e outras substâncias que protegem a pele contra irritantes e alérgenos. Essa combinação de efeitos resulta em uma redução significativa dos sintomas inflamatórios e em uma melhoria geral da saúde cutânea (HART et al., 2023). E a pesquisa continua a explorar as melhores cepas e formas de administração de probióticos para maximizar seus benefícios terapêuticos em distúrbios inflamatórios da pele (MALIK et al., 2023).

Os probióticos modulam a inovação científica através de vários mecanismos, incluindo a interação direta com células epiteliais e a mediação de respostas imunológicas sistêmicas (NEAL et al., 2023). A transmissão de metabólitos bioativos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), desempenha um papel crucial na redução de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-α (OSCHERWITZ, 2021). A restauração do equilíbrio da microbiota também é essencial, especialmente em condições como dermatite atópica e psoríase (SMITH; CHANG, 2023). Determinados ensaios clínicos evidenciaram a eficácia do Lactobacillus rhamnosus em reduzir sintomas de dermatite atópica (D'COSTA et al., 2022), enquanto alguns estudos pré-clínicos demonstraram que o Bifidobacterium breve pode atenuar lesões psoriáticas em modelos animais, causando infiltração de linfócitos, e expressão de marcadores inflamatórios (YAN et al., 2022). Esses resultados ressaltam a relevância dos probióticos como uma abordagem terapêutica promissora para doenças inflamatórias (MARTINS et al., 2023).

2.6 PROBIÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES NA PELE

Os probióticos têm sido investigados como uma alternativa promissora para o tratamento de infecções cutâneas, devido à sua capacidade de modular a microbiota da pele e inibir o crescimento de patógenos. Pesquisas mostram que certas cepas de probióticos podem competir com microrganismos patogênicos, como *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, reduzindo sua colonização e promovendo um ambiente cutâneo mais saudável (KIM et al., 2023). Além disso, os probióticos podem estimular a resposta imunológica local, aumentando a produção de anticorpos e melhorando a defesa contra infecções, o que é particularmente relevante em condições como acne e dermatite, onde a inflamação e a colonização bacteriana são predominantes (DANIELS et al., 2024).

Os mecanismos pelos quais os probióticos exercem seus efeitos protetores contra infecções cutâneas incluem a secreção de substâncias antimicrobianas, como bacteriocinas e ácidos orgânicos, que inibem diretamente a proliferação de patógenos (FERREIRA et al., 2023). Além disso, os probióticos podem fortalecer a barreira cutânea ao promover a produção de lipídios e proteínas estruturais, que ajudam a prevenir a entrada de agentes infecciosos (MALIK et al., 2023). A utilização de probióticos em terapias tópicas, como cremes e géis, tem mostrado eficácia na redução da severidade de infecções cutâneas, proporcionando uma alternativa ou complemento aos tratamentos antimicrobianos tradicionais,

especialmente em um contexto de crescente resistência bacteriana (GARCÍA et al., 2024).

Os probióticos têm se mostrado promissores no tratamento e prevenção de infecções cutâneas, devido à sua capacidade de modular a microbiota da pele e inibir o crescimento de patógenos. Cepas como *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium longum* competem por espaço e recursos, além de produzirem substâncias antimicrobianas contra microrganismos como *Staphylococcus aureus* e *Propionibacterium acnes* (NIKKARI et al., 2022; JIANG et al., 2023). Ensaios clínicos indicam que *Lactiplantibacillus plantarum* pode reduzir lesões em dermatite atópica, evidenciando efeitos antimicrobianos e anti-inflamatórios (BEASLEY et al., 2023). Os mecanismos de ação incluem a produção de bacteriocinas, proteínas que inibem patógenos e favorecem o equilíbrio da microbiota (COTTER et al., 2021), e de ácidos orgânicos, como o lático e o acético, que acidificam o meio e dificultam a proliferação bacteriana (MOLLESTAD et al., 2022). Dessa forma, a seleção adequada de cepas probióticas pode representar uma abordagem terapêutica eficaz para diversas condições dermatológicas (ZHENG et al., 2022).

A interação sinérgica entre essas substâncias contribui para a competitividade das cepas probióticas em relação aos patógenos, ao mesmo tempo que estimula a resposta imune local, promovendo uma barreira protetora (KIM et al., 2023). Estudos recentes indicam que essa modulação da microbiota pode ter implicações significativas na prevenção e no tratamento de condições dermatológicas, como acne e eczema, evidenciando o potencial terapêutico dos probióticos na saúde da pele (KUMAR et al., 2023), conforme é ilustrado, em seguida, na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos que evidenciam o potencial terapêutico dos probióticos na saúde da pele

Microrganismos probióticos	**Formulações utilizadas**	**Composição química**	**Condição dermatológica**	**Referência**
Lactobacillus reuteri DSM 17938	Pomadas	Manteiga de karité, óleo de canola, óleo de canola hidrogenado e o Lactobacillus reuteri DSM 17938 liofilizado.	Dermatite atópica	BUTLER, 2020
Lactobacillus plantarum 8P-A3	Emplastro/ Bandagem	Membranas de polímeros: Uma de policarbonato, impermeável a bactérias e uma segunda, semipermeável.	Distúrbios dermatológicos em geral	KHALFALLAH et al., 2021

Lacticaseibacillus rhamnosus GG, *L. plantarum* WCFS1 e *Lactiplantibacillus pentosus* KCA1	Microcápsulas em um creme tópico	Creme de óleo em água (O/A)	Acne vulgar leve a moderada	LEBEER et al., 2022
Lactiplantibacillus plantarum LB244R	Pomada probiótica	Manteiga de karité, óleo de colza refinado orgânico, óleo de jojoba, azeite hidrogenado, óleo híbrido de girassol e tocoferol.	Envelhecimento da pele	FALHOLT et al., 2023
Lactobacillus spp	Extratos probióticos	Mel, cúrcuma e vitamina B12 e adição dos extratos probióticos.	Couro cabeludo seco	FITHIAN et al., 2023

2.7 AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DE PRODUTOS TÓPICOS CONTENDO PROBIÓTICOS

Ademais, a avaliação de irritabilidade de produtos tópicos contendo probióticos é fundamental para garantir a segurança e a eficácia desses produtos na dermatologia. Estudos clínicos demonstram que, em geral, os probióticos apresentam baixo potencial irritante, tornando-os candidatos ideais para formulações destinadas a peles sensíveis ou em condições inflamatórias, como dermatite atópica (REID et al., 2023). Testes de irritabilidade, como o teste de contato ou "patch test", são frequentemente utilizados para determinar a resposta cutânea a esses produtos, avaliando reações como eritema, prurido e descamação (GAO et al., 2023). Resultados positivos nesses testes indicam que os probióticos podem ser introduzidos em cremes e géis sem causar efeitos adversos significativos, permitindo que mais pacientes se beneficiem de suas propriedades terapêuticas (FERRIS et al., 2024).

Finalmente, a regulamentação e as diretrizes para a avaliação de produtos tópicos com probióticos variam entre diferentes regiões, mas envolvem geralmente a realização de estudos pré-clínicos e clínicos rigorosos (WANG et al., 2023). É crucial que os fabricantes sigam normas estabelecidas para garantir que as cepas de probióticos utilizadas sejam seguras e eficazes, além de estarem presentes em quantidades adequadas para promover benefícios terapêuticos (JONES et al., 2024). Além disso, a formulação deve ser estável e compatível com a pele, evitando interações que potencializem a irritabilidade (MORALES et al., 2024). Assim, com a crescente demanda por produtos naturais e menos agressivos, a avaliação adequada da irritabilidade desses produtos é essencial para a aceitação pelo mercado e a segurança do paciente (THOMPSON et al., 2023), conforme é ilustrado, em seguida, na Tabela 2.

Tabela 2 – Estudos que evidenciam a segurança e eficácia de probióticos tópicos

Produto Probiótico Tópico	**Composição química**	**Estudo de Segurança**	**Resultados da Avaliação de Segurança**	**Referência**
Creme de *Lactobacillus rhamnosus* GG	Lactobacilos, emulsificantes, agentes hidratantes	Estudo em pacientes com dermatite atópica (n=100)	Melhora na hidratação da pele e redução de inflamações; bem tolerado	MARCHESI et al., 2021.
Gel de *Bifidobacterium bifidum*	Bifidobactérias, glicerina, extratos vegetais	Avaliação em pacientes com acne (n=80)	Redução de lesões acneicas e melhora na oleosidade da pele; sem efeitos colaterais	FURUKAWA et al., 2022.
Loção de *Lactobacillus plantarum*	Lactobacilos, ácido hialurônico, conservantes	Avaliação em pacientes com eczema (n=60)	Redução significativa da coceira e melhora na condição geral da pele	PARK et al., 2023.
Gel de *Bifidobacterium longum*	Bifidobactérias, gelificante, extratos botânicos	Estudo em pacientes com dermatite seborréica (n=70)	Redução da descamação e oleosidade, melhora geral da pele; sem efeitos adversos	MARTIN, et al., 2023.
Gel de *Saccharomyces boulardii*	Células de levedura, extratos de algas, estabilizantes	Estudo em pacientes com rosácea (n=50)	Redução do eritema e melhora na sensibilidade da pele; sem eventos adversos	KIM et al., 2024

2.8 FORMULAÇÃO POLISSACARÍDICA DE GOMA GUAR EM HIDROGEL TÓPICO

A goma guar, um polissacarídeo natural extraído das sementes da planta *Cyamopsis tetragonolobus*, é amplamente utilizada em formulações farmacêuticas devido às suas propriedades espessantes e estabilizantes. Embora não possua atividades anti-inflamatórias ou antimicrobianas intrínsecas, a goma guar pode ser modificada quimicamente para adquirir tais propriedades (SHARAHI et al., 2025). Por exemplo, a sulfatação da goma guar resultou em derivados com atividade antiproliferativa significativa contra células de carcinoma hepatocelular humano (Hep G2) (KAZACHENKO et al., 2021) e carcinoma de mama humano (MCF-7) (REBOUÇAS et al., 2023). Além disso, a carboximetilação da goma guar melhorou suas propriedades mucoadesivas, tornando-a adequada para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos . Essas modificações ampliam o potencial

terapêutico da goma guar, permitindo sua aplicação em formulações com atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas (AWAN et al., 2024).

Hidrogéis têm se destacado como sistemas de liberação controlada de fármacos no tratamento de infecções tópicas, devido à sua capacidade de manter um ambiente úmido favorável à cicatrização e de liberar agentes antimicrobianos de forma sustentada. A incorporação de nanopartículas de prata em hidrogéis, por exemplo, tem demonstrado eficácia na aceleração da cicatrização de feridas e na redução da carga bacteriana (VEETIL et al., 2024). Além disso, hidrogéis à base de polímeros naturais, como quitosana e carboximetilcelulose, apresentam propriedades antimicrobianas intrínsecas e biocompatibilidade, tornando-os adequados para aplicações tópicas (CHOUDHARY et al., 2024). Estudos recentes indicam que a funcionalização de hidrogéis com óleos essenciais, como o óleo de melaleuca, potencializa sua atividade antimicrobiana, ampliando sua eficácia no tratamento de infecções cutâneas (CHELU, 2024). A versatilidade na composição e nas propriedades físico-químicas dos hidrogéis permite a adaptação de suas características para atender às necessidades específicas de diferentes tipos de lesões, consolidando-os como uma abordagem promissora na terapia de infecções tópicas (ANQI et al., 2025).

CAPÍTULO I

(Artigo publicado na revista Microorganisms, A3 Qualis 2017-2020)

microorganisms

MDPI

Review

Global Trends and Scientific Impact of Topical Probiotics in Dermatological Treatment and Skincare

Ademilton Costa Alves †, Sergio Murilo da Silva Braga Martins, Jr. †, José Victor Trindade Belo, Mauro Victor Castro Lemos, Carlos Emanuel de Matos Chaves Lima, Carlos Drielson da Silva, Adrielle Zagmignan and Luís Cláudio Nascimento da Silva *

Laboratório de Patogenicidade Microbiana, Universidade CEUMA, São Luis 65075-120, MA, Brazil; professorademiltonalves@gmail.com (A.C.A.); sergiomurillo21@gmail.com (S.M.d.S.B.M.J.); josevictor.belo1943@gmail.com (J.V.T.B.); maurocastro832@gmail.com (M.V.C.L.); carlos_emanuelll@hotmail.com (C.E.d.M.C.L.); drielsonn.sousa@gmail.com (C.D.d.S.); adrielle004602@ceuma.com.br (A.Z.)

* Correspondence: luiscn.silva@ceuma.br; Tel.: +55-(98)-9-8431-8133

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: The skin plays a crucial role in maintaining homeostasis and protecting against external aggressors. Recent research has highlighted the potential of probiotics and postbiotics in dermatological treatments and skincare. These beneficial microorganisms interact with the skin microbiota, modulate the immune response, and enhance the skin barrier, offering a promising therapeutic avenue for various skin conditions, such as acne, dermatitis, eczema, and psoriasis. This bibliometric study aims to analyze the global trends and scientific impact of topical probiotics in dermatology. By reviewing 106 articles published between 2013 and 2023, the study categorizes the applications of probiotics in wound healing, inflammatory skin diseases, and general skincare. The findings indicate a significant increase in publications from 2021 onwards, attributed to the heightened focus on medical research during the COVID-19 pandemic. This study also identifies the most productive countries, institutions, and authors in this field, highlighting the importance of international collaborations. The results underscore the efficacy of probiotic-based topical formulations in improving skin health, reducing inflammation, and enhancing wound healing. This comprehensive analysis supports the development of new therapeutic strategies based on topical probiotics and encourages high-quality research in this promising area.

Keywords: topical probiotics; skin microbiome; wound healing; inflammatory skin diseases; skin care

Citation: Alves, A.C.; Martins, S.M.d.S.B., Jr.; Belo, J.V.T.; Lemos, M.V.C.; Lima, C.E.d.M.C.; Silva, C.D.d.; Zagmignan, A.; Nascimento da Silva, L.C. Global Trends and Scientific Impact of Topical Probiotics in Dermatological Treatment and Skincare. *Microorganisms* **2024**, *12*, 2010. https://doi.org/10.3390/microorganisms12102010

Academic Editor: Alex Galanis

Received: 16 August 2024
Revised: 21 September 2024
Accepted: 24 September 2024
Published: 3 October 2024

1. Introduction

As the largest organ in the human body, the skin plays a multifaceted and crucial role in maintaining homeostasis. It serves as a vital physical barrier, regulating essential functions such as hydration, temperature control, and local immunity [1,2]. The skin shields the body from a variety of external aggressors, including pathogens, ultraviolet radiation, pollution, and harmful chemicals [3,4]. However, these environmental factors can promote the development of persistent skin disorders, such as dermatitis, acne, eczema, rosacea, psoriasis, wounds, and various infections. Such conditions can compromise the skin's natural protective capabilities and adversely impact the quality of life for affected individuals [5,6].

Similar to the gastrointestinal tract, the skin harbors a complex community of microorganisms that interact with the host, protecting against pathogens, modulating the immune response, and preserving the skin barrier integrity [7,8]. The skin microbiome is a dynamic and complex ecosystem influenced by various factors, such as body region, age, gender, and geographic location. Common skin microbiota species include *Staphylococcus epidermidis*, *Cutibacterium acnes*, and *Corynebacterium* species, each playing distinct

roles in maintaining skin health. For instance, *S. epidermidis* is known for its protective functions against pathogens [9], while *C. acnes* is involved in lipid modulation and can contribute to both skin health and acne development depending on its balance within the microbiome [10,11].

Studies have shown that the skin microbiome varies significantly across different areas of the body, such as the face, arms, and axillary region. In contrast, the arms and legs are commonly studied for conditions like eczema and psoriasis, where maintaining skin barrier function and hydration is crucial [12,13]. The axillary region, prone to body odor, is another area of interest, with research targeting *Corynebacterium* species to manage odor through probiotic interventions [9].

The use of probiotics and their derived metabolites (postbiotics) has emerged as a promising therapeutic avenue for a wide range of health conditions, including wound management, inflammatory diseases, and skin care [14–16]. Probiotics are particularly effective in treating skin diseases due to their ability to interact with the skin microbiota and modulate the local immune response [17,18]. These beneficial microorganisms can effectively colonize the skin, compete with pathogenic species, and exert a protective influence through various mechanisms, such as enhancing the skin barrier, reducing inflammation, and regulating sebum production [15,19]. Numerous studies have demonstrated the ability of probiotic strains to alleviate symptoms and improve clinical outcomes in conditions like acne, dermatitis, eczema, and psoriasis. By restoring the balance of the skin's microbial community and dampening inflammatory pathways, probiotics offer a natural, non-invasive approach to managing a variety of cutaneous disorders [19].

The growing awareness of the importance of the skin microbiome has led to the introduction of various topical products targeting the skin microbial community. Several over-the-counter and prescription skin care formulations now incorporate probiotic strains such as lactobacilli and bifidobacteria [20–22], and even specific strains of *C. acnes* [10,11]. For example, the brand Aveeno offers a range of products, while La Roche-Posay's Toleriane line incorporates postbiotic compounds to soothe sensitive skin. The growing availability of these topical probiotic-based solutions highlights the increasing recognition of the importance of maintaining a balanced skin microbiome for overall skin health and resilience. These topical probiotic-based solutions offer a more holistic and natural approach to managing skin disorders. The incorporation of these live microorganisms into skincare products highlights the evolving paradigm in dermatology, where maintaining a healthy skin microbiome is recognized as a crucial strategy for promoting overall skin health and resilience.

This bibliometric study aims to analyze the quantity and quality of scientific studies focused on the application of topical products based on probiotics (and/or their metabolites) and their impact on different skin conditions and body regions, especially in the face and arms. It seeks to highlight the main advantages and identify the challenges associated with this therapeutic approach. Additionally, this study aims to support the development of new therapeutic strategies based on topical probiotics and encourage high-quality research in this promising area.

This study did not cover systemic probiotics administered orally or through other routes. While acknowledging the influence of demographic factors on the skin microbiome, this study provided a general overview rather than a detailed analysis of these variations. The primary focus was the direct application of probiotics/postbiotic-based products to the skin and their potential benefits in dermatological treatments and skincare.

2. Materials and Methods

This study employed a bibliometric approach to map the scientific literature on the topical use of probiotics for skin applications, including healing processes, inflammatory diseases, and general skin care. The data search was conducted on the Web of Science platform on 28 November 2023.

The search was conducted using the following keywords combined with Boolean operators: (probiotic OR probiotics) AND (skin OR dermat) AND (topic), as can be seen in Figure 1. The analysis period spanned from 2013 to 2023, and only articles, reviews, and early access documents published in English were considered. In total, 203 articles were initially identified.

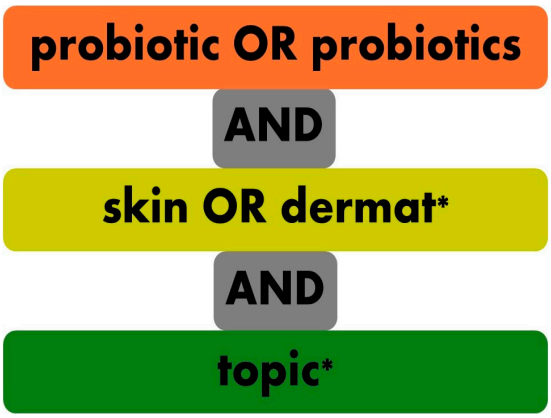


Figure 1. Keywords used in the advanced search of the Web of Science.

The authors conducted a thorough review of the titles and abstracts to include only studies focusing on the topical use of probiotics for skin applications, with a focus on healing processes, inflammatory diseases, and general skin care. Articles addressing the systemic absorption of probiotics were excluded as a criterion. After this screening process, 106 articles were selected, comprising 71 experimental studies and 35 review studies. The average number of citations per article within this database was then compared to a reference value (VREF) of 19.47 citations obtained from the Web of Science.

The studies were categorized based on their applications, which included wound healing effects, combating inflammatory skin diseases, and general skin care. Furthermore, the most commonly used probiotic strains and the types of formulations produced were identified and analyzed. Additionally, the annual publication trends were evaluated, and Welch's *t*-test was applied to determine if there were significant changes in the number of publications over time.

Co-authorship analyses were conducted across countries, institutions, and authors, with rankings based on citation counts. The Shapiro–Wilk test verified the normality of the groups for the 10 most cited authors, followed by a one-sample *t*-test to compare the average citations per article against the reference value.

The analysis of citations between newspapers and articles included the identification of the 10 most cited newspapers, followed by the application of the Shapiro–Wilk normality test and the *t*-test for a sample, comparing the average number of citations received with the VREF. The 10 most cited experimental articles and the 10 most cited review articles were also listed.

The analysis also examined the percentage of publications in different Web of Science categories to identify the most prominent research areas. Additionally, the co-occurrence of keywords was mapped, and the bibliographic coupling between the 10 most cited experimental studies and the 10 most cited review articles was analyzed. The purpose of these analyses was to uncover the most extensively explored topics within the theme of topical probiotic use for skin applications.

3. Results

3.1. Annual Publications

The total number of publications on the topical use of probiotics from 2013 to 2023 and citations per year is represented in Figure 2. A significant increase was observed, particularly in 2021 and 2022, followed by a decline in 2023. To determine if the increase in

publications from 2021 onwards was significant, we divided the publication data into two groups: 2013–2020 and 2021–2023. We then performed a Shapiro–Wilk normality test for each group, confirming that both followed a normal distribution. Subsequently, we applied Welch's *t*-test, which is appropriate for samples with unequal variances. The analysis revealed a *p*-value of 0.0360, indicating a statistically significant difference between the groups. Specifically, the mean number of publications in 2021–2023 was significantly higher than in 2013–2020, with a mean difference of 17.46 publications. Additionally, the F-test performed to compare variances confirmed that the variances were also significantly different between the groups. Collectively, these results confirm that the increase in publications from 2021 onwards was statistically significant.

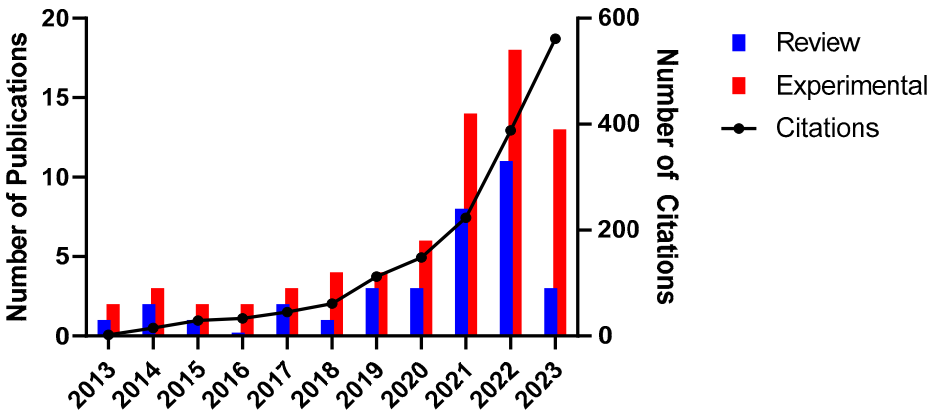


Figure 2. Total publications and citations per year.

This can be attributed to the COVID-19 pandemic, which stimulated a general rise in scientific production in life sciences and biomedicine, as reported by recent studies [23]. During the pandemic, there was an increased focus on medical research and the exploration of new therapies, leading to more experimental and review publications. The drop observed in 2023 can be explained by the end of the pandemic period and a possible normalization of research activities, resulting in a stabilization in the rate of new publications. The increasing citation curve over the years reflects the continued relevance and impact of this research in the field of dermatology.

3.2. Most Productive Countries, Organizations, and Authors

In this section, we present the ranking of the most influential countries, organizations, and authors in studies on the topical use of probiotics on the skin. For this purpose, we used the number of citations that each study received.

3.2.1. Most Productive and Influential Countries

The experimental studies on topical probiotics on the skin were published by 33 countries. The most extensive set of countries connected in a co-authored analysis in the collaboration network consisted of 12 countries. At this point, we did not apply exclusion criteria regarding the number of publications and citations.

Figure 3 presents the mapping of co-authorship between countries. The country co-authorship map illustrates the primary collaborations and geographic distribution of research on the topical application of probiotics for wound healing, inflammatory processes, and skin care. The node sizes, representing publication counts, indicate that the United States and France lead in research output, with the largest nodes and numerous international connections.

The group with the highest number of connections includes a core of 12 collaborating countries, such as Switzerland, Malta, Italy, India, Taiwan, Singapore, Canada, Brazil, Mauritius, and Nigeria, in addition to the United States and France. This diverse international

collaboration suggests a well-established network of research and knowledge exchange, which is crucial for advancing scientific progress.

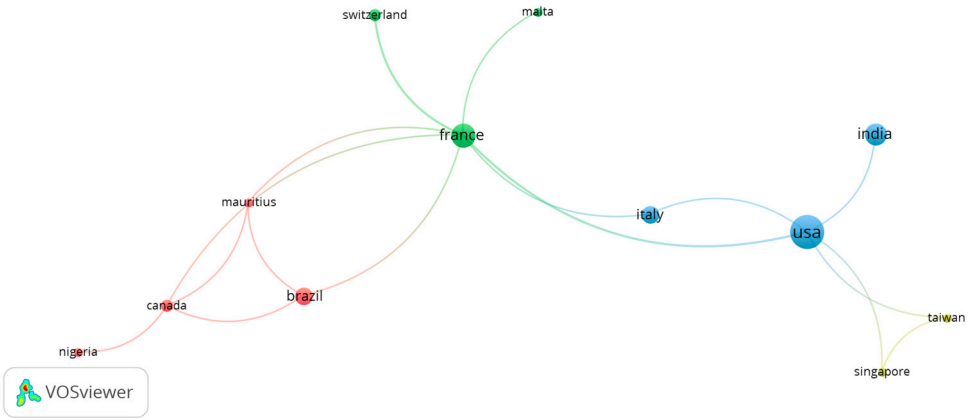


Figure 3. International collaboration networks among countries conducting research on the use of probiotics for wound healing, inflammation, and skin care. The countries actively participating in this research are represented by nodes, with their size indicating the number of publications from each country. The connecting lines between countries represent their collaborations in scientific publications, and the thickness of the lines reflects the intensity of these international partnerships. This color-coded visualization depicts collaboration clusters, representing groups of countries that frequently collaborate on scientific publications.

Furthermore, among the 33 active countries, 18 have published at least two works, 11 have published at least three, 9 have published at least four, and 5 countries have published at least five works. This demonstrates consistent dedication across multiple nations, with a smaller but significant number of highly productive countries making substantial contributions to the field. The multiple connections between nodes suggest that research on topical probiotics is a globally recognized area with strong potential for impact due to the diversity of perspectives and shared knowledge.

This study investigated the temporal trends in international research collaborations focusing on the topical application of probiotics for wound healing, inflammatory processes, and skin care. Early publications from 2019 to 2020 indicate that Switzerland and the United States were partnering on this research. By 2021, the analysis identified increased collaborative efforts between France, Italy, and India. More recent findings suggest that Taiwan and Singapore have also joined the collaborative network, signaling ongoing growth and interest in this research area.

International collaborations have produced promising results in the development and application of topical probiotics for skin care. These studies have contributed to advancements in both scientific knowledge and practical applications in this field. In the red cluster, a study involving researchers from Nigeria and Canada [9] created a topical cream containing *Lactobacillus pentosus* KCA1 (now classified as *Lactiplantibacillus pentosus*) to reduce bacteria that cause unpleasant body odor in healthy individuals. The clinical trial of 25 volunteers showed decreases in the frequencies of Actinobacteria, *Corynebacterium*, and Firmicutes, while an increase in lactobacilli was observed. Additionally, the bacterial genes linked to odor production were downregulated, leading to reduced body odor. This demonstrates the efficacy of topical probiotics in modulating the skin microbiome and improving quality of life through body odor control.

A collaboration between researchers from Canada, Brazil, Mauritius, and France (green cluster) developed the Mineral 89 Probiotic Fractions, a formulation to reduce retinoid-induced irritation and improve aging skin health. A clinical study with 38 women found that using this formulation alongside tretinoin improved skin hydration, reduced inflammation, and increased participants' quality of life, highlighting the potential of probiotics in cosmetic dermatology [24].

Within the green cluster, researchers from Switzerland and France conducted two studies using *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 [25,26]. In the first in vitro study, the heat-treated strain reduced *Staphylococcus aureus* adhesion and increased antimicrobial peptide expression in a reconstructed human epidermis model. In the second clinical trial on patients with atopic dermatitis, a lotion containing this heat-treated strain (parabiotic formulation) reduced *S. aureus* burden in lesional skin and improved the SCORAD score. These results demonstrate the effectiveness of topical probiotics in strengthening skin immunity and reducing harmful bacterial colonization.

A partnership between Malta and France within a green cluster [27] focused on using *Lactiplantibacillus plantarum* to treat acne. In an in vitro study, this probiotic formulation reduced the adherence of *S. aureus* bacteria and stimulated the production of antimicrobial peptides, suggesting its potential as a complementary therapy for acne. These results highlight the ability of probiotics to modulate the skin's microbial community and strengthen the skin's natural defenses against pathogens.

A collaboration between researchers in France (green cluster) and countries belonging to the blue cluster (USA and Italy) [28] examined the effects of M89PF, a topical postbiotic formulation containing Vichy mineralizing water and probiotic components, on preventing UV- and ozone-induced skin damage. In vitro experiments revealed that M89PF effectively protected the skin barrier from degradation and mitigated oxidative and inflammatory stress markers, demonstrating its potential to shield skin from harmful environmental insults. This work underscores the significance of incorporating topical probiotics to safeguard and preserve the integrity of skin exposed to environmental stressors.

An India–USA study (blue cluster) [29] examined the protective effects of LactoSporin, a formulation containing the extracellular metabolite from *Bacillus coagulans*, against UV- and ozone-induced skin damage. Laboratory findings showed that LactoSporin prevented the reduction in skin barrier markers and the induction of oxidative and inflammatory stress, indicating its potential as a skin protective agent.

A collaborative research study involving scientists from the United States (blue cluster) and Taiwan and Singapore (yellow cluster) [30] investigated the effects of butyric acid, a metabolite (postbiotic) produced by the probiotic bacterium *S. epidermidis*, on skin physiology. Using an in vivo experimental model, the researchers determined that topical application of butyric acid reduced the UVB-induced production of the inflammatory cytokine IL-6, and this effect was mediated through the short-chain fatty acid receptor FFAR2. This study provides mechanistic insights into how probiotic metabolites can modulate the inflammatory response in the skin, suggesting a novel therapeutic approach for the management of various skin inflammatory conditions.

Table 1 presents the 10 countries with the highest number of citations received. The citation data for countries that have published research on the topical application of probiotics provide insights into the influence and impact of each nation's contributions. The United States emerges as a leader in this field, with 13 published articles and 108 citations, reflecting its strong performance and influence. Its substantial total link strength indicates extensive international collaboration. France also stands out, with 7 publications and 94 citations, distinguished by a high average citation per article, suggesting the high quality and relevance of its work. Its significant total connection strength demonstrates a robust collaborative network.

Other nations, such as South Korea and Sweden, have fewer international connections but exhibit high average citations per article, 15.8 and 23.67, respectively. This indicates the impact of their independent research. Iran has one of the highest averages of 33.5 citations per article, suggesting that its fewer contributions are highly impactful. Switzerland, with 2 publications and 66 citations, shows robust results and a high average citation per article. Portugal and Italy also have significant influence, with averages of 20.3 and 15 citations per article, respectively.

Table 1. Top 10 countries by total citations in research on the topical application of probiotics. The ranking considers the number of experimental articles, the average citations per article, and the degree of international collaboration measured by strength total link (STL). The United States and France lead the list, followed by South Korea, Sweden, and Iran, all of which demonstrate high average citations per article, suggesting the significance and impact of their scholarly contributions in this domain.

Ranking	Countries	Papers	Citations	Citations per Paper	STL
1st	United States	13	108	8.31	6
2nd	France	7	94	13.43	9
3rd	South Korea	5	79	15.8	0
4th	Sweden	3	71	23.67	0
5th	Iran	2	67	33.5	0
6th	Switzerland	2	66	33	2
7th	Portugal	3	61	20.3	0
8th	Italy	4	60	15	2
9th	Singapore and Taiwan	1	49	49	2
10th	Japan	2	48	24	3

Singapore and Taiwan, each with one highly cited publication, demonstrate the importance of their international collaborations. Japan, with 2 publications and 48 citations, stands out for the quality of its research and effective international collaborations, reflected in a high average citation per article.

Overall, the data show that the United States and France lead in the volume and impact of publications, reinforcing their positions as influential research centers. Other countries, despite fewer publications, have very high average citations per article, highlighting the exceptional quality of their work. Several nations demonstrate strong international collaborations and high-impact publications, contributing significantly to advancing knowledge in wound healing, inflammatory processes, and skin care.

The statistical analysis indicates that the top 10 most cited countries exhibit a higher average citation rate per article compared to the overall average of 14.4 on the Web of Science database. The mean citation count was 23.60, differing by 9.204 from the expected value. The t-statistic was 2.408, with nine degrees of freedom, yielding a p-value of 0.0394. This suggests that the difference between the countries' mean citations and the reference value is statistically significant at the 0.05 level.

The 95% confidence interval for the discrepancy ranged from 0.5584 to 17.85, suggesting that the countries' average citations are significantly higher than the reference value. Approximately 39.19% of the variance in the citation averages can be explained by the difference between the observed values and the reference value, as indicated by the R-squared value of 0.3919. The analysis suggests that the countries involved display notably higher average citation counts compared to the reference value of 14.4, implying their significant influence and impact within this field of research.

3.2.2. Most Productive and Influential Organizations

The investigation of institutional co-authorship revealed a network of 131 organizations conducting experimental research on the topical application of probiotics. However, only 18 institutions had published at least two articles, implying that most contribute fewer publications. Figure 4 presents the 19 most collaborative institutions, which serve as important interaction hubs, suggesting that strategic partnerships are crucial for advancing topical probiotic research. The size of the nodes, which represents the number of publications, accentuates the most productive and collaborative institutions, providing a detailed perspective on significant interactions and partnerships. Within this landscape,

the study identified four prominent collaboration groups with the strongest connections between institutions.

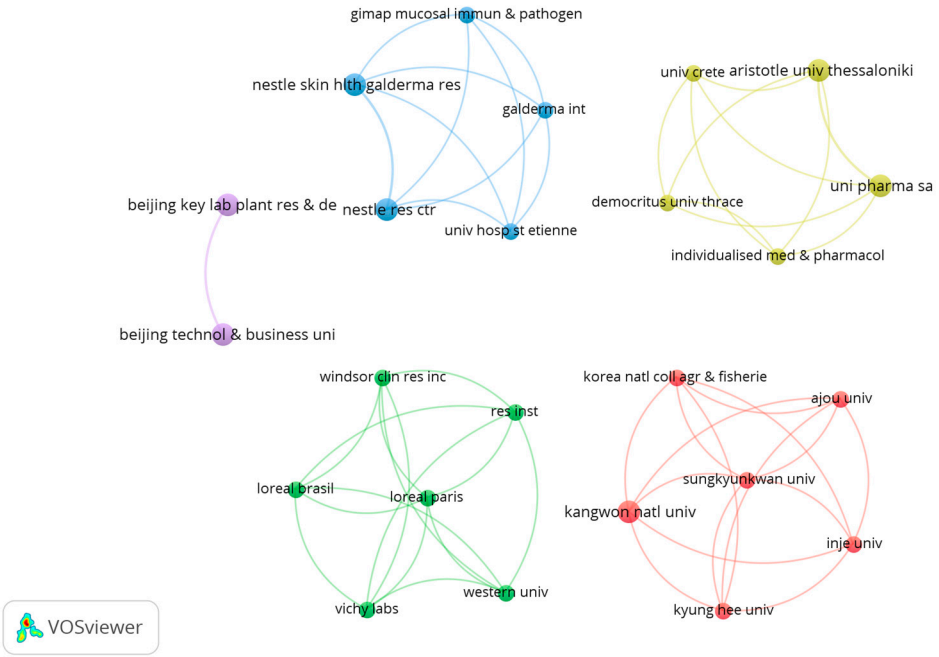


Figure 4. The visual depicts the 19 organizations at the forefront of experimental collaborative research on the topical use of probiotics. The node sizes correspond to publication volume, while the color groupings signify the primary collaboration clusters. This map elucidates the key network driving advancements in topical probiotic research, underscoring the significance of strategic partnerships in fostering scientific discoveries and new therapeutic possibilities. The different colors represent collaboration clusters, indicating groups of institutions that frequently collaborate on scientific publications. Institutions with a total link strength greater than or equal to 4 were selected.

The blue group, comprising Greek institutions like Uni Pharma SA, Aristotle University of Thessaloniki, Democritus University of Thrace, and the University of Crete, has seen a recent surge in collaborative publications between 2021 and 2022. This reflects a strong synergy between universities and pharmaceutical companies in Greece, advancing topical probiotic research.

The yellow group, with institutions such as Nestlé Skin Health Galderma Research, Nestlé Research Center, and University Hospital St. Etienne, has maintained ongoing collaborations since 2018. This stable, long-term partnership suggests a robust research network dedicated to dermatology and the scientific investigation and clinical application of probiotics.

The green group, made up of organizations like L'Oréal Paris, L'Oréal Brazil, Vichy Labs, and Windsor Clinical Research Inc., has established a network over several years, with a focus on publications between 2020 and 2022. The prominence of cosmetic companies indicates the continued integration of scientific research and commercial product development in the skin care sector. The purple cluster, represented by Beijing Technology and Business University and Beijing Key Laboratory of Plant Resources & Dev., features recent collaborations between 2022 and 2023.

Finally, the red group comprises South Korean universities, including Kyung Hee University, Sungkyunkwan University, and Kangwon National University, exhibiting intense academic collaboration, with recent publications mainly between 2021 and 2023, highlighting the strong network of academic partnerships in South Korea and their significant contribution to the advancement of topical probiotic research.

Institutional collaborations have driven crucial advancements in topical probiotic research. Two pivotal studies within the blue cluster investigated the application of pro-

biotics, including *L. plantarum*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, and *Bifidobacterium longum*, to promote healing in excisional wounds of Wistar rats [21,31]. These studies analyzed how probiotics expedite healing and influence inflammatory, reparative, and angiogenic factors. In vivo findings revealed that probiotics significantly accelerate the healing process, with varying strains demonstrating greater efficacy at different stages. This underscores the need for a combined probiotic formulation to optimize the healing outcome.

Researchers in the yellow cluster investigated the effects of the probiotic *L. johnsonii* NCC 533 on reducing *S. aureus* adhesion and stimulating antimicrobial peptide production [25,26]. This probiotic was evaluated in laboratory models of human skin as well as in patients diagnosed with atopic dermatitis. Both in vitro and clinical studies demonstrated that topical application of this probiotic significantly diminished *S. aureus* colonization and bolstered the skin's innate immune defenses. Clinical trials also showed that probiotic use improved patients' SCORAD scores, suggesting a reduction in the severity of atopic dermatitis.

Within the green cluster, the studies investigated the impacts of products containing probiotics, Vichy volcanic water, hyaluronic acid, niacinamide, and tocopherol, utilized in combination with topical retinoids to address photoaging [24,28]. In a clinical trial involving 38 female participants who used the M89PF formulation for 84 days, significant improvements were observed in skin hydration, reduced irritation from retinoids, and enhanced appearance of fine lines, skin tone, radiance, and pore size. Furthermore, the formulation was associated with decreased markers of inflammation and oxidative stress, indicating good tolerability and potential anti-aging benefits.

In a study by researchers from the red cluster, a fermented Korean red ginseng extract containing yeast and probiotics was evaluated for its effects on 1-chloro-2,4-dinitrobenzene-induced allergic skin inflammation in Balb/c mice [32]. Topical application of the extract was found to mitigate scratching behavior and reduce serum levels of IgE and IL-4. Additionally, the treatment suppressed the phosphorylation of p38 MAPK and activation of NF-kappa B, indicating the extract's potential as a therapeutic agent for atopic dermatitis.

Finally, the two studies within the purple cluster highlight the positive impact of Bifidobacterium-derived probiotics on skin barrier function. Bifida Ferment Lysate was found to improve skin barrier strength and reduce oxidative stress, while Bifidobacterium infantis extract demonstrated strong antioxidant and barrier-strengthening properties, and is safe for topical use. These studies reinforce the potential of probiotics in topical treatments to enhance skin health, particularly in conditions like atopic dermatitis [33,34].

The collaborative research has yielded crucial findings, ranging from enhancing wound repair to mitigating bacterial proliferation in skin disorders, as well as offering anti-aging cosmetic advantages and managing allergic skin inflammation. Laboratory investigations, cell-based studies, and clinical trials have substantiated the significance of combined probiotic formulations and their potential therapeutic and cosmetic applications. These advancements promote skin wellness and patient well-being, underscoring the importance of international and multidisciplinary scientific collaborations.

Table 2 presents a ranking of institutions based on their citation counts for experimental articles exploring the topical use of probiotics. This ranking provides valuable insights into the influence and impact of each institution within the research field. The table emphasizes the collaborative nature of scientific endeavors by highlighting both individual institutions and research consortia.

Shiraz University has published two impactful papers that have collectively garnered 67 citations, equating to an average of 33.5 citations per publication. This suggests that the university's research is highly esteemed within the scientific community, despite a lack of extensive international partnerships.

Nestlé Research Center and Nestlé Skin Health Galderma R&D have exhibited exceptional research productivity, generating two publications that have collectively garnered a significant number of citations. The network of international collaborations demonstrates the leadership and influence of these organizations within the field. The research collabo-

ration between Malmö University and BioGaia AB has been noteworthy, with their two joint publications receiving an average of 31.5 citations per article, which showcases the effectiveness of their international research partnership. This collaboration highlights the significance and quality of the research conducted by these institutions.

Table 2. The top 10 institutions or groups of institutions that are most frequently cited in experimental research on the topical use of probiotics. This table presents the number of articles published by each institution, the total citations received, the average citations per article, and the total link strength (STL) in citation mapping.

Organizations	Papers	Citations	Citations per Paper	STL
Shiraz University	2	67	33.5	0
Nestlé Research Center and NestléSkin Health Galderma R&D	2	66	33	5
Malmö University and BioGaia AB	2	63	31.5	3
Portuguese Catholic University	3	61	20.33	0
Yeungnam University	2	59	29.5	4
University Hospital of Saint-Etienne and Galderma Int and Mucosal Immune & Pathogen Agents Grp	1	50	50	4
National Central University and National University of Singapore and University of California San Diego	1	49	49	2
Manchester University	2	44	22	0
University of Eastern Piedmont and Verona University and Oriflame Cosmetics and Sintal Dietetics S.R.L.	1	43	43	2
Universiti Sains Malaysia and Inha University and Dongguk University and Perdana University and Ministry of Science, ICT and Future Planning and RIKEN	1	36	36	3

The Portuguese Catholic University has a relatively limited number of international research collaborations, but the high average of 20.33 citations per article across its three publications suggests the strong quality and impact of its internal research program. Yeungnam University, with an average of 29.5 citations per article and a considerable number of international collaborations [total link strength (STL) = 4], stands out for its significant contributions to topical probiotic research.

This collaborative research between University Hospital of Saint-Etienne, Galderma Int, and Mucosal Immune & Pathogen Agents Group produced a highly influential article, with an average of 50 citations, highlighting the significance of the study. This internationally collaborative article, involving researchers from National Central University, National University of Singapore, and University of California San Diego, has been cited 49 times, underscoring the impact of this cross-border research endeavor.

The independent research conducted at Manchester University has had a substantial impact, with an average of 22 citations per article across two publications. This widely cited publication, which has been referenced 43 times, was produced through collaboration between the University of Eastern Piedmont, Verona University, Oriflame Cosmetics, and Sintal Dietetics S.R.L., highlighting the importance of public–private partnerships in academic research.

The collaborative research between Universiti Sains Malaysia, Inha University, Dongguk University, Perdana University, the Ministry of Science ICT and Future Planning, and RIKEN led to a highly influential publication, with 36 citations, underscoring the significance of joint academic and governmental efforts.

A parametric *t*-test was employed to evaluate the average number of citations per article for the 10 most frequently cited organizations or groups of organizations, comparing this metric to the reference value of 14.4. This analysis was intended to offer insights into

the statistical significance of these comparative citation patterns. The statistical analysis reveals a significant difference between the average citations per article for the 10 most cited organizations and the reference value, as evidenced by the low *p*-value.

The *t*-test compared the average number of citations for the institutions, which was 34.78, to the reference value of 14.4. This showed a difference of 20.38 between the observed and theoretical values. The statistical analysis yielded a t-value of 6.380, with nine degrees of freedom, resulting in a *p*-value of 0.0001. This *p*-value indicates that the difference between the institutions' average citations and the reference value is statistically significant at a 0.05 significance level.

The 95% confidence interval for the difference ranged from 13.16 to 27.61, suggesting that the institutions' average citations were meaningfully higher than the reference value. The R-squared value of 0.8190 demonstrated that approximately 82% of the variation in the citation averages could be attributed to the divergence between the observed values and the reference value.

The institutions have achieved a notably higher average number of citations than the reference value of 14.4, indicating their significant impact in the field.

3.2.3. Most Productive and Influential Authors

This examination of the collaborative author network for experimental publications on the use of probiotics in wound healing, skin inflammation, and general skin care offers insights into the nature of these research collaborations and their development over time. The network comprises 418 authors, but only 28 have co-authored two or more articles. For the visual representations in Figure 5, the 20 authors with the most substantial connections were selected.

The co-authorship network analysis reveals distinct clusters with many degrees of collaboration among the researchers. The yellow cluster encompasses authors such as A. Gueniche and D. Kerob, whose close partnership suggests a focus on specific studies concerning topical probiotics. This cluster demonstrates recent collaborative research, predominantly from 2022 to 2023, suggesting that these authors have consistently contributed to the recent literature. Conversely, the green cluster, including authors like Y. Pan, J. Zhao, and Y. Han, exhibits a high level of intense collaboration with numerous connections between the researchers, indicative of an active and cohesive research group. Collaborations in the green cluster are recent, with a focus on publications from 2022 to 2023, suggesting that this research group is active and expanding, continuously publishing new findings.

The red cluster comprises authors including *G. Stavrou*, *E. Filidou*, *G. Kolious*, and *K. Kotzampassi*. This group exhibits a high degree of interconnectedness, indicating robust and fruitful collaboration among its members. This cluster represents a combination of older and newer collaborative publications, indicating the continuity and development of research in this area. Conversely, the blue cluster, which features authors such as A. S. Monteiro, C. A. Monteiro, and L. C. N. da Silva, demonstrates significant collaborations, though they are less dense compared to other clusters. This cluster indicates recent collaborations, as shown in published works, suggesting that new areas of research or partnerships have emerged.

The study authors developed several probiotic-based topical formulations for wound healing, skin infection control, and general skin care. The blue cluster formulated gels with hydroxyethylcellulose and alginate containing Lactobacilli strains, evaluating their antimicrobial properties. In vitro and ex vivo experiments showed that these formulations effectively inhibited pathogens like *S. aureus* and Pseudomonas aeruginosa, highlighting the efficacy of *L. plantarum* and the formulations' stability under various storage conditions [35,36].

Researchers in one study group developed the Mineral 89 Probiotic Fractions formulation. This combined probiotic fractions with Vichy volcanic mineralizing water and other components. The goal was to reduce irritation caused by tretinoin and improve skin hydration and appearance. A clinical trial with 38 women showed that this formulation not only reduced irritation but also improved participants' quality of life, suggesting its potential as a supplemental product for treating photoaging [24,37].

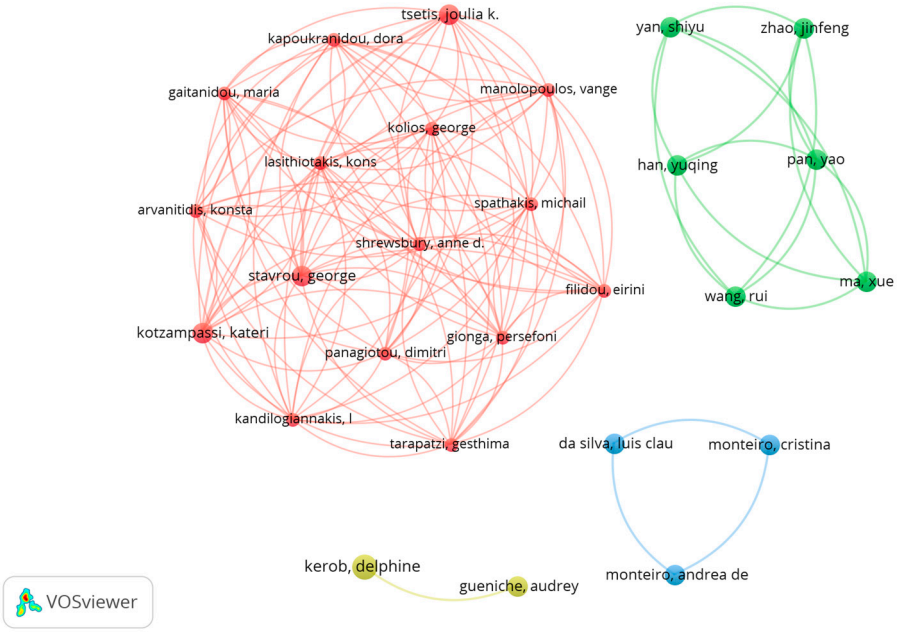


Figure 5. Co-authorship map between authors who have published articles on the topical use of probiotics in wound healing processes, skin inflammation, and general skin care. The colored clusters represent groups of authors who have collaborated closely. The node size corresponds to each author's publication output, and the lines between nodes indicate collaborations between authors. Thicker lines indicate a stronger collaboration intensity. Authors with a total link strength greater than or equal to 15 were selected.

The studies in the red cluster examined the topical use of various probiotic strains, including *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, and *B. longum*, in rat wound models. These animal studies found that probiotic formulations sped up the wound healing process, with different strains being more effective at specific stages. Additionally, combinations of multiple probiotic strains were more effective at promoting healing and angiogenesis, suggesting that combined probiotic treatments are important for modulating the different phases of the healing process [21,31].

The green cluster of studies focused on the antioxidant and skin-barrier-strengthening effects of Bifidobacterium yeast extracts and *B. infantis* culture supernatants (postbiotics). In laboratory tests, these formulations enhanced the expression of genes linked to the skin's physical barrier and antimicrobial peptides, and also exhibited strong antioxidant properties. Additionally, these formulations were found to be safe for topical use, indicating their potential to improve the skin's resistance to oxidative stress and inflammation [33,34].

Table 3 presents the 10 authors most frequently cited in experimental research on the topical use of probiotics for wound healing, skin inflammation, and skin care. The table includes the number of articles that each author published, their total citations, citations excluding self-citations, citations per article, and total link strength. This highlights the importance of these authors in the field of studying the topical application of probiotics for wound healing, skin inflammations, and general skin care.

The top-cited researchers are A. Mercenier and E. Butler, with 66 and 63 citations, respectively, and averaging 33 and 31.5 citations per article. Dr. A. Mercenier also has a high collaboration score of 12, indicating strong collaborative work. F. K. Tavaria has 61 citations, or 60 excluding self-citations, averaging 20.33 citations per article and a collaboration score of 8. Y.-H. Park and A. Oryan are also highly cited, with 59 and 51 citations, respectively, with A. Oryan's 51 citations per article being particularly notable.

S. Blanchet-Rethore and C.-M. Huang have high citation counts of 50 and 49 citations per article, respectively. C. A. O'Neill, D. Cecconi, and J. M. Delgado-Lopez have lower citation counts, ranging from 44 to 25 citations, and 22 to 14 citations per article. The

differences in total citations and citations per article indicate varying levels of collaboration among these authors in the field.

Removing self-citations did not greatly change the ranking, but gave a more accurate view of each author's real influence. The average citations per paper varied greatly across authors, showing the diversity of impact in their published work. The total strength of the connections indicates the network of collaborations and connectivity among these authors in the research area.

Table 3. Top 10 corresponding authors according to number of citations. The table shows the number of articles published by each author, the total citations received, the total citations excluding self-citations, the average number of citations per article, and the total link strength (STL) in the citation mapping.

Correspondents Authors	Papers	Citations		Citations per Paper	STL
		Total	Excluding Self-Citations		
A. Mercenier	2	66	65	33	12
E. Butler	2	63	62	31.5	5
F. K. Tavaria	3	61	60	20.33	8
Y.-H. Park	2	59	51	29.5	13
A. Oryan	1	51	50	51	3
S. Blanchet-Rethore	1	50	65	50	5
C.-M. Huang	1	49	41	49	5
C. A. O'Neill	2	44	41	22	5
D. Cecconi	1	43	41	14	43
J. M. Delgado-Lopez	2	25	22	11	12.5

We conducted an analysis comparing the average citation count of the 10 most cited corresponding authors, which was 29.90, to a reference value of 14.4. This represents a difference of 15.50 between the current average and the reference value. The statistical test yielded a t-value of 3.015 with nine degrees of freedom and a *p*-value of 0.0146. This *p*-value indicates that the difference between the authors' average citations and the reference value is statistically significant at the 0.05 significance level.

The 95% confidence interval for the discrepancy was between 3.871 and 27.13, suggesting that the average authors' citations were significantly higher than the reference value. The R-squared value was 0.5025, indicating that approximately 50% of the variance in the citation averages could be explained by the difference between the observed and reference values.

The results suggest that the most cited corresponding authors have significantly more citations on average than the reference value of 14.4, indicating that these authors have a greater impact in the field.

3.3. Most Active Journals in the Field

The analysis revealed that 106 publications focused on topical use of probiotics in wound healing processes, inflammatory processes, and general skin care. Among these, ten journals received more citations. Table 4 presents the 10 most cited journals.

The journal 'Experimental Dermatology' is the most cited, accumulating 67 citations from four articles, resulting in an average of 16.75 citations per article and a total link strength (STL) of 16, highlighting its influence on the network of quotes. Next, the 'Journal of Applied Microbiology' occupies second place, with 55 citations for one article, giving an average of 55 citations per article and an STL of 4. The journal 'Burns' also stands out, with 51 citations for a single article, resulting in an average of 51 citations per article and an STL of 1.

Another prominent journal, 'Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology', has 50 citations across four articles, resulting in an average of 12.5 citations per article and an STL of 3. The 'International Journal of Molecular Sciences' has 49 citations for one article,

with an average of 49 citations per article and an STL of 1. 'Probiotics and Antimicrobial Proteins' has 43 citations for two articles, with an average of 21.5 citations per article and an STL of 10, while 'Scientific Reports' has 43 citations for two articles, with an average of 21.5 citations per article and an SLT of 7.

Table 4. The 10 most cited journals in the area of topical application of probiotics. The table presents journals ranked by the number of citations that their experimental articles have received, along with the number of articles published, the average number of citations per article, and the total link strength (STL) in citation mapping.

Journals	Papers	Citations	Citations per Paper	STL
Experimental Dermatology	4	67	16.75	16
Journal of Applied Microbiology	1	55	55	4
Burns	1	51	51	1
Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology	4	50	12.5	3
International Journal of Molecular Sciences	1	49	49	1
Probiotics and Antimicrobial Proteins	2	43	21.5	10
Scientific Reports	2	43	21.5	7
Applied and Environmental Microbiology	1	41	41	7
Microorganisms	4	39	9.75	6
Frontiers in Microbiology	1	36	36	1

'Applied and Environmental Microbiology' features a single publication with 41 citations, reflecting an average citation count of 41 per article and an STL of 1. The journal 'Microorganisms' hosts 39 citations across four articles, equating to an average of 9.75 citations per publication and an STL of 6. 'Frontiers in Microbiology', on the other hand, records 36 citations for a single article, averaging 36 citations per publication and an STL of 1.

The average number of citations per article from the top 10 most highly cited publications is 31.40, substantially higher than the reference value of 14.4. The statistical analysis revealed a t-value of 3.162 with nine degrees of freedom, and a *p*-value of 0.0115, which is below the 0.05 significance threshold. This finding indicates that the observed difference is statistically significant at the 5% level. Additionally, the 95% confidence interval for the disparity ranges from 4.839 to 29.16, suggesting that the average citation count per article is notably higher than the reference value.

The average discrepancy was 17.00, with a standard deviation of 17.00 and a standard error of the mean of 5.376. The R-squared value of 0.5263 indicates a moderate to large effect on the variation in the average number of citations per article relative to the reference value.

The analysis of articles in the top journals showed various topical probiotic products for treating skin conditions. These studies examined the antimicrobial, anti-inflammatory, and skin-barrier-enhancing properties of probiotic-based gels, creams, ointments, and lotions. Figure 6 presents the citation mapping network, illustrating the total link strength in relation to citations between the 10 most highly cited publications.

The green cluster of articles focuses on probiotics like *Limosilactobacillus reuteri*, *L. johnsonii*, and *B. infantis*. These probiotic formulations, including creams and lotions, have shown effectiveness in reducing skin inflammation, strengthening the skin barrier, and having antioxidant properties. Studies suggest that these probiotics may help with conditions such as atopic dermatitis and acne, as well as improving overall skin health [9,11,19,25,27,33,34,38–45].

The studies in the red cluster examine the topical use of probiotic strains like *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, and *B. longum*. These investigations evaluated the efficacy of gel, cream,

and lotion formulations containing these probiotics in in vivo and in vitro models. The research focused on the potential of these probiotic-based products to promote wound healing, reduce inflammation, and inhibit skin pathogens. The findings suggest that these formulations can accelerate the wound healing process and enhance the skin's immune response [18,21,31,46–50].

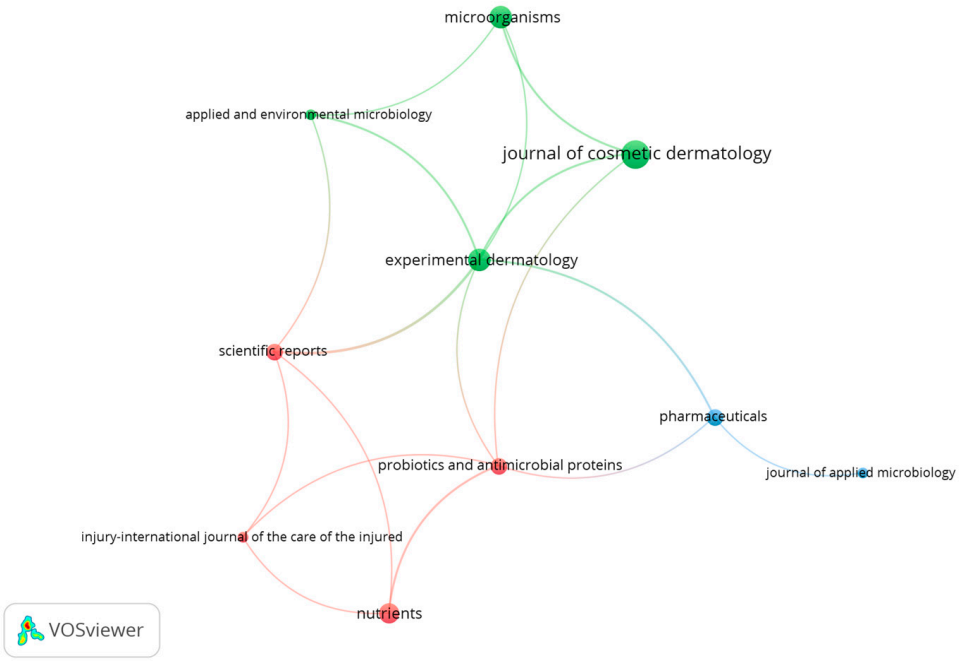


Figure 6. Citation mapping of the top 10 journals in research on dermatology with probiotics. This citation map visualizes the relationships among the 10 most influential journals in probiotic dermatology research. The graph shows how these journals are interconnected, citing each other, and contributing to the field. The distinct colored clusters represent groups of closely related journals based on their citation patterns. The size of the nodes reflects the number of publications in each journal, highlighting the collaborative nature of scientific research and knowledge dissemination through these influential publications.

The articles in the blue cluster focus on cellulose-based gels and alginate containing the probiotic strains *L. plantarum* and *L. rhamnosus*. These gels showed antimicrobial effectiveness against *S. aureus* and *P. aeruginosa* in ex vivo experiments, suggesting their potential for developing new wound dressings to treat infected injuries. Additionally, articles in the Journal of Applied Microbiology examined the adhesion, antimicrobial activity, and biofilm formation of various probiotic strains in in vitro studies. These findings highlight the potential of probiotics as a complementary treatment for skin disorders, promoting a healthy skin microbiome [35,36,51].

3.4. Highly Cited Papers

We identified 106 articles published in the analyzed period on the topical use of probiotics on the skin. Thirty-five studies are classified as review articles, representing 33.02%. The other 71 studies are experimental articles. This subdivision can be seen in Figure 7. Twenty-five articles were identified as proposals for systems for wound healing, forty-five for inflammatory skin diseases, and thirty-six for skin care in general.

Tables 5 and 6 present the 10 most cited experimental and review papers from the analyzed period.

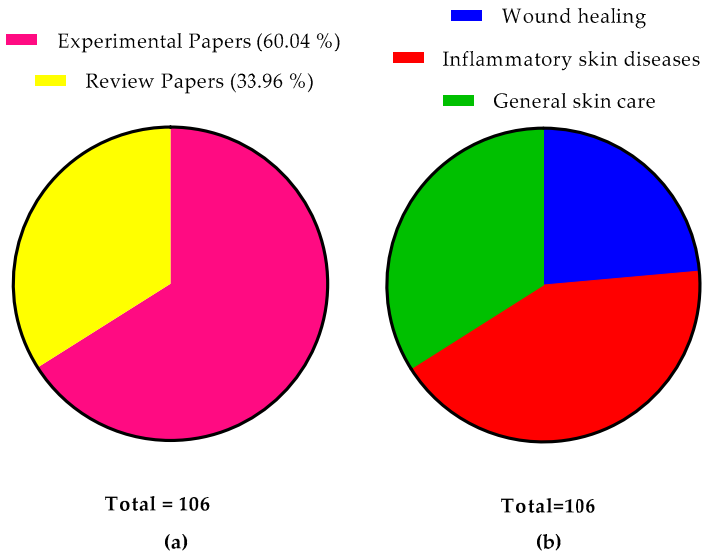


Figure 7. (**a**) Categorization into experimental and review papers. (**b**) Categorization by application proposals.

Table 5. Top 10 most cited experimental papers.

Years	Authors	Title	Journal	Citations	
				Total	Excluding Self-Citations
2017	E.G. Lopes, et al.	Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays [51]	Journal of Applied Microbiology	55	54
2018	A. Oryan, M. Jalili et al.	The concurrent use of probiotic microorganism and collagen hydrogel/scaffold enhances burn wound healing: an in vivo evaluation [14]	Burns	51	50
2017	S. Blanchet-Réthoré et al.	Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis [26]	Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology	50	49
2019	S. Keshari et al.	Butyric Acid from Probiotic *Staphylococcus epidermidis* in the Skin Microbiome Down-Regulates the Ultraviolet-Induced Pro-Inflammatory IL-6 Cytokine via Short-Chain Fatty Acid Receptor [30]	International Journal of Molecular Sciences	49	43
2019	I. Khmaladze et al.	*Lactobacillus reuteri* DSM 17938—A comparative study on the effect of probiotics and lysates on human skin [22]	Experimental Dermatology	43	41
2020	J. Brandi et al.	Exploring the wound healing, anti-inflammatory, anti-pathogenic and proteomic effects of lactic acid bacteria on keratinocytes [18]	Scientific Reports	43	38
2014	W. Mohammedsaeed et al.	*Lactobacillus rhamnosus* GG Inhibits the Toxic Effects of *Staphylococcus aureus* on Epidermal Keratinocytes [39]	Applied and Environmental Microbiology	41	35
2019	J. S. Ong et al.	*Lactobacillus plantarum* USM8613 Aids in Wound Healing and Suppresses *Staphylococcus aureus* Infection at Wound Sites [48]	Probiotics and Antimicrobial Proteins	36	36
2018	I. A. Rather et al.	Probiotic *Lactobacillus sakei* proBio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model [12]	Frontiers in Microbiology	36	30
2014	S. B. Park, M. I. et al.	Effect of Emollients Containing Vegetable-Derived *Lactobacillus* in the Treatment of Atopic Dermatitis Symptoms: Split-Body Clinical Trial [52]	Annals of Dermatology	23	19

Table 6. The top 10 most cited review articles.

Years	Authors	Titled	Journal	Citations	
				Total	Excluding Self-Citations
2020	Y. Yu et al.	Changing our microbiome: probiotics in dermatology [53]	British Journal of Dermatology	91	90
2014	F.H. Al-Ghazzewi and R.F. Tester	Impact of prebiotics and probiotics on skin health [19]	Beneficial Microbes	86	83
2013	H. Sikorska and W. Smoragiewicz	Role of probiotics in the prevention and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections [54]	International Journal of Antimicrobial Agents	84	84
2013	L.C. Lew and M.T. Liong	Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits [55]	Journal of Applied Microbiology	65	62
2020	R. Knackstedt et al.	The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies [17]	Experimental Dermatology	58	58
2016	U. Wollina	Microbiome in atopic dermatitis [56]	Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology	43	43
2020	R. Knackstedt et al.	The role of topical probiotics on wound healing: A review of animal and human studies [18]	International Wound Journal	38	38
2021	M. Rozas et al.	From Dysbiosis to Healthy Skin: Major Contributions of *Cutibacterium acnes* to Skin Homeostasis [10]	Microorganisms	37	35
2017	M. Notay et al.	Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Treatment and Prevention of Adult Dermatological Diseases [57]	American Journal of Clinical Dermatology	35	32
2021	K. França	Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review [58]	Dermatology and Therapy	24	24

3.5. Web of Science Categories

The 106 articles analyzed in the research are distributed across 30 Web of Science categories. Dermatology has the highest percentage of publications, with 39.62% (42 publications), followed by Microbiology (20.76%; 22 publications) and Pharmacology/Pharmacy (13.21%; 14 publications). Figure 8 shows the 10 Web of Science categories with the most articles included.

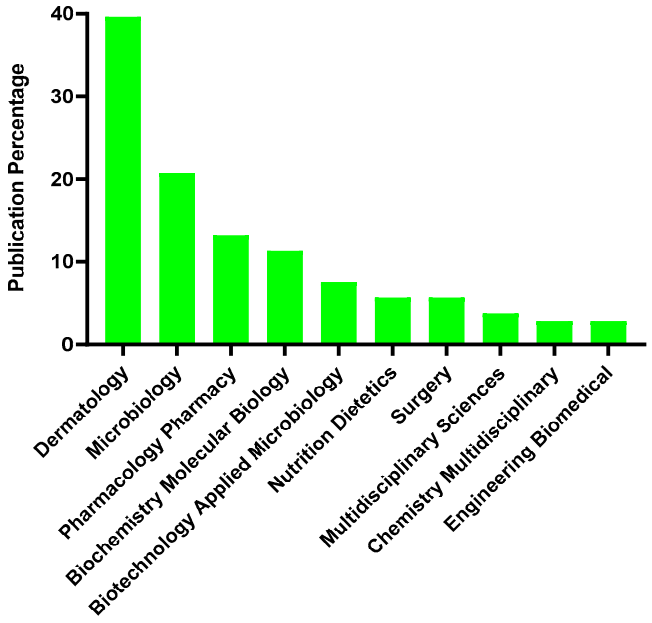


Figure 8. Top 10 Web of Science Categories.

3.6. Terms Occurrence Network Analysis

Analysis of keywords in experimental articles on the topical use of probiotics on the skin provided valuable insights into central themes and connections between different research areas. A total of 444 keywords were identified and the network of keyword co-occurrences was mapped based on a minimum of five occurrences for each keyword. Figure 9 presents the mapping of keywords with at least five occurrences, totaling 16 words.

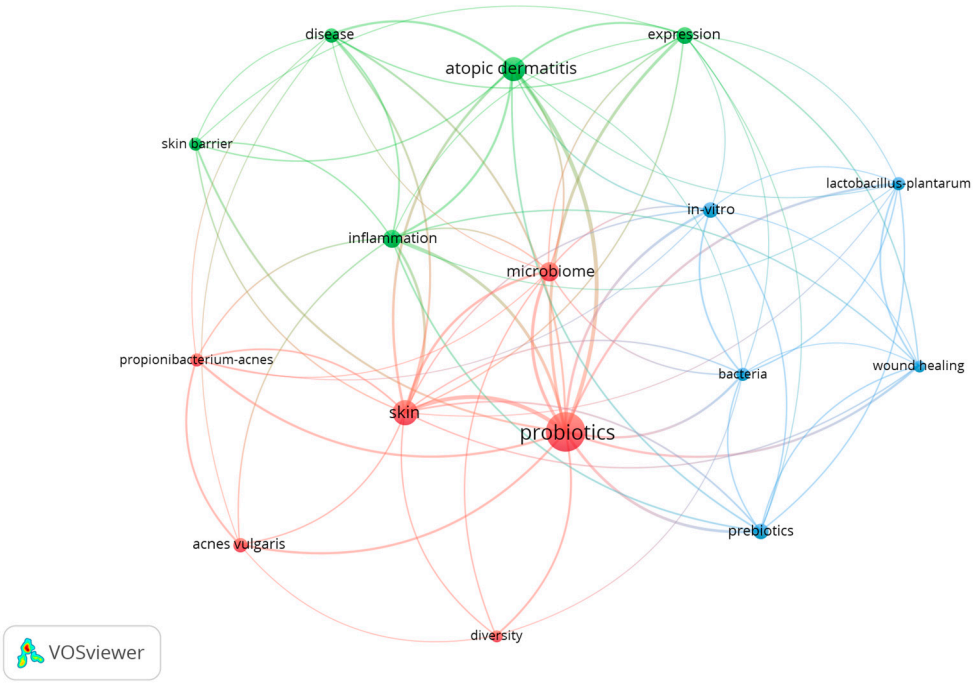


Figure 9. Keyword co-occurrence network in experimental articles on the topical use of probiotics on the skin. The keywords presented are those that appear at least five times within the data. The visual nodes depict these keywords, with their size proportional to the frequency of occurrence. The cluster colors represent distinct research domains. The connections between the nodes illustrate the co-occurrence of keywords across the analyzed articles, thereby elucidating the inter-relationships among the various research themes.

The key terms and concepts identified in the research network include "probiotics", "skin", "microbiome", "atopic dermatitis", "inflammation", "wound healing", "prebiotics", and "in-vitro". These terms highlight the main research areas, with "probiotics" being the central and most commonly used keyword, indicating the primary focus of the studies.

The text indicates a strong focus on the direct application of probiotics to the skin, reflecting the importance of the skin microbiome. There is a considerable emphasis on investigating the effects of probiotics on inflammatory skin conditions, such as atopic dermatitis, as well as their use in wound healing processes. The text also suggests that studies examine the skin health benefits of prebiotics in addition to probiotics. Additionally, the prevalence of in vitro methods used to investigate the effects of probiotics is noted.

The identified research clusters reveal a diverse range of focus areas. The red cluster highlights terms like "probiotics", "skin", "acne", "bacteria", and "diversity", suggesting a focus on skin conditions, acne treatments, and microbial diversity. The green cluster includes words such as "atopic dermatitis", "inflammation", "disease", and "skin barrier", indicating research on atopic dermatitis, inflammation, and skin barrier function. The blue cluster focuses on "wound healing", "bacteria", "probiotics", "prebiotics", and "laboratory studies", reflecting research on wound healing, specific probiotic strains, and prebiotics.

The studies examined various aspects of skin health, including inflammatory conditions, microbial composition, and wound healing. The central theme is the strong connec-

tion between "probiotics" and "skin". The focus on inflammatory conditions is highlighted by the link between "atopic dermatitis" and "inflammation", while the importance of the skin's microbial composition is indicated by the intersection of "microbiome" with several keywords. Additionally, the connection of "wound healing" with "in-vitro" suggests that many of the studies on wound healing were conducted in controlled laboratory settings.

3.7. Analysis of the Most Used Probiotic Species

Figure 10 provides a comprehensive overview of the probiotic species most commonly applied in the enrolled studies. The *L. plantarum* strains were the most applied across all study types, particularly in in vitro, in vivo, and clinical studies, followed by *L. rhamnosus* and *Lacticaseibacillus casei*. *B. longum* and *Limosilactobacillus fermentum* share the fourth place, with *B. longum* strains being more used in in vivo studies, while *L. fermentum* strains were most employed in in vitro studies. Interestingly, *L. fermentum* and *B. longum* strains were not applied in clinical studies enrolled in this study.

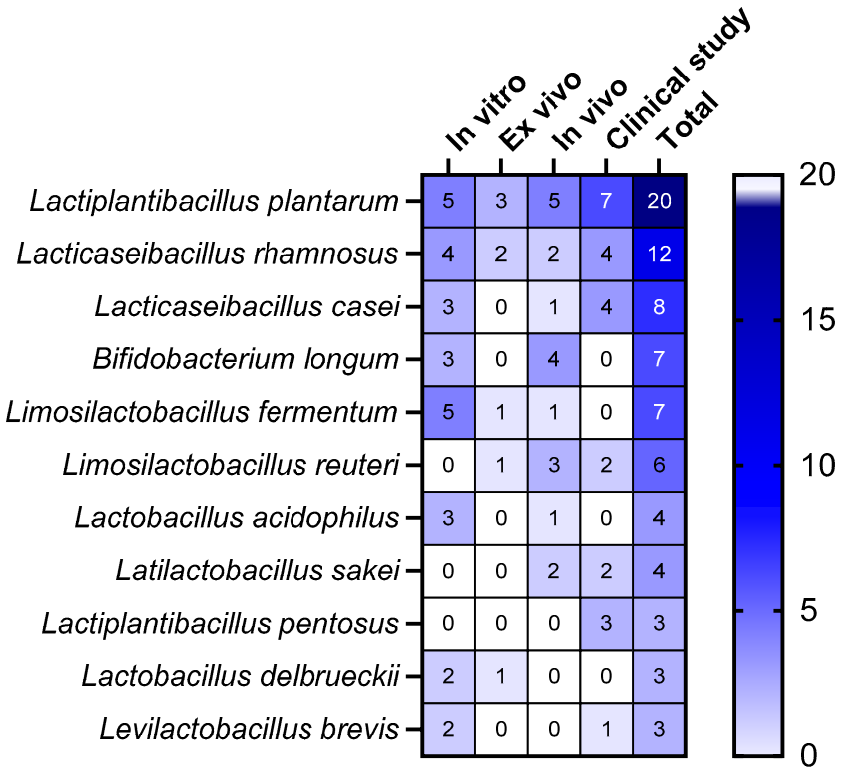


Figure 10. Probiotic strains most frequently used in topical skin care products according to the experimental studies reviewed.

3.8. Analysis of the Types of Formulations Used in the Studies

The heatmap table in Figure 11 categorizes probiotics-based formulations developed for topical use according to the type of study that they were evaluated as (in vitro, ex vivo, in vivo, and clinical studies). Creams emerged as the most extensively studied formulation, with 13 studies, particularly in clinical settings (7 studies). This indicates a strong interest and potential efficacy in using creams for topical probiotic applications. Gels and ointments also showed a notable number of studies (seven and six, respectively), with four in vivo studies each.

Serums and lotions, although having fewer studies overall, still showed some clinical and in vivo research, indicating ongoing interest in their potential benefits for skin care. Dermocosmetics and emulsions had a mix of study types, with a few clinical studies, gaining attention for their dual role in skincare and therapeutic benefits. Films, emollients,

pads, and baths had the least number of studies, suggesting that they are less commonly used or newer areas of research in the field of topical probiotics.

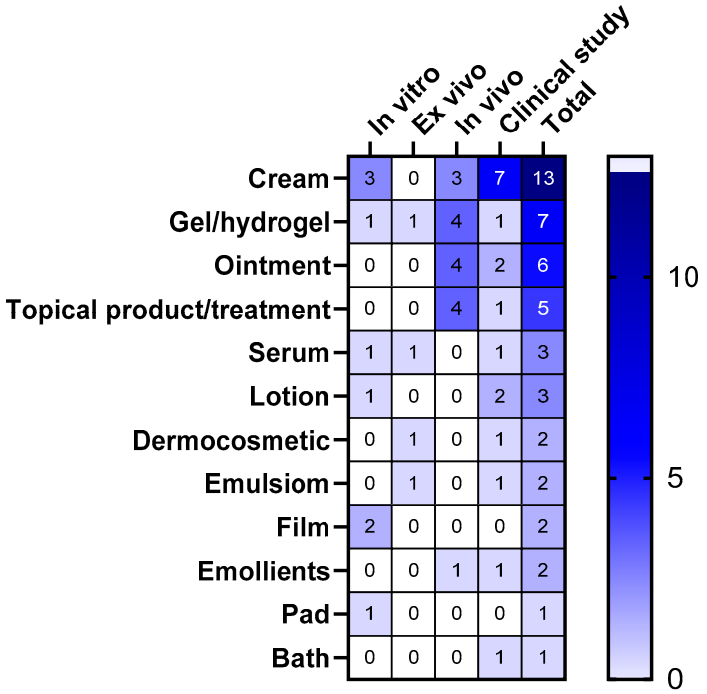


Figure 11. Probiotic-based topical formulations developed in the enrolled studies.

3.9. Analyzing the Bibliographic Connections between Experimental Studies of Topical Probiotics

Figure 12 shows the bibliographical coupling between the 10 most cited articles. Analysis of the 10 most influential papers on topical probiotic applications for skin care reveals diverse formulations, applications, and study types, suggesting the potential benefits of probiotics in dermatology.

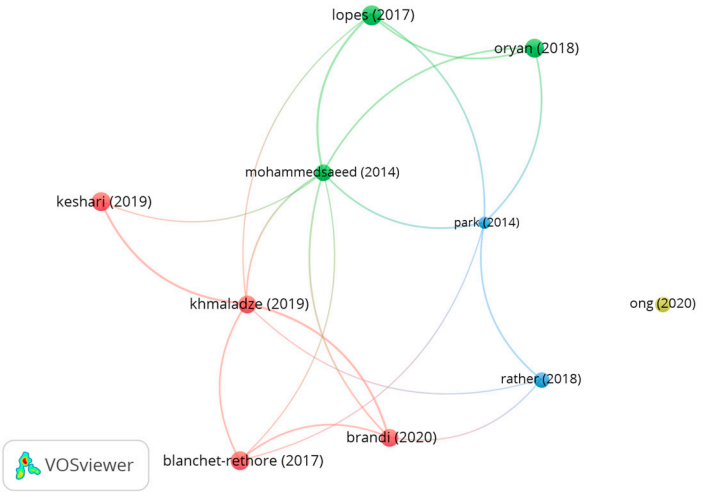


Figure 12. Bibliographic coupling network of experimental articles on the topical use of probiotics on the skin. The visualization depicts individual research articles as nodes, with node size indicative of the citation count for each article. The distinct colors of the nodes denote different clusters, which group together articles that share a high number of citations, implying a close thematic connection. Furthermore, the lines connecting the nodes represent the strength of bibliographic coupling, which illustrates the intensity of citations shared among the articles.

In the blue cluster, the article by Rather et al. [20] found that an ethanol extract from the probiotic *Latilactobacillus sakei* proBio-65 protected against imiquimod-induced skin inflammation resembling psoriasis in mice. The results showed that this probiotic treatment significantly reduced epidermal thickness, inflammatory cell infiltration, and pro-inflammatory cytokine expression, suggesting its potential as a psoriasis treatment. In the referenced study, Park et al. [54] investigated the comparative effects of an emollient containing *L. sakei* probiotic 65 and a standard emollient in patients diagnosed with atopic dermatitis. The randomized, double-blind clinical trial revealed that the probiotic-infused emollient enhanced skin permeability, diminishing transepidermal water loss and augmenting skin hydration levels.

In the green cluster, Lopes et al. [51] evaluated several probiotic strains in in vitro tests, focusing on their ability to adhere, inhibit microbes, and prevent biofilm formation. Most of these strains showed substantial antimicrobial activity and successfully prevented biofilm development, suggesting their potential as supplements to traditional treatments for skin conditions. The research of Oryan et al. [22] examined the effects of collagen hydrogel, both with and without the addition of Saccharomyces cerevisiae, on the healing of burn wounds in rats. The combined treatment was observed to enhance the healing process, epithelialization, and biomechanical properties of the wounded areas, producing comparable results to the application of silver sulfadiazine. The study of Mohammedsaeed et al. [39] strongly suggested that the probiotic *L. rhamnosus* GG can protect skin cells from *S. aureus* infection. The study found that this probiotic increased cell survival and reduced bacterial attachment based on laboratory experiments.

The red cluster highlighted research by Brandi et al. [18], who investigated the wound-healing, anti-inflammatory, antimicrobial, and proteomic properties of Lactobacillus lysates (postbiotic). These findings suggest that these probiotics may be utilized in combination with standard treatments to mitigate diverse skin conditions. In a multicenter exploratory study, Blanchet-Réthoré et al. [26] found that a lotion containing heat-treated *L. johnsonii* NCC 533 reduced *S. aureus* levels and improved atopic dermatitis symptoms. The research of Khmaladze et al. [19] explored the effects of topical applications of both viable and lysed *L. reuteri* DSM 17938. The results indicated that both forms possessed anti-inflammatory capabilities and improved skin barrier function while the viable form also exhibited antimicrobial activity. The study of Keshari and collaborators [30] found that butyric acid (postbiotic) produced by the probiotic *S. epidermidis* can reduce the production of inflammatory cytokines caused by UVB exposure in an experimental mouse model. Isolated from other clusters, Ong et al. [48] investigated the anti-staphylococcal effects of *L. plantarum* USM8613, demonstrating its ability to promote wound healing and innate immunity, as observed through laboratory and animal studies.

The reviewed literature demonstrates the wide-ranging approaches and promising efficacy of probiotics in dermatological applications, spanning wound healing and the management of chronic inflammatory skin disorders like atopic dermatitis and psoriasis. The robust bibliographic connections among these publications underscore the relevance and interdependence of research in this domain.

3.10. Analyzing the Bibliometric Connections between Review Studies on Topical Probiotics

Figure 13 shows the top 10 cited review articles that provide important insights into using topical probiotics for skin health. One article in the red cluster, by Sikorska and Smoragiewicz [54], explores how probiotics can prevent and treat methicillin-resistant *S. aureus* infections, highlighting the effectiveness of certain *lactobacilli* and *bifidobacteria* strains against clinical MRSA. Another review, by Al-Ghazzewi and Tester [16], discusses the impact of prebiotics and probiotics on skin health, emphasizing their ability to optimize, maintain, and restore the skin microbiome through both topical and systemic application. Yu et al. [53] conduct research on the microbiome's role in dermatology, evaluating probiotic treatments for conditions like atopic dermatitis, acne, and psoriasis. Wollina [56] explores the skin microbiota in atopic dermatitis, noting increased *S. aureus* and decreased

diversity during outbreaks. Rozas et al. [10] examine the role of *C. acnes* in maintaining healthy skin, considering its potential as a dermal probiotic. Finally, the review of Notay et al. [57] highlights the promising use of probiotic, prebiotic, and synbiotic supplements for preventing and treating skin conditions in adults, particularly atopic dermatitis, and as an additional treatment for acne.

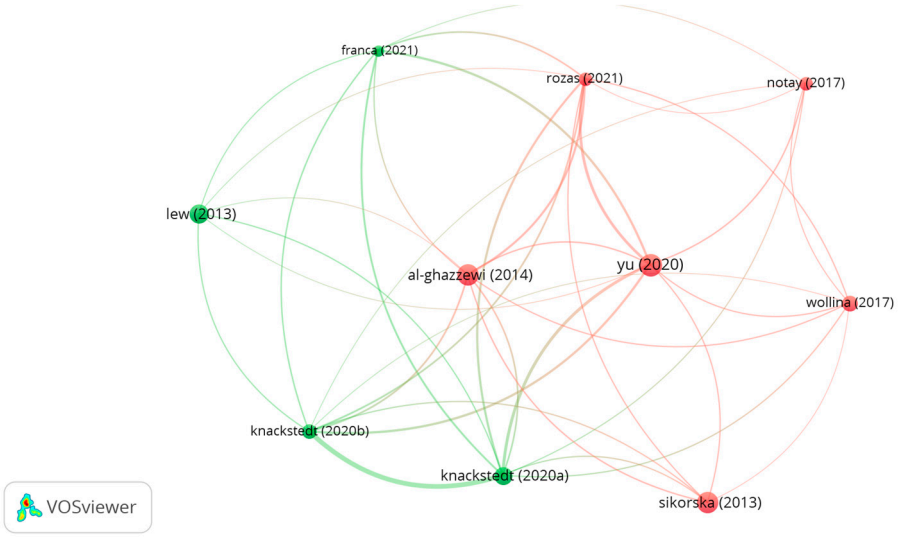


Figure 13. Bibliographic coupling network between the 10 most cited review articles on the use of topical probiotics in skin health. The nodes symbolize individual articles, with their size indicating the number of citations that each article has received. The cluster colors represent groupings of articles based on their bibliographic relationships. The lines connecting the nodes show the strength of bibliographic coupling between articles, reflecting the number of shared references.

In the green cluster, the manuscript from Franca [58] examines the current scientific literature on the topical use of probiotics and their impacts on dermatological conditions and skin health, investigating whether they can provide comparable benefits to orally administered probiotics. Lew and Liong [55] examine the mechanisms and compounds of probiotics that promote skin health, highlighting their benefits for improving conditions like eczema, dermatitis, and the healing of burns and scars. Lew also discusses how probiotics can rejuvenate the skin and enhance its natural immunity. Knackstedt et al. [14] analyze how skin microbiota impacts wound healing and focus on the therapeutic potential of topical probiotics to prevent infections, regulate inflammation, and improve wound healing. Additionally, Knackstedt and collaborators [15] study the role of topical probiotics in treating skin conditions, emphasizing the need for further research on their potential to address dysbiosis and other skin issues.

4. Discussion

This bibliometric study provides a comprehensive overview of the scientific literature on the topical use of probiotics for wound healing, inflammatory skin diseases, and general skin care. The enrolled studies, in particular the clinical trials, highlight the beneficial effects of probiotics on skin health by improving skin barrier function, reducing inflammation, and enhancing wound healing [19,22,25].

The beneficial effects of probiotics on the skin can be attributed to several mechanisms. Probiotics modulate the skin microbiome, enhancing the growth of beneficial bacteria while inhibiting pathogenic species [7,8]. They also exert anti-inflammatory effects by downregulating pro-inflammatory cytokines and upregulating anti-inflammatory mediators [17,18]. Additionally, probiotics strengthen the skin barrier by promoting the production of ceramides and other essential lipids [3,4]. These mechanisms collectively contribute to the maintenance of skin homeostasis and the prevention of various dermatological conditions.

Among the probiotic strains analyzed in this review, *L. plantarum* stands out for its broad applicability in different dermatological conditions. Studies have shown that this strain not only improves skin barrier function by reducing transepidermal water loss (TEWL) but also combats skin inflammations and infections by inhibiting the growth of pathogens such as *S. aureus* and *P. aeruginosa* [32,44]. Additionally, an acceleration in the wound healing process was observed in wounds treated with *L. plantarum*, highlighting its potential in skin regeneration [48,59].

The strain *L. rhamnosus* has proven to be particularly effective in treating inflammatory skin diseases, such as atopic dermatitis, where topical application significantly reduced inflammation levels while restoring the balance of the skin microbiome [39]. This strain has also been associated with improved skin hydration, making it a promising candidate for managing inflammatory conditions and dryness [41,59].

L. casei, in turn, has demonstrated efficacy in promoting wound healing and reducing signs of inflammation in experimental models, as well as showing potential to balance the skin microbiota, especially in inflammatory conditions such as acne and dermatitis [32]. Together, these three strains present a wide range of dermatological benefits, from wound healing to reducing inflammation and improving hydration, making them highly relevant for the development of topical probiotic treatments.

The findings present in these studies are significant for clinical practice. Probiotic-based topical formulations offer a natural, non-invasive approach to managing various skin conditions, including acne, eczema, and psoriasis. These products can be integrated into existing treatment regimens to enhance therapeutic outcomes and improve patient quality of life [19,22,26]. For example, a bioactive from *Levilactobacillus brevis* DSM17250 has been found to stimulate the growth of *S. epidermidis*, promoting a healthy skin microbiome [60]. Later, *L. reuteri* DSM 17938 was used to develop an ointment that has shown promise in reducing the severity of atopic dermatitis symptoms [43]. Similarly, synbiotic baths have been shown to improve atopic dermatitis symptoms, providing a novel approach to managing this chronic condition [45]. Furthermore, an international study involving 396 patients has validated the effectiveness of topical prebiotics and postbiotics in improving the symptoms of atopic dermatitis [61].

Other studies further support the efficacy of probiotic-based treatments. The application of *L. plantarum* LB244R ointment has been shown to alleviate skin aging, demonstrating significant improvements in skin elasticity and hydration [41]. Moreover, the Dermocosmetic Mineral 89 Probiotic Fractions adjunct to topical retinoids has shown anti-aging benefits, including improved skin hydration and reduced irritation [24].

The use of probiotic skin creams has also been found to improve outcomes following fractional CO_2 laser resurfacing, suggesting that probiotics can enhance skin recovery and reduce post-procedure complications [62]. Additionally, the safety and tolerability of topical probiotic formulations containing *Micrococcus luteus* Q24 have been confirmed in healthy adults, indicating their potential for broader dermatological applications [63].

The selective targeting of skin pathobionts and inflammation with topically applied lactobacilli has demonstrated significant reductions in skin inflammation and pathogen load, highlighting the therapeutic potential of probiotics in managing skin microbiome imbalances [64]. The use of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *L. johnsonii* NCC 533 has been effective in reducing *S. aureus* colonization in atopic dermatitis, underscoring the role of probiotics in managing bacterial skin infections [26]. Additionally, a topical anti-acne cream containing postbiotics has demonstrated efficacy in treating mild-to-moderate acne, providing an effective alternative to traditional treatments [65].

The characterization of live *C. acnes* subspecies *defendens* strain XYCM42 has shown promise as a topical regimen for promoting general skin health and cosmetic benefits, further expanding the potential applications of probiotics in skincare [11]. Additionally, natural topical treatments (based on probiotic extracts, honey, turmeric, and vitamin B12) have been shown to contribute to a reduction in dry scalp symptoms in children, showcasing the versatility of probiotics in addressing various dermatological conditions [66].

Topical creams containing live lactobacilli have the ability to reduce the population of malodor-producing bacteria and downregulate the expression of genes encoding PLP-dependent enzymes in the axillary skin microbiome, suggesting the potential of probiotics in managing body odor [9]. An emulsion formulated using *Lactococcus lactis* enhanced the skin barrier function in reconstructed human epidermis models, underscoring the potential of probiotics in improving overall skin health [67]. Similarly, a lotion containing probiotic ferment lysates (postbiotic product) has been found to bolster the skin barrier, thereby providing additional benefits for skin well-being [46].

Despite covering 106 studies on the use of topical probiotics, this review presents some limitations. Firstly, there is a lack of uniformity among the studies in terms of the specific dermatological conditions addressed, which complicates direct comparison of the results. Additionally, most studies focus on limited areas, such as the face and extremities, restricting the understanding of the impact of probiotics on less-studied regions of the skin, such as the scalp or intertriginous areas. Another limiting factor is the absence of a systematic approach that broadly considers factors such as age, sex, and geographical location, which can affect the efficacy of topical probiotics. Furthermore, this review was restricted to using a single database, the Web of Science, which may have resulted in the exclusion of relevant studies available on other indexing platforms, thereby limiting the comprehensiveness of the research. Many studies are of short duration, preventing a more robust analysis of the long-term effects of these treatments.

The analysis explores three key research domains involving topical probiotic applications: wound healing, dermatological conditions, and cosmetic skincare. However, these areas exhibit distinct methodological approaches, target populations, and stages of scientific progress. Specifically, research on wound healing therapies remains predominantly in the experimental phase, with limited translation to clinical practice observed thus far [32,44]. In contrast, studies on skin diseases generally adopt a more clinical approach, centering on specific dermatological interventions for inflammatory conditions [45,61,62]. Conversely, skin care research encompasses both in vitro and clinical investigations, though frequently limited by modest participant numbers [11,59,68]. Therefore, grouping the articles on three distinct topics related to topical probiotic use constitutes a limitation of the study.

The analyzed studies collectively highlight the substantial potential of probiotic-based topical formulations in the field of dermatology. These products offer a range of beneficial effects, including anti-aging and anti-inflammatory properties, as well as improvements in skin barrier function and microbiome balance. The findings presented support the integration of probiotic-based treatments into clinical practice, with the aim of enhancing therapeutic outcomes and improving the quality of life for patients.

5. Future Directions

This bibliometric study examined the topical use of probiotics for the treatment of inflammation and general skin care. The analysis evaluated factors such as co-authorship, citations, bibliographic coupling, and word co-occurrence. The findings indicate that research on topical probiotics has global relevance and impact, as evidenced by cross-country collaborations. The studies cover a diverse range of applications, from odor control to atopic dermatitis and environmental skin protection, highlighting the broad benefits of probiotics in dermatology. The collaborative nature of this field, evident from the analysis of citations from top-contributing countries, underscores the global importance and the need for continued joint efforts to drive innovation and practical applications of probiotics in skin care.

Despite the advancements in topical probiotic research, there are still important challenges that warrant careful consideration and further investigation. The selection of appropriate probiotic strains for specific skin conditions is a critical factor, as different microbial species and strains can have varying effects on the skin microbiome and host response. Future research should focus on developing and testing targeted topical probiotic formulations to address specific dermatological conditions such as acne, dermatitis, eczema,

and psoriasis. Identifying and validating probiotic strains is crucial. For acne, strains like *L. reuteri* and *C. acnes* subspecies *defendens* should be investigated for their ability to reduce inflammation and regulate sebum production. For dermatitis and eczema, strains such as *L. rhamnosus* and *B. longum* should be prioritized to enhance skin barrier function and reduce inflammatory responses. In the case of psoriasis, the efficacy of *L. sakei* and *L. plantarum* in modulating immune responses and alleviating psoriatic symptoms should be explored.

Developing stable formulations that maintain the viability and efficacy of probiotics throughout the product's shelf life is essential. This includes testing different delivery systems, such as creams, gels, serums, and lotions, to determine the most effective method for various skin conditions. Conducting well-designed clinical trials is necessary to establish the safety and efficacy of topical probiotics. Long-term studies are particularly important for understanding the sustained effects of these treatments on chronic conditions like acne and dermatitis. For example, a clinical trial could evaluate the long-term benefits of an *L. reuteri* cream in reducing acne lesions and preventing recurrence.

Investigating the mechanisms by which probiotics exert their beneficial effects on the skin is another critical area. This includes studying how probiotics interact with the skin microbiome, modulate the immune response, and enhance the skin barrier. For instance, research could focus on how *B. longum* strengthens the skin barrier by promoting ceramide production and reducing transepidermal water loss. Examining how factors such as age, sex, and geographical location influence the effectiveness of probiotic treatments can lead to more personalized skincare solutions, improving outcomes for diverse populations. Personalized treatments could involve tailoring probiotic formulations based on individual skin microbiome profiles and specific dermatological needs.

Expanding research to less-studied areas of the skin, such as the scalp and intertriginous regions, can provide a more comprehensive understanding of the benefits of topical probiotics. Studies could explore the use of probiotics in treating scalp conditions like seborrheic dermatitis or intertriginous dermatitis in skin folds. Exploring the potential of combining probiotics with other therapeutic agents, such as retinoids or anti-inflammatory compounds, can enhance treatment efficacy and provide synergistic benefits for managing complex skin conditions. For example, a combination therapy using *L. johnsonii* and topical corticosteroids could be tested for its effectiveness in reducing atopic dermatitis flare-ups.

The advancement of research on probiotics and skin health relies heavily on interdisciplinary collaboration. Partnerships between dermatologists, microbiologists, pharmacologists, and industry experts are crucial for driving innovation and translating research findings into effective clinical and commercial applications. Such collaborations are essential for fostering scientific progress and improving patient outcomes, as well as facilitating the development of standardized protocols and enhancing the reproducibility and reliability of research findings.

6. Conclusions

This bibliometric analysis examined the topical use of probiotics for wound healing, inflammation, and general skin care. This included evaluating co-authorship, citations, bibliographic coupling, and word co-occurrence. Research on topical probiotics has global relevance and impact, as shown by cross-country co-authorship analysis. Studies cover a range of applications, from odor control to atopic dermatitis and environmental skin protection, highlighting the diverse benefits of probiotics in dermatology. Collaboration across countries integrates knowledge and technologies, enabling innovation and effective skin health solutions. Analysis of citations from the top 10 countries reveals a diverse, collaborative landscape, reflecting the global importance of this field and the need for continued collaborative efforts to drive innovation and practical application of probiotics in skin care.

The co-authorship network indicated a collaborative research structure, with distinct groups of institutions from Greece, France, Brazil, and South Korea leading the collabora-

tion. The strong presence of cosmetic companies underscores the industry's importance in dermatological research. The studies explored a range of applications, from wound healing and reducing skin bacterial colonization to anti-aging benefits and treating allergic skin inflammation. Both in vivo, in vitro, and clinical investigations emphasized the value of combined probiotic formulations and their potential for therapeutic and cosmetic uses. Ranking analysis identified influential institutions, such as Shiraz University, Nestlé Research Center, and Malmö University, based on high average citations per article. International collaborations and university–industry partnerships are crucial for driving significant advances in topical probiotic research and fostering innovation in skin care applications.

The co-authorship network analysis revealed a diverse collaborative structure among the researchers, with multiple clusters engaged in various aspects of the research. A temporal assessment of the collaborations indicated active contributions through recent publications, highlighting the dynamic and expanding nature of this field of study. Intense collaborations within the green and red clusters suggest cohesive and productive research groups, while the blue and yellow clusters exhibit more specific and focused collaborations. These collaborative networks are essential for driving significant advancements in topical probiotic research, fostering innovation, and making new discoveries in the realm of skin care.

This study highlighted the importance of international and institutional collaboration, identifying key contributors and trends in research on using probiotics topically. The findings emphasize the relevance of ongoing collaborative efforts to promote innovations and improve skin health through probiotic use, leading to significant advancements in dermatology and enhanced patient outcomes.

Author Contributions: Conceptualization, A.C.A., S.M.d.S.B.M.J. and L.C.N.d.S.; investigation, A.C.A., S.M.d.S.B.M.J., C.D.d.S., J.V.T.B., M.V.C.L. and C.E.d.M.C.L.; writing—original draft preparation, A.C.A. and S.M.d.S.B.M.J.; writing—review and editing, A.Z. and L.C.N.d.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was funded by Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico do Maranhão, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Processes numbers: 426950/2018-6, 312349/2020-3), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Data Availability Statement: The original contributions presented in the study are included in the article, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Knox, S.; O'Boyle, N.M. Skin Lipids in Health and Disease: A Review. *Chem. Phys. Lipids* **2021**, *236*, 105055. [CrossRef] [PubMed]
2. Rajkumar, J.; Chandan, N.; Lio, P.; Shi, V. The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. *Ski. Pharmacol. Physiol.* **2023**, *36*, 174–185. [CrossRef] [PubMed]
3. de Szalay, S.; Wertz, P.W. Protective Barriers Provided by the Epidermis. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 3145. [CrossRef] [PubMed]
4. Swaney, M.H.; Kalan, L.R. Living in Your Skin: Microbes, Molecules, and Mechanisms. *Infect. Immun.* **2021**, *89*, e00695-20. [CrossRef]
5. Kaye, K.S.; Petty, L.A.; Shorr, A.F.; Zilberberg, M.D. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *68*, S193–S199. [CrossRef]
6. Sen, C.K. Human Wound and Its Burden: Updated 2022 Compendium of Estimates. *Adv. Wound Care* **2023**, *12*, 657–670. [CrossRef] [PubMed]
7. Sánchez-Pellicer, P.; Navarro-Moratalla, L.; Núñez-Delegido, E.; Ruzafa-Costas, B.; Agüera-Santos, J.; Navarro-López, V. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut–Skin Axis. *Microorganisms* **2022**, *10*, 1303. [CrossRef]
8. Harris-Tryon, T.A.; Grice, E.A. Microbiota and Maintenance of Skin Barrier Function. *Science* **2022**, *376*, 940–945. [CrossRef]
9. Onwuliri, V.; Agbakoba, N.R.; Anukam, K.C. 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. *J. Cosmet. Dermatol.* **2021**, *20*, 2989–2998. [CrossRef]
10. Rozas, M.; de Ruijter, A.H.; Fabrega, M.J.; Zorgani, A.; Guell, M.; Paetzold, B.; Brillet, F. From Dysbiosis to Healthy Skin: Major Contributions of Cutibacterium Acnes to Skin Homeostasis. *Microorganisms* **2021**, *9*, 628. [CrossRef]

11. Rhee, M.S.; Alqam, M.L.; Jones, B.C.; Phadungpojna, S.; Day, D.; Hitchcock, T.M. Characterization of a Live Cutibacterium Acnes Subspecies Defendens Strain XYCM42 and Clinical Assessment as a Topical Regimen for General Skin Health and Cosmesis. *J. Cosmet. Dermatol.* **2023**, *22*, 1031–1045. [CrossRef] [PubMed]
12. Hendricks, A.J.; Mills, B.W.; Shi, V.Y. Skin Bacterial Transplant in Atopic Dermatitis: Knowns, Unknowns and Emerging Trends. *J. Dermatol. Sci.* **2019**, *95*, 56–61. [CrossRef] [PubMed]
13. Caruntu, C.; Ilie, M.A.; Neagu, M. Looking into the Skin in Health and Disease: From Microscopy Imaging Techniques to Molecular Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 13737. [CrossRef] [PubMed]
14. Knackstedt, R.; Knackstedt, T.; Gatherwright, J. The Role of Topical Probiotics in Skin Conditions: A Systematic Review of Animal and Human Studies and Implications for Future Therapies. *Exp. Dermatol.* **2020**, *29*, 15–21. [CrossRef] [PubMed]
15. Knackstedt, R.; Knackstedt, T.; Gatherwright, J. The Role of Topical Probiotics on Wound Healing: A Review of Animal and Human Studies. *Int. Wound J.* **2020**, *17*, 1687–1694. [CrossRef]
16. Al-Ghazzewi, F.H.; Tester, R.F. Impact of Prebiotics and Probiotics on Skin Health. *Benef. Microbes* **2014**, *5*, 99–107. [CrossRef]
17. Habeebuddin, M.; Karnati, R.K.; Shiroorkar, P.N.; Nagaraja, S.; Asdaq, S.M.B.; Anwer, M.K.; Fattepur, S. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 557. [CrossRef]
18. Brandi, J.; Cheri, S.; Manfredi, M.; Di Carlo, C.; Vita Vanella, V.; Federici, F.; Bombiero, E.; Bazaj, A.; Rizzi, E.; Manna, L.; et al. Exploring the Wound Healing, Anti-Inflammatory, Anti-Pathogenic and Proteomic Effects of Lactic Acid Bacteria on Keratinocytes. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 11572. [CrossRef]
19. Khmaladze, I.; Butler, É.; Fabre, S.; Gillbro, J.M. Lactobacillus Reuteri DSM 17938—A Comparative Study on the Effect of Probiotics and Lysates on Human Skin. *Exp. Dermatol.* **2019**, *28*, 822–828. [CrossRef]
20. Rather, I.A.; Bajpai, V.K.; Huh, Y.S.; Han, Y.K.; Bhat, E.A.; Lim, J.; Paek, W.K.; Park, Y.H. Probiotic Lactobacillus Sakei ProBio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-like Skin Inflammation in a Mouse Model. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 301548. [CrossRef]
21. Panagiotou, D.; Filidou, E.; Gaitanidou, M.; Tarapatzi, G.; Spathakis, M.; Kandilogiannakis, L.; Stavrou, G.; Arvanitidis, K.; Tsetis, J.K.; Gionga, P.; et al. Role of L. plantarum UBLP-40, L. rhamnosus UBLR-58 and B. longum UBBL-64 in the Wound Healing Process of the Excisional Skin. *Nutrients* **2023**, *15*, 1822. [CrossRef] [PubMed]
22. Oryan, A.; Jalili, M.; Kamali, A.; Nikahval, B. The Concurrent Use of Probiotic Microorganism and Collagen Hydrogel/Scaffold Enhances Burn Wound Healing: An In Vivo Evaluation. *Burns* **2018**, *44*, 1775–1786. [CrossRef]
23. Rousseau, R.; Garcia-Zorita, C.; Sanz-Casado, E. Publications during COVID-19 Times: An Unexpected Overall Increase. *J. Inf.* **2023**, *17*, 101461. [CrossRef]
24. Valpaços, C.; Leclerc-Mercier, S.; Lopes, L.; Svoboda, D.; Miranda, D.; Correia, P.; Junior, J.; Fernandes, E.; Francois-Newton, V.; Mandary, M.B.; et al. Benefits of the Dermocosmetic Mineral 89 Probiotic Fractions Adjunct to Topical Retinoids for Anti-Aging Benefits. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2023**, *16*, 375. [CrossRef]
25. Rosignoli, C.; Thibaut de Ménonville, S.; Orfila, D.; Béal, M.; Bertino, B.; Aubert, J.; Mercenier, A.; Piwnica, D. A Topical Treatment Containing Heat-Treated L. johnsonii NCC 533 Reduces S. aureus Adhesion and Induces Antimicrobial Peptide Expression in an In Vitro Reconstructed Human Epidermis Model. *Exp. Dermatol.* **2018**, *27*, 358–365. [CrossRef]
26. Blanchet-Réthoré, S.; Bourdès, V.; Mercenier, A.; Haddar, C.H.; Verhoeven, P.O.; Andres, P. Effect of a Lotion Containing the Heat-Treated Probiotic Strain L. johnsonii NCC 533 on S. aureus Colonization in Atopic Dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2017**, *10*, 249–257. [CrossRef]
27. Podrini, C.; Schramm, L.; Marianantoni, G.; Apolinarska, J.; McGuckin, C.; Forraz, N.; Milet, C.; Desroches, A.L.; Payen, P.; D'Aguanno, M.; et al. Topical Administration of L. plantarum (SkinDuoTM) Serum Improves Anti-Acne Properties. *Microorganisms* **2023**, *11*, 417. [CrossRef] [PubMed]
28. Benedusi, M.; Kerob, D.; Guiotto, A.; Cervellati, F.; Pambianchi, E.; Ferrara, F. Topical Application of M89PF Containing Vichy Mineralising Water and Probiotic Fractions Prevents Cutaneous Damage Induced by Exposure to UV and O3. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2023**, *16*, 1769–1776. [CrossRef]
29. Majeed, M.; Majeed, S.; Nagabhushanam, K.; Lawrence, L.; Arumugam, S.; Mundkur, L. Skin Protective Activity of LactoSporin-the Extracellular Metabolite from Bacillus Coagulans MTCC 5856. *Cosmetics* **2020**, *7*, 76. [CrossRef]
30. Keshari, S.; Balasubramaniam, A.; Myagmardoloonjin, B.; Herr, D.R.; Negari, I.P.; Huang, C.M. Butyric Acid from Probiotic Staphylococcus Epidermidis in the Skin Microbiome Down-Regulates the Ultraviolet-Induced Pro-Inflammatory IL-6 Cytokine via Short-Chain Fatty Acid Receptor. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 4477. [CrossRef]
31. Moysidis, M.; Stavrou, G.; Cheva, A.; Abba Deka, I.; Tsetis, J.K.; Birba, V.; Kapoukranidou, D.; Ioannidis, A.; Tsaousi, G.; Kotzampassi, K. The 3-D Configuration of Excisional Skin Wound Healing after Topical Probiotic Application. *Injury* **2022**, *53*, 1385–1393. [CrossRef] [PubMed]
32. Kang, S.C.; Lee, S.R.; Hadiwidjaja, M.; Negi, M.; Koo, H.J.; Jang, S.A.; Kwon, J.E.; Hong, H.; Lim, J.D.; Namkoong, S.; et al. Mitigating Effect of Fermented Korean Red Ginseng Extract with Yeast and Probiotics in 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene-Induced Skin Allergic Inflammation. *Mol. Cell Toxicol.* **2019**, *15*, 111–121. [CrossRef]
33. Wang, R.; Yan, S.; Ma, X.; Zhao, J.; Han, Y.; Pan, Y.; Zhao, H. The Pivotal Role of Bifida Ferment Lysate on Reinforcing the Skin Barrier Function and Maintaining Homeostasis of Skin Defenses In Vitro. *J. Cosmet. Dermatol.* **2023**, *22*, 3427–3435. [CrossRef]
34. Ma, X.; Pan, Y.; Zhao, W.; Sun, P.; Zhao, J.; Yan, S.; Wang, R.; Han, Y.; Liu, W.H.; Tan, S.; et al. *B. infantis* Strain YLGB-1496 Possesses Excellent Antioxidant and Skin Barrier-Enhancing Efficacy In Vitro. *Exp. Dermatol.* **2022**, *31*, 1089–1094. [CrossRef]

35. de Sousa, M.A.D.S.; Ferreira, A.F.; Da Silva, C.C.; Silva, M.A.; Bazan, T.A.X.N.; Monteiro, C.D.A.; Monteiro, A.D.S.; Sousa, J.C.D.S.; Da Silva, L.C.N.; Zagmignan, A.; et al. Development and Characterization of Hydroxyethyl Cellulose-Based Gels Containing Lactobacilli Strains: Evaluation of Antimicrobial Effects in In Vitr and Ex Vivo Models. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 468. [CrossRef] [PubMed]
36. Sodré, M.T.C.; Ferraz, F.A.; Alencar, A.K.V.; Silva, K.F.; Silva, D.H.D.S.; Silva, L.D.S.; Araújo Carneiro, J.S.D.S.; Monteiro, C.A.; Silva, L.C.N.; Monteiro, A.D.S. The Potential of L. plantarum ATCC 14917 in the Development of Alginate-Based Gel Formulations with Anti–S. aureus Properties. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 1112. [CrossRef] [PubMed]
37. Gueniche, A.; Valois, A.; Kerob, D.; Rasmont, V.; Nielsen, M. A Combination of Vitreoscilla Filiformis Extract and Vichy Volcanic Mineralizing Water Strengthens the Skin Defenses and Skin Barrier. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2022**, *36*, 16–25. [CrossRef]
38. Elias, A.E.; McBain, A.J.; O'Neill, C.A. The Role of the Skin Microbiota in the Modulation of Cutaneous Inflammation—Lessons from the Gut. *Exp. Dermatol.* **2021**, *30*, 1509–1516. [CrossRef] [PubMed]
39. Mohammedsaeed, W.; McBain, A.J.; Cruickshank, S.M.; O'Neill, C.A. *L. rhamnosus* GG Inhibits the Toxic Effects of *S. aureus* on Epidermal Keratinocytes. *Appl. Environ. Microbiol.* **2014**, *80*, 5773–5781. [CrossRef]
40. Gruber, J.V.; Holtz, R. Living, Quiescent Lactobacillus Plantarum Lp90 Probiotic, Delivered Topically to Full Thickness Tissues In Vitro via a Just-Add-Water Cream Delivery System, Stimulates the Expression of Elastin Protein. *J. Cosmet. Dermatol.* **2023**, *22*, 2852–2860. [CrossRef]
41. Falholt Elvebakken, H.; Bruntse, A.B.; Vedel, C.; Kjærulff, S. Topical L. plantarum LB244R® Ointment Alleviates Skin Aging: An Exploratory Trial. *J. Cosmet. Dermatol.* **2023**, *22*, 1911–1918. [CrossRef] [PubMed]
42. Sathikulpakdee, S.; Kanokrungsee, S.; Vitheejongjaroen, P.; Kamanamool, N.; Udompataikul, M.; Taweechotipatr, M. Efficacy of Probiotic-Derived Lotion from Lactobacillus Paracasei MSMC 39-1 in Mild to Moderate Acne Vulgaris, Randomized Controlled Trial. *J. Cosmet. Dermatol.* **2022**, *21*, 5092–5097. [CrossRef]
43. 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* **2020**, *8*, 1026. [CrossRef]
44. Espinoza-Monje, M.; Campos, J.; Alvarez Villamil, E.; Jerez, A.; Dentice Maidana, S.; Elean, M.; Salva, S.; Kitazawa, H.; Villena, J.; García-Cancino, A. Characterization of Weissella Viridescens UCO-SMC3 as a Potential Probiotic for the Skin: Its Beneficial Role in the Pathogenesis of Acne Vulgaris. *Microorganisms* **2021**, *9*, 1486. [CrossRef]
45. Noll, M.; Jäger, M.; Lux, L.; Buettner, C.; Axt-Gadermann, M. Improvement of Atopic Dermatitis by Synbiotic Baths. *Microorganisms* **2021**, *9*, 527. [CrossRef] [PubMed]
46. Cui, H.; Feng, C.; Zhang, T.; Martínez-Ríos, V.; Martorell, P.; Tortajada, M.; Cheng, S.; Cheng, S.; Duan, Z. Effects of a Lotion Containing Probiotic Ferment Lysate as the Main Functional Ingredient on Enhancing Skin Barrier: A Randomized, Self-Control Study. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 16879. [CrossRef]
47. Khalfallah, G.; Gartzen, R.; Möller, M.; Heine, E.; Lütticken, R. A New Approach to Harness Probiotics against Common Bacterial Skin Pathogens: Towards Living Antimicrobials. *Probiotics Antimicrob. Proteins* **2021**, *13*, 1557–1571. [CrossRef] [PubMed]
48. Ong, J.S.; Taylor, T.D.; Yong, C.C.; Khoo, B.Y.; Sasidharan, S.; Choi, S.B.; Ohno, H.; Liong, M.T. Lactobacillus Plantarum USM8613 Aids in Wound Healing and Suppresses S. aureus Infection at Wound Sites. *Probiotics Antimicrob. Proteins* **2020**, *12*, 125–137. [CrossRef]
49. Kim, Y.H.; Kang, M.S.; Kim, T.H.; Jeong, Y.; Ahn, J.O.; Choi, J.H.; Chung, J.Y. Anti-Inflammatory and Immune Modulatory Effects of Synbio-Glucan in an Atopic Dermatitis Mouse Model. *Nutrients* **2021**, *13*, 1090. [CrossRef]
50. Nam, Y.; Kim, J.H.; Baek, J.; Kim, W. Improvement of Cutaneous Wound Healing via Topical Application of Heat-Killed Lactococcus Chungangensis CAU 1447 on Diabetic Mice. *Nutrients* **2021**, *13*, 2666. [CrossRef]
51. Lopes, E.G.; Moreira, D.A.; Gullón, P.; Gullón, B.; Cardelle-Cobas, A.; Tavaria, F.K. Topical Application of Probiotics in Skin: Adhesion, Antimicrobial and Antibiofilm In Vitro Assays. *J. Appl. Microbiol.* **2017**, *122*, 450–461. [CrossRef] [PubMed]
52. Park, S.B.; Im, M.; Lee, Y.; Lee, J.H.; Lim, J.; Park, Y.H.; Seo, Y.J. Effect of Emollients Containing Vegetable-Derived Lactobacillus in the Treatment of Atopic Dermatitis Symptoms: Split-Body Clinical Trial. *Ann. Dermatol.* **2014**, *26*, 150. [CrossRef] [PubMed]
53. Yu, Y.; Dunaway, S.; Champer, J.; Kim, J.; Alikhan, A. Changing Our Microbiome: Probiotics in Dermatology. *Br. J. Dermatol.* **2020**, *182*, 39–46. [CrossRef]
54. Sikorska, H.; Smoragiewicz, W. Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Meticillin-Resistant S. aureus Infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2013**, *42*, 475–481. [CrossRef] [PubMed]
55. Lew, L.C.; Liong, M.T. Bioactives from Probiotics for Dermal Health: Functions and Benefits. *J. Appl. Microbiol.* **2013**, *114*, 1241–1253. [CrossRef] [PubMed]
56. Wollina, U. Microbiome in Atopic Dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2017**, *10*, 51–56. [CrossRef]
57. Notay, M.; Foolad, N.; Vaughn, A.R.; Sivamani, R.K. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Treatment and Prevention of Adult Dermatological Diseases. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2017**, *18*, 721–732. [CrossRef]
58. França, K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol. Ther.* **2021**, *11*, 71–77. [CrossRef]
59. Sabio, L.; González, A.; Ramírez-Rodríguez, G.B.; Gutiérrez-Fernández, J.; Bañuelo, O.; Olivares, M.; Gálvez, N.; Delgado-López, J.M.; Dominguez-Vera, J.M. Probiotic Cellulose: Antibiotic-Free Biomaterials with Enhanced Antibacterial Activity. *Acta Biomater.* **2021**, *124*, 244–253. [CrossRef]

60. Holz, C.; Benning, J.; Schaudt, M.; Heilmann, A.; Schultchen, J.; Goelling, D.; Lang, C. Novel Bioactive from Lactobacillus Brevis DSM17250 to Stimulate the Growth of Staphylococcus Epidermidis: A Pilot Study. *Benef. Microbes* **2017**, *8*, 121–131. [CrossRef]
61. Gelmetti, C.; Rigoni, C.; Cantù, A.M.; Agolzer, A.; Agrusa, A.; Brena, M.; Dall'Oglio, F.; Demichelis, P.; Farina, S.; Frasin, L.A.; et al. Topical Prebiotics/Postbiotics and PRURISCORE Validation in Atopic Dermatitis. International Study of 396 Patients. *J. Dermatol. Treat.* **2023**, *34*, 2131703. [CrossRef] [PubMed]
62. Zoccali, G.; Cinque, B.; La Torre, C.; Lombardi, F.; Palumbo, P.; Romano, L.; Mattei, A.; Orsini, G.; Cifone, M.G.; Giuliani, M. Improving the Outcome of Fractional CO2 Laser Resurfacing Using a Probiotic Skin Cream: Preliminary Clinical Evaluation. *Lasers Med. Sci.* **2016**, *31*, 1607–1611. [CrossRef]
63. Jain, R.; Voss, A.L.; Tagg, J.R.; Hale, J.D.F. Evaluation of the Preliminary Safety, Tolerability and Colonisation Efficacy of Topical Probiotic Formulations Containing Micrococcus Luteus Q24 in Healthy Human Adults. *Cosmetics* **2022**, *9*, 121. [CrossRef]
64. Lebeer, S.; Oerlemans, E.F.M.; Claes, I.; Henkens, T.; Delanghe, L.; Wuyts, S.; Spacova, I.; van den Broek, M.F.L.; Tuyaerts, I.; Wittouck, S.; et al. Selective Targeting of Skin Pathobionts and Inflammation with Topically Applied Lactobacilli. *Cell Rep. Med.* **2022**, *3*, 100521. [CrossRef]
65. Cui, H.; Feng, C.; Guo, C.; Duan, Z. Development of Novel Topical Anti-Acne Cream Containing Postbiotics for Mild-to-Moderate Acne: An Observational Study to Evaluate Its Efficacy. *Indian. J. Dermatol.* **2022**, *67*, 667–673. [CrossRef] [PubMed]
66. Fithian, E.; Thivalapill, N.; Kosner, J.; Necheles, J.; Bilaver, L. Natural Topical Treatment Contributes to a Reduction of Dry Scalp Symptoms in Children. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2023**, *16*, 2757–2762. [CrossRef]
67. Hausmann, C.; Hertz-Kleptow, D.; Zoschke, C.; Wanjiku, B.; Wentzien-Odenthal, A.; Kerscher, M.; Schäfer-Korting, M. Reconstructed Human Epidermis Predicts Barrier-Improving Effects of Lactococcus Lactis Emulsion in Humans. *Ski. Pharmacol. Physiol.* **2019**, *32*, 72–80. [CrossRef]
68. Bromfield, J.I.; Hugenholtz, P.; Frazer, I.H.; Khosrotehrani, K.; Chandra, J. Targeting S. aureus Dominated Skin Dysbiosis in Actinic Keratosis to Prevent the Onset of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Outlook for Future Therapies? *Front. Oncol.* **2023**, *13*, 1091379. [CrossRef]

CAPÍTULO II

(Artigo publicado na Revista Caderno Pedagógico, A2 Qualis 2017-2020)

Avaliação da toxicidade dérmica de uma formulação hidrogel de Goma Guar contendo *Lactiplantibacillus plantarum* M2

Evaluation of the dermal toxicity of a Guar Gum hydrogel formulation containing *Lactiplantibacillus plantarum* M2

Evaluación de la toxicidad dérmica de una formulación de hidrogel de goma guar que contiene *Lactiplantibacillus plantarum* M2

DOI: 10.54033/cadpedv22n1-030

Originals received: 12/02/2024
Acceptance for publication: 12/23/2024

Ademilton Costa Alves
Doutorando em Biotecnologia
Instituição: Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia - Rede BIONORTE (PPG-BIONORTE)
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: professorademiltonalves@gmail.com

Sergio Murilo da Silva Braga Martins Júnior
Doutor em Física pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: sergiomurillo21@gmail.com

Lucas dos Santos Silva
Mestre em Biociências Aplicadas à Saúde
Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: lucasds.silva99@gmail.com

José Victor Trindade Belo
Graduando em Biomedicina
Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: josevictor.belo1943@gmail.com

Mauro Victor Castro Lemos
Graduando em Biomedicina
Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: maurocastro832@gmail.com

Raphael Guedes Silva
Graduado em Biomedicina
Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: raphael017114@ceuma.com.br

Joicy Cortez de Sá Sousa
Doutora em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)
Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: joicy.sa@ufma.br

Luís Cláudio Nascimento da Silva
Pós-Doutor em Biotecnologia pela Universidade de Copenhague, KU, Dinamarca
Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)
Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil
E-mail: luiscn.silva@ceuma.br

RESUMO

Os custos elevados do tratamento de lesões epiteliais, a crescente resistência microbiana e os efeitos colaterais de terapias convencionais destacam a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Nesse cenário, a bioprospecção de compostos bioativos e produtos biotecnológicos ganham relevância. Biomateriais como polissacarídeos têm apresentado excelente destaque. E formulações como os hidrogéis, que podem funcionar como sistemas de administração de medicamentos e curativos inteligentes que respondem a estímulos como pH, temperatura e luz, revelam ser aplicações importantes, mundialmente. Entre suas possíveis combinações promissoras estão os probióticos, principalmente as bactérias ácido-láticas, que apresentam potencial para estimular o sistema imunológico e combater vírus, bactérias e fungos. Um exemplo interessante de polímero para o desenvolvimento de produtos probióticos tópicos é a goma guar, derivada da semente da leguminosa Cyamopsis tetragonolobus, que se destaca por ser um polissacarídeo hidrofílico com propriedades gelificantes e espessantes. Tais produtos necessitam apresentar um efetivo controle de segurança de seus usos, qualidade avaliada pela análise da toxicidade dérmica, a partir dos resultados de testes in vivo, em camundongos, por exemplo. O presente estudo buscou avaliar a toxicidade dérmica de uma formulação desenvolvida de hidrogel à base de goma guar contendo Lactiplantibacillus plantarum M2. A metodologia empregada, envolveu a avaliação da toxicidade da formulação, a toxicidade dérmica por dose repetida, análises dos parâmetros hematológicos e bioquímicos e ainda a análises histopatológicas da pele tratada dos camundongos. Os resultados indicaram ausência de irritação, toxicidade ou alterações hematológicas e histopatológicas, reforçando a segurança e eficácia da formulação.

Palavras-chave: Toxicidade. Hidrogéis. Probióticos. Segurança.

ABSTRACT

The high costs of treating epithelial lesions, growing microbial resistance and the side effects of conventional therapies highlight the need for new therapeutic approaches. In this scenario, the bioprospecting of bioactive compounds and biotechnological products is gaining relevance. Biomaterials such as polysaccharides have stood out. And formulations such as hydrogels, which can function as drug delivery systems and intelligent dressings that respond to stimuli such as pH, temperature and light, are proving to be important applications worldwide. Promising combinations include probiotics, especially lactic acid bacteria, which have the potential to stimulate the immune system and fight viruses, bacteria and fungi. An interesting example of a polymer for the development of topical probiotic products is guar gum, derived from the seed of the legume Cyamopsis tetragonolobus, which stands out for being a hydrophilic polysaccharide with gelling and thickening properties. These products need to be effectively controlled for their safety, a quality assessed by dermal toxicity analysis, based on the results of in vivo tests on mice, for example. This study sought to assess the dermal toxicity of a developed guar gum-based hydrogel formulation containing Lactiplantibacillus plantarum M2. The methodology employed involved assessing the toxicity of the formulation, dermal toxicity by repeated dose, analysis of hematological and biochemical parameters and histopathological analysis of the treated skin of mice. The results indicated no irritation, toxicity or hematological and histopathological alterations, reinforcing the safety and efficacy of the formulation.

Keywords: Toxicity. Hydrogels. Probiotics. Safety.

RESUMEN

Los elevados costes del tratamiento de las lesiones epiteliales, la creciente resistencia microbiana y los efectos secundarios de las terapias convencionales ponen de manifiesto la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos. En este escenario, la bioprospección de compuestos bioactivos y productos biotecnológicos está cobrando relevancia. Destacan biomateriales como los polisacáridos. Y formulaciones como los hidrogeles, que pueden funcionar como sistemas de administración de fármacos y apósitos inteligentes que responden a estímulos como el pH, la temperatura y la luz, están demostrando ser aplicaciones importantes en todo el mundo. Entre las combinaciones prometedoras están los probióticos, especialmente las bacterias lácticas, que tienen el potencial de estimular el sistema inmunitario y combatir virus, bacterias y hongos. Un ejemplo interesante de polímero para el desarrollo de productos probióticos tópicos es la goma guar, derivada de la semilla de la leguminosa Cyamopsis tetragonolobus, que destaca por ser un polisacárido hidrófilo con propiedades gelificantes y espesantes. Es necesario que estos productos cuenten con controles de seguridad eficaces para su uso, una cualidad que se evalúa analizando la toxicidad dérmica, a partir de los resultados de ensayos in vivo en ratones, por ejemplo. Este estudio tenía por objeto evaluar la toxicidad dérmica de una formulación de hidrogel a base de goma guar que contiene Lactiplantibacillus plantarum M2. La metodología empleada consistió en evaluar la toxicidad de la formulación, la toxicidad dérmica por dosis repetidas, análisis

de parámetros hematológicos y bioquímicos y análisis histopatológicos de la piel tratada de los ratones. Los resultados no indicaron irritación, toxicidad ni alteraciones hematológicas e histopatológicas, lo que refuerza la seguridad y eficacia de la formulación.

Palabras clave: Toxicidad. Hidrogeles. Probióticos. Seguridad.

1 INTRODUÇÃO

Os efeitos secundários das terapias convencionais, o custo dos tratamentos relacionados com a patologia cicatricial, o crescimento da resistência microbiana, bem como o número de mortes devido a infecções resultantes da lesão do epitélio revelam uma necessidade na medicina moderna de novas metodologias terapêuticas. Nesse sentido, novas alternativas vêm sendo estudadas com o intuito de auxiliar no tratamento das lesões do tecido epitelial. A bioprospecção de compostos bioativos e produtos biotecnológicos tem ganhado especial destaque nesse processo. Nesse contexto, os probióticos representam uma alternativa com grande potencial, uma vez que possuem diversas aplicações na medicina, conseguindo estimular o sistema imunológico (Ashraf; Shah, 2014), ter atividade contra vírus, bactérias e fungos (Shenoy; Gottlieb, 2019; Infusino *et al*., 2020; Ji; Yang, 2020) e melhorar o prognóstico de pacientes diabéticos (Ardeshirlarijani *et al*., 2019).

Diversos microrganismos são utilizados como probióticos, como fungos e bactérias, mas os lactobacilos são os mais utilizados. O gênero *Lactobacillus* foi recentemente revisto, resultando na distribuição de espécies que dão origem a 23 novos gêneros (Zheng *et al*., 2020). As cepas de *Lactobacillus* têm sido amplamente utilizadas para a cicatrização de feridas, redução de cicatrizes, bem como no tratamento de infecções *in vitro* e *in vivo* (Sodré *et al*., 2023; Sousa *et al*., 2023). Neste contexto, a aplicação tópica de lactobacilos tem sido sugerida como uma nova alternativa para o tratamento de feridas, devido às suas capacidades imunomoduladoras e cicatrizantes, bem como aos seus efeitos antagônicos contra agentes patogênicos através da exclusão competitiva (Knackstedt *et al*., 2020; França, 2021; Habeebuddin *et al*., 2022).

A espécie *Lactiplantibacillus plantarum*, anteriormente denominada *Lactobacillus plantarum* (Brasil, 2021), uma bactéria Gram-positiva do ácido lático, é amplamente utilizada na indústria alimentícia e encontrada em alimentos fermentados e no trato gastrointestinal (Rocchetti *et al*., 2021). Isolados desse agente bioativo se destacam pela produção de proteínas extracelulares, exopolissacarídeos, bacteriocinas e ácidos lipoteicóicos, substâncias que auxiliam na modulação imunológica e possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e potencial anticancerígeno (Fidanza *et al*., 2021) e atividades antimicrobianas (Altuntas *et al*., 2024).

Existem vários veículos ou formulações farmacêuticas, como cremes, géis, géis-creme e pomadas, que podem ser usados para desenvolver produtos contendo probióticos. A escolha do veículo é feita conforme as especificações para garantir a viabilidade bacteriana, como um produto probiótico, e a estabilidade do produto, sendo necessário observar fatores como a estabilidade química e física da preparação, a preservação adequada contra contaminação microbiana e a uniformidade do princípio ativo utilizado (Sodré *et al*., 2023; Sousa *et al*., 2023).

Os hidrogéis são produtos promissores para a cicatrização de feridas devido a algumas características particulares (Stan *et al*., 2021). A capacidade dos hidrogéis de proteger o tecido lesionado, absorver o exsudado e apoiar a regeneração do tecido aumenta o seu potencial de cicatrização da pele (Khan *et al*., 2024). Além disso, estas matrizes poliméricas podem transportar e proporcionar a liberação sustentada de antimicrobianos no leito da ferida, o que pode ser um caminho a seguir para o tratamento de lesões infectadas (Ghiorghita *et al*., 2024). Os hidrogéis à base de polissacarídeos têm sido utilizados para o desenvolvimento de formulações cicatrizantes devido à sua elevada biocompatibilidade e capacidade de adsorção, promovendo um ambiente úmido na ferida (Pushpamalar *et al*., 2021; Qi *et al*., 2022) Um exemplo interessante de polímero para o desenvolvimento de produtos probióticos tópicos é a goma guar, derivada da semente da leguminosa *Cyamopsis tetragonolobus*, que se destaca por ser um polissacarídeo hidrofílico com propriedades gelificantes e

espessantes, tornando-se um ingrediente essencial em uma variedade de formulações tópicas (Tahmouzi *et al*., 2023).

A pele é exposta a uma ampla variedade de tóxicos que podem causar danos diretos, irritação e corrosão, ou induzir efeitos tóxicos imunomediados. Entender a estrutura básica da pele é importante para a avaliação da toxicidade (Mclean *et al*., 2024). Portanto, uma compreensão detalhada da estrutura da pele é de extrema relevância para patologistas que avaliam estudos de toxicidade dérmica. Ratos e camundongos têm sido usados há muito tempo em estudos gerais de toxicidade, tanto sistêmico quanto tópico. Assim, determinados testes de avaliação da toxicidade dérmica são necessários, assim como de análises histopatológicas, incluindo ainda estudos mais amplos, bioquímicos e hematológicos, sobre os animais de laboratório utilizados nessas pesquisas *in vivo*.

Dessa forma, justifica-se a necessidade de explorar alternativas biocompatíveis e sustentáveis no campo da biotecnologia aplicada à saúde. Além de contribuir para o avanço do conhecimento teórico sobre a interação entre biopolímeros naturais e microrganismos probióticos em matrizes farmacêuticas, a pesquisa fornece subsídios práticos para o desenvolvimento de produtos seguros e eficazes para aplicação tópica. Tal abordagem auxilia na demanda crescente por soluções inovadoras no cuidado da pele, especialmente no contexto de formulações funcionais com propriedades hidratantes, cicatrizantes e antimicrobianas, atendendo a rigorosos padrões de segurança e eficácia necessários ao mercado farmacêutico e dermocosmético.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade dérmica de uma formulação inovadora de hidrogel à base de goma guar, incorporada com o probiótico *Lactiplantibacillus plantarum* M2. Essa análise buscou fornecer uma base científica sólida para a aplicação segura e eficaz dessa formulação em potenciais tratamentos dérmicos, contribuindo para o desenvolvimento de produtos dermocosméticos e terapêuticos que aliem biocompatibilidade, funcionalidade e sustentabilidade.

2 METODOLOGIA

2.1 ORIGEM E MANUTENÇÃO DAS CEPAS MICROBIANAS

Os microrganismos probióticos utilizados neste estudo, *Lactiplantibacillus plantarum* M2, são mantidos sob refrigeração a 80 °C, oriundos da Coleção Microbiana da Universidade CEUMA.

2.2 FORMULAÇÃO DE HIDROGÉIS CONTENDO *Lactiplantibacillus plantarum* M2

L. plantarum M2, foram escolhidos previamente, pois já haviam sido avaliados, em estudos clínicos anteriores, e constatadas as melhores concentrações desses bioativos associados a melhor concentração de hidrogel, a partir da formulação polissacarídica de Goma Guar da empresa Dinâmica Química® (Sodré *et al*., 2023; Sousa *et al*., 2023). Todos os componentes da formulação foram pesados numa balança analítica de precisão. Os materiais foram esterilizados a 121 °C por 15 minutos. O gel foi preparado com uma concentração de 1,54% de goma guar. Foi utilizada água destilada esterilizada e a solução foi homogeneizada durante 12 horas com um agitador magnético. Após 12 horas de agitação, a biomassa não liofilizada de *L. plantarum* M2 foi adicionada ao gel para obter uma concentração de 10%. A formulação foi agitada durante mais 1 hora.

2.3 ANIMAIS

2.3.1 Condições éticas

Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA da Universidade CEUMA - UNICEUMA, Protocolo 003/2023 de 20/12/2023. Após esta aprovação, foi possível ter acesso às instalações do biotério e aos camundongos da espécie *Mus musculus*, da linhagem Swiss, de

6 a 8 semanas, machos e fêmeas, do biotério dessa universidade, onde foram mantidos e monitorados durante o experimento em ambiente com temperatura, umidade e luminosidade controladas. Os animais foram alimentados com ração específica para roedores e água *ad libitum*.

2.3.2 Avaliação da toxicidade da formulação

Para os testes de avaliação da toxicidade dérmica aguda, camundongos Swiss, entre machos e fêmeas, foram divididos aleatoriamente em dois grupos cada grupo contendo 5 animais (n = 05), aos quais foi raspada uma área de 2 cm^2 da região dorsal (na linha média cervical) 24 horas antes do procedimento experimental. Após esse período, 1 g da formulação com bactérias lácticas foi aplicado topicamente na área depilada no grupo de tratamento, e o grupo controle foi tratado apenas com o hidrogel à base de goma guar. Após a aplicação, os animais foram observados atentamente durante 14 dias, conforme Park *et al*. (2010). No 15º dia, os animais foram submetidos à eutanásia, por anestésicos injetáveis, cetamina e xilazina. A área da pele onde ocorreu as aplicações foi coletada de cada animal, para posterior processamento e análises histopatológicas (Oecd, 2001; Lulekal *et al*., 2019).

2.3.3 Toxicidade dérmica por dose repetida

Camundongos Swiss foram divididos em três grupos, cada grupo contendo 5 animais (n = 05), entre machos e fêmeas. Cada animal teve uma área de 2 cm^2 de sua região dorsal raspada (na linha média cervical) 24 horas antes do procedimento experimental (Oecd, 2008). Após este período, 1 g/dia da formulação com bactérias lácticas foi aplicada topicamente na área depilada no grupo de tratamento durante 28 dias, e os grupos de controle foram tratados com o hidrogel de goma guar; ou 1 mL de solução salina (NaCl a 0,9%). Os animais foram observados diariamente para registar possíveis alterações cutâneas, fisiológicas e/ou comportamentais, ou morte. O peso corporal de todos os animais foi determinado previamente, antes do início do tratamento

e semanalmente até o final dos testes. No final da experiência, os animais foram eutanasiados por anestésicos injetáveis, cetamina e xilazina, e o sangue foi colhido por punção cardíaca para análise dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. A área da pele onde ocorreu as aplicações foi coletada de cada animal, para posterior processamento e análises histopatológicas (Lulekal *et al*, 2019).

2.3.4 Análise estatística

Os resultados foram expressos como a média ± erro padrão da média. A avaliação estatística dos resultados foi efetuada através da análise de variância - ANOVA, utilizada para comparar as médias entre os grupos, seguida do teste de Kruskal - Wallis, para avaliar o tipo de distribuição das amostras. E foi adotado um nível de significância de 0,05.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi possível avaliar a toxicidade da formulação de hidrogel desenvolvida a base de goma guar isolada e associada ao *Lanctiplantibacillus plantarum* M2, seguindo a tabela de pontuação apresentada na metodologia de Park *et al*. (2010), que revelou um resultado geral, de ausência de edema e de eritema, na avaliação da pele dos dois grupos de camundongos Swiss avaliados nesta pesquisa (Tabela 1).

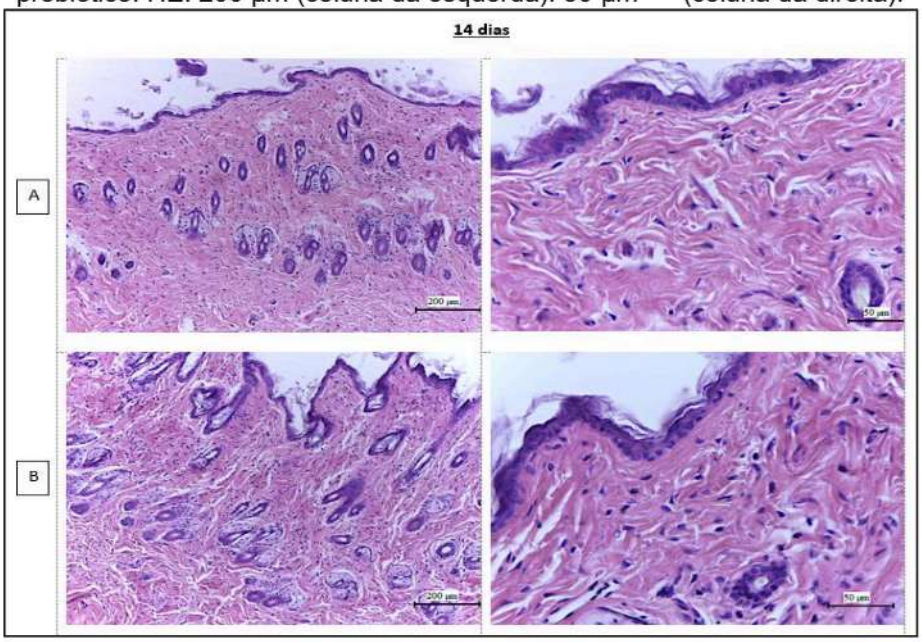
Conforme discutido por Gowda *et al*. (2024), determinados probióticos demonstram efeitos protetores na pele, reduzindo o edema e o eritema, além de apresentarem potencial para promover um ambiente anti-inflamatório. No entanto, ensaios clínicos adicionais são indispensáveis para uma avaliação mais aprofundada da estabilidade e funcionalidade dessas formulações, bem como para orientar de forma mais precisa a indicação segura de tratamentos dermatológicos baseados nesses bioativos. Os resultados obtidos na presente pesquisa, apresentados na Tabela 1, corroboram o potencial promissor do uso de formulações probióticas no contexto dermatológico.

Tabela 1. Avaliação diária da toxicidade da formulação, de possíveis reações cutâneas, nos camundongos Swiss tratados com o gel de goma guar e nos tratados com o gel + *L. plantarum* M2, durante 14 dias.

Pontuação de reações cutâneas	Pontuação
Camundongos tratados com GEL	0
Camundongos tratados com GEL + Probiótico	0

Legenda: 0: Sem eritema ou sem edema; 1: Eritema ou edema quase imperceptível; 2: Eritema bem definido ou edema leve; 3: Eritema moderado a grave ou edema moderado; 4: Eritema ou edema intenso.
Fonte: Dados da pesquisa (2024)

Figura 1. Análise histológica de toxicidade cutânea (epiderme e derme) em camundongos Swiss, durante 14 dias.
Legenda: A: Grupo A, animais tratados com gel base. B: Grupo B, animais tratados com gel + probiótico. HE. 200 µm (coluna da esquerda). 50 µm (coluna da direita).



Fonte: Dados da pesquisa (2024)

Foram realizadas análises histopatológicas da epiderme e da derme, com resultado de ausência de toxicidade cutânea em todos os animais/lâminas analisadas; nenhuma alteração histológica significativa, com a epiderme e a derme com características histológicas nos padrões normais, conforme mostrado na Figura 1.

A relevância de análises histológicas, como as da pele, sendo um órgão totalmente acessível e manipulável durante experimentos é enaltecida nos

estudos de Moroki. (2023), que constata na epiderme, na derme e demais estruturas associadas às características histológicas fundamentais para avaliação toxicológica. Diferenças regionais e entre espécies, como na espessura do estrato córneo, influenciam a absorção dérmica de compostos. Assim, compreender sua estrutura, funções e possíveis artefatos é essencial para análises toxicológicas em aplicações tópicas e sistêmicas, especialmente em estudos com ratos e camundongos, amplamente utilizados nessa área, reiteram Weatherly *et al*. (2024).

Da mesma forma, Rozas *et al*. (2021) apontaram que a aplicação de probióticos pode influenciar a microbiota da pele, contribuindo para a redução das respostas inflamatórias e do edema nas áreas tratadas. Essas descobertas reforçam o potencial dos probióticos como uma alternativa segura e eficaz em formulações dermatológicas destinadas a proteger e manter a integridade da pele. Cenário que pode ser constatado também nesta atual pesquisa, com o score " 0 ", tanto para edema quanto para eritema nas avaliações submetidas aos camundongos adultos da raça Swiss, entre machos e fêmeas, registrado na Tabela 2.

Tabela 2. Avaliação diária da toxicidade dérmica por dose repetida, de possíveis reações cutâneas, nos camundongos Swiss dos três grupos tratados: grupo salina (NaCl 0,9%); grupo gel base (goma guar); e o grupo gel + prob (goma guar + *L. plantarum* M2), durante 28 dias.

Pontuação de reações cutâneas	Pontuação
Grupo Salina	0
Grupo Gel base	0
Grupo GEL + Prob	0

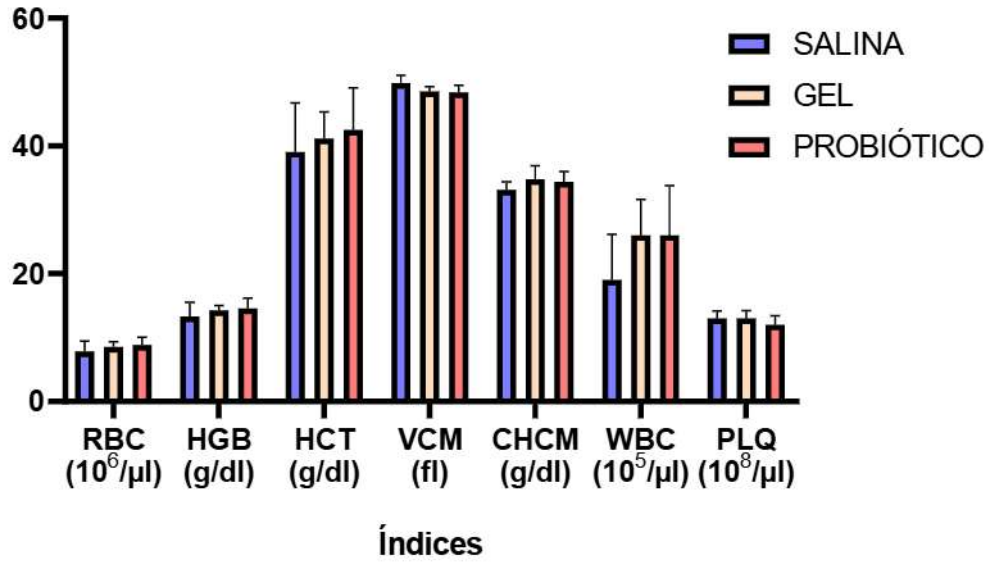
Fonte: Dados da pesquisa (2024)

0: Sem eritema ou sem edema;
1: Eritema ou edema quase imperceptível;
2: Eritema bem definido ou edema leve;
3: Eritema moderado a grave ou edema moderado; 4: Eritema ou edema intenso.

Os resultados das avaliações hematológicas e bioquímicas mantiveram-se nos valores das médias de referências dos padrões considerados de normalidade, para essa espécie, raça, sexo e faixa etária. As médias observadas dos índices hematimétricos foram: RBC (8,8±1,2x10^6/µl), HGB (14,5±1,6g/dl), HCT (42,5±6,5g/dl), VCM (48,3±1,0fl), CHCM (34,4±1,5g/dl),

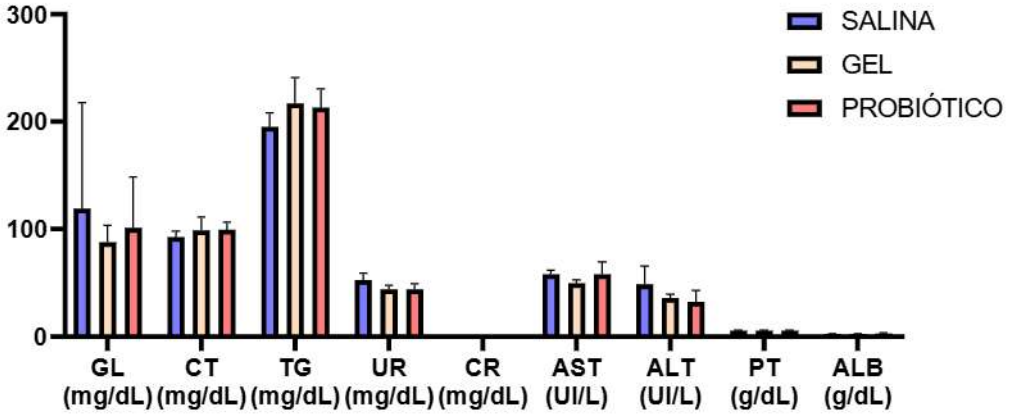
WBC (26±7,7 × 10^3/µl) e PLQ (12±1,4 × 10^6/µl), representados na Figura 2 e as médias dos parâmetros bioquímicos foram: GL (101±47,6 mg/dl), CT (99,3±7,2 mg/dl), TG (213±17,5 mg/dl), UR (44 + 5 mg/dl), CR (0,4±0,1 mg/dl), AST (58±11,5 UI/L), ALT (32,3±10,5 UI/L), PT (5,4±0,5g/dl) e ALB (2,9±0,5g/dl), representados na Figura 3. Ocorrências não discordantes são referenciadas, na maioria dos achados, frequentemente, relatadas em estudos atuais e correlacionados (Barbosa *et al*., 2017; Patel *et al*., 2023).

Figura 2. Avaliação dos parâmetros hematimétricos em camundongos adultos Swiss, machos e fêmeas, dos três grupos tratados grupo Salina (NaCl 0,9%); grupo Gel (goma guar); e o grupo Probiótico (goma guar + *Lactiplantibacillus plantarum* M2), da avaliação da toxicidade dérmica por dose repetida, durante 28 dias.



Todos os resultados das análises foram obtidos de um analisador automatizado por citometria de fluxo a laser, com microscopia complementar. Legenda: RBC: Número de hemácias; HGB: Hemoglobina; HCT: Hematócrito; VCM: Volume corpuscular médio; CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: Índice de anisocitose; WBC: Número de leucócitos; PLQ: Número de plaquetas; VR: Valores de referência. Obtidos de Quesenberg KE, Carpenter JW (eds) Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Sugery.4nd ed. St. Louis: Saunders, 2020, pp. 243 and 290.
Fonte: Dados da pesquisa (2024)

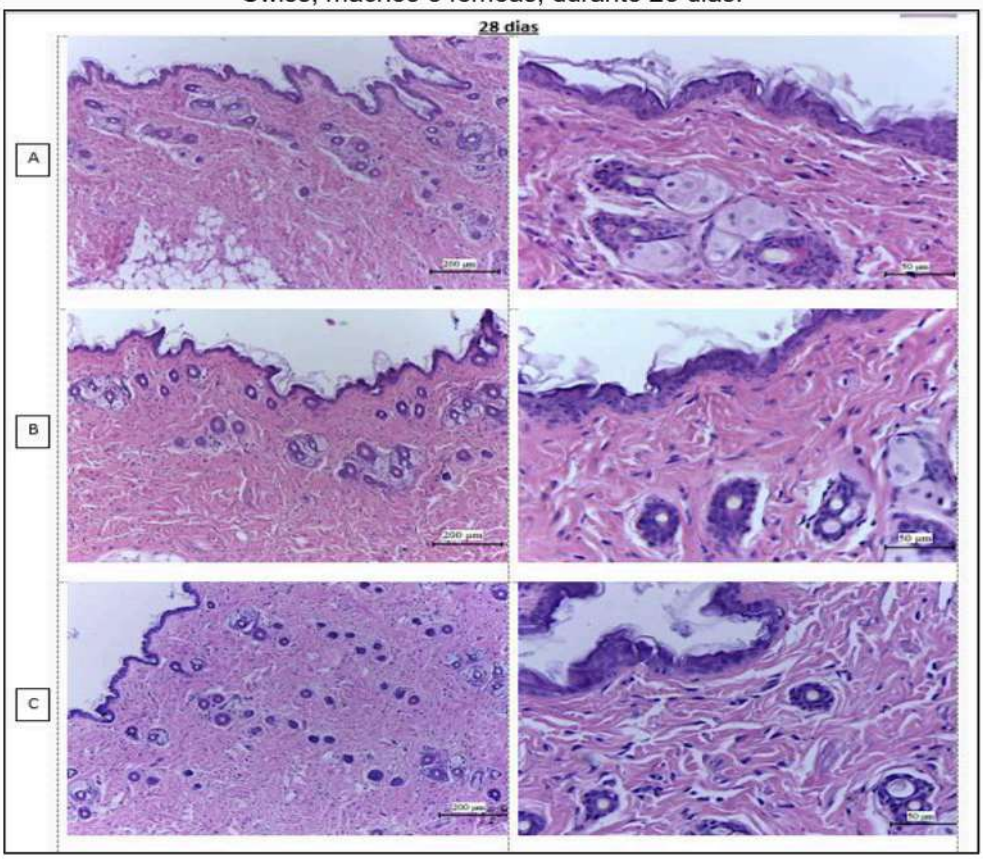
Figura 3. Avaliação dos parâmetros bioquímicos em camundongos adultos Swiss, machos e fêmeas, dos três grupos tratados grupo Salina (NaCl 0,9%); grupo Gel (goma guar); e o grupo Probiótico (goma guar + *Lactiplantibacillus plantarum* M2), da avaliação da toxicidade dérmica por dose repetida, durante 28 dias.



Todos os resultados das análises foram obtidos de um analisador bioquímico automatizado por espectrofotometria (colorimétrico e enzimático). Legenda: GL: Glicemia; CT: Colesterol; Triglicérides; UR: Uréia; CR: Creatinina; AST: Transaminase oxalacética; TGP: Transaminase pirúvica; PT: Proteínas totais; ALB: Albumina; VR: Valores de referência. Obtidos de Quesenberg KE, Carpenter JW (eds) Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Sugery.4nd ed. St. Louis: Saunders, 2020, pp. 243 and 290.
Fonte: Dados da pesquisa (2024)

A avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos é importante para estabelecer o estado fisiológico dos animais de laboratório. Eles são usados como biomarcadores do estado nutricional de um rato ou camundongo e ainda no diagnóstico de infecções e doenças, bem como de lesões em órgãos. De forma geral, os resultados dos valores hematológicos e bioquímicos, frequentemente, apresentam-se nas faixas de referência normais para esses espécimes, conforme descrito por Kinyi *et al*. 2023. Em contrapartida, inúmeros pesquisadores destacam a dificuldade de padronizações formais para esses marcadores hematológicos e bioquímicos e a busca em estabelecer valores de referência para esses parâmetros a serem direcionados a diferentes linhagens e/ou populações de camundongos (Patel *et al*., 2024).

Figura 4. Análise histológica de toxicidade cutânea (epiderme e derme) em camundongos Swiss, machos e fêmeas, durante 28 dias.



Legenda: A: Grupo A, animais tratados com gel base. B: Grupo B, animais tratados com gel + probiótico. C: Grupo C, animais tratados com salina. HE. 200 µm (coluna da esquerda). 50 µm (coluna da direita).
Fonte: Dados da pesquisa (2024)

Não foram observadas, em todos os animais/lâminas analisadas, nenhuma alteração histológica significativa, estando a epiderme e derme com características histológicas nos padrões de normalidade. Detalhadamente, não foi observada presença de debris celulares; ausência de alterações celulares na epiderme, estando a mesma com estratificação e queratinócitos característicos; ausência de alterações circulatórias e inflamatórias na derme, estando a mesma com celularidade padrão, distribuição uniforme dos feixes de fibras colágenas e presença dos anexos cutâneos, folículos pilosos e glândulas sebáceas, conforme apresentado na Figura 4.

As análises histológicas, especialmente da pele, são fundamentais em estudos toxicológicos, particularmente, com o suporte de animais de laboratório, ratos e camundongos, amplamente utilizados nessa área, como já destacado por

Weatherly *et al*. (2024). E conseguir realizar as análises das estruturas estratificadas da pele desses espécimes e verificar as suas características histológicas associadas, representa um ganho imensurável ao êxito da avaliação toxicológica de possíveis novas formulações dermatológicas, conforme ressaltado por Moroki (2023) e somado aos estimulantes resultados apresentados na atual pesquisa.

4 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que a formulação desenvolvida hidrogel de Goma Guar com o probiótico *Lactiplantibacillus plantarum* M2 não registrou alterações dérmicas, como eritema e edema, nos ensaios clínicos in vivo com camundongos Swiss, nenhuma reação positiva foi observada nos testes de irritabilidade dérmica e toxicidade, demonstrando, em suma, a possível segurança da formulação probiótica testada. Além disso, não ocorreram alterações nos parâmetros hematológicos, bioquímicos e histopatológicos analisados, reforçando assim a possível proposta de adaptação e continuidade dos estudos deste promissor bioproduto tópico.

Outrossim, esses resultados responderam à questão central da pesquisa, ao demonstrar a segurança dérmica da associação testada. Essa descoberta não apenas reforça o potencial da formulação para aplicações em tratamentos dermatológicos, como também destaca sua possível relevância para a sociedade ao atender à crescente demanda por produtos biocompatíveis, sustentáveis e com propriedades terapêuticas.

No âmbito acadêmico, o trabalho contribui para o avanço do conhecimento sobre a integração de biopolímeros naturais e probióticos em matrizes farmacêuticas, abrindo novas perspectivas para pesquisas no campo da biotecnologia aplicada à saúde. Contudo, reconhece-se que o estudo apresenta limitações, como a ausência de ensaios clínicos em larga escala e a avaliação de efeitos a longo prazo. Recomenda-se, portanto, que futuras investigações explorem esses aspectos, bem como ampliem a caracterização funcional e a eficácia terapêutica da formulação em diferentes condições clínicas.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos a Universidade CEUMA - UNICEUMA, pela disponibilização de sua estrutura física e funcional e de forma mais específica ao Biotério e ao Laboratório de Patogenicidade Microbiana - LAPMIC, pertencentes a essa instituição de ensino, pela contribuição relevante para o desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

ALTUNTAS, E.G., CELIK, A.A., SEVIM, B., TOK, K.C., GUMUSTAS, M., MERGEN, H., JUNEJA, V.K. A Novel Bioprotective Strain of Lactiplantibacillus plantarum F2 Physiological, Genetical, and Antimicrobial Characterization. **Foodborne Pathog Dis**. 2024. Sep 11. doi: 10.1089/fpd.2024.0005. Epub ahead of print. PMID: 39258750.

ASHRAF, R.; SHAH, N. P. Immune System Stimulation by Probiotic Microorganisms. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 54, n. 7, p. 938–956, 5 jan. 2014.

BARBOSA, B. S., PRAXEDES, E. A., LIMA, M. A., PIMENTEL, M. M. L., SANTOS, F. A., BRITO, P. D., LELIS, I. C. N. G., MACEDO, M. F., Bezerra, M. B. Haematological and Biochemical Profile of Balb-c Mice. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 45, n. 1, p. 5, 2017. Disponível em: https: // doi. org /10.22456/16799216.80473.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Macrotema de alimentos: Alteração taxonômica de espécies do gênero Lactobacillus: perguntas & respostas**. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2021.12 p.

FIDANZA, M.; PANIGRAHI, P.; KOLLMANN, T. R. Lactiplantibacillus plantarum–nomad and ideal probiotic. **Frontiers in microbiology**, v. 12, p. 712236, 2021. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/ microbiology/ articles/ 10.3389/fmicb.2021.712236

FRANÇA, K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. **Dermatology and Therapy (Heidelberg)**, v. 11, n. 1, p. 71-77, fev. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13555-020-00476-7.

GHIORGHITA, C., PLATON, I., LAZAR, M.M., DINU, M.V., APROTOSOAIE, A.C. Trends in polysaccharide-based hydrogels and their role in enhancing the bioavailability and bioactivity of phytocompounds. **Carbohydrate polymers**, 334, 122033. 2024.

GOWDA V., SARKAR R., VERMA D., DAS A. Probiotics in Dermatology: An Evidence based Approach. **Indian Dermatol Online J**. 2024 May 24;15(4):571-583. doi: 10.4103/idoj.idoj_614_23. PMID: 39050079; PMCID: PMC11265726.

HABEEBUDDIN M., KARNATI R.K., SHIROORKAR P.N., NAGARAJA S., ASDAQ S.M.B., KHALID A. M., FATTEPUR S. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. **Pharmaceutics**. 2022 Mar 3;14(3):557. doi: 10.3390/pharmaceutics 14030557. PMID: 35335933; PMCID: PMC8955881.

INFUSINO F., MARAZZATO M., MANCONE M., FEDELE F., MASTROIANNI C.M., SEVERINO P., CECCARELLI G., SANTINELLI L., CAVARRETTA E., MARULLO A.G.M., MIRALDI F., CARNEVALE R., NOCELLA C., BIONDI-

ZOCCAI G., PAGNINI C., SCHIAVON S., PUGLIESE F., FRATI G., D'ETTORRE G. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. **Nutrients**. v. 12, n. 6, p. 1718, 8 jun. 2020.

JI, J.; YANG, H. Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 1136, 8 fev. 2020.

KHAN, M.U., ASLAM, M.A., ABDULLAH, M.F., AL-ARJAN, W.S., STOJANOVIC, G.M., HASAN, A. Hydrogels: Classifications, fundamental properties, applications, and scopes in recent advances in tissue engineering and regenerative medicine – A comprehensive review. **Arabian Journal of Chemistry**. V. 17, p. 10, 2024. Disponível em: https://doi.org/ 10.1016/ j. arabjc. 2024.105968.

KNACKSTEDT, R.; KNACKSTEDT, T.; GATHERWRIGHT, J. 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, jan. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/exd.14032.

KINYI, H. W., KATO, C. D., TUSUBIRA, D., KIWANUKA, G. N. (2023). Comparison of the Nutritional Status of Swiss Albino Mice Fed on Either a Purified or Cereal-Based Diet for 15 weeks. **Biochemistry Research International**. p. 1-9, 2023. Disponível em https://doi.org/10.1155/2023/ 9121174

LULEKAL, E., TESFAYE, S., GEBRECHRISTOS. S., DIRES, K., ZENEBE, T., ZEGEYE, N., FELEKE, G., KASSAHUN, A., SHIFERAW, Y., MEKONNEN, A. Phytochemical analysis and evaluation of skin irritation, acute and sub-acute toxicity of Cymbopogon citratus essential oil in mice and rabbits. **Toxicol Rep**. Nov 4;6:1289-1294, 2019. Disponível em https://doi:10.1016 /j.toxrep .2019.11. 002.

MCLEAN P., MARSHALL J., GARCÍA-BILBAO A., BEAL D., KATSUMITI A., CARRIÈRE M., BOYLES M.S.P. A comparison of dermal toxicity models; assessing suitability for safe(r)-by-design decision-making and for screening nanomaterial hazards. **Toxicol In Vitro**. 2024 May; 97:105792. doi: 10.1016/ j.tiv.2024.105792. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38364873.

MOROKI T. Morphological characteristics and notes of the skin in preclinical toxicity assessment. **J Toxicol Pathol**. 36(2):85-94, 2023. Disponível em https://doi:10.1293/tox.2022-0103

OECD. **OECD Annual Report 2001**, OECD Publishing, Paris, 2001. Disponível em https://doi.org/10.1787/annrep-2001-en.

OECD. **OECD Annual Report 2008**, OECD Publishing, Paris, 2008. Disponível em https://doi.org/10.1787/annrep-2008-en.

PARK, Y.H., KIM, J.N., JEONG, S.H., CHOI, J. E., LEE, S. H., CHOI, B. H., LEE, J. P., SOHN, K. H., PARK, K. L., KIM, M. K., SON, S. W. Assessment of dermal toxicity of nanosilica using cultured keratinocytes, a human skin equivalent model and an in vivo model. **Toxicology**. 267(1-3), 178-181. 2010. Disponível em https//doi.org/10.1016/j.tox.2009.10.011.

PATEL, N.; SHRIVASTAVA, R.; SHRIVASTAVA, V. Thymoquinone Attenuates Hematological and Biochemical Alterations Induced by Potassium Bromate Toxicity in Female Albino Mice, Mus musculus, **Biological Forum – An International Journal**. 15(4): 710-716, 2023.

PATEL, S., PATEL, S., KOTADIYA, A., PATEL, S., SHRIMALI, B., JOSHI, N., PATEL, T., TRIVEDI, H., PATEL, J., JOHARAPURKAR, A., JAIN, M. Age-related changes in hematological and biochemical profiles of Wistar rats. **Laboratory Animal Research**, 40(1), 7. 2024. Disponível em https:// doi.org/ 10.1186/s42826-024-00194-7.

PUSHPAMALAR J., MEGANATHAN, P., TAN, H.L., DAHLAN, N.A., OOI, L.T., NEEROOA, B.N.H.M., ESSA, R.Z., SHAMELI, K., TEOW, S.Y. Development of a Polysaccharide-Based Hydrogel Drug Delivery System (DDS): An Update. **Gels**. 27;7(4):153, 2021. Disponível em https://doi: 10.3390/gels7040153.

QI, L., ZHANG, C., WANG, B., YIN, J., YAN, S. Progress in Hydrogels for Skin Wound Repair. **Macromolecular bioscience**. 22(7): e2100475. 2022. Disponível em https://doi:10.1002/mabi.202100475.

ROCCHETTI, M. T.; RUSSO, P.; CAPOZZI, V.; DRIDER, D.; SPANO, G.; FIOCCO, D. Bioprospecting antimicrobials from Lactiplantibacillus plantarum: Key factors underlying its probiotic action. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 21, p. 12076, 2021.

ROZAS, M.; HART, R. A.; FABREGA, M. J., ZORGANI, A., GUELL, M., PAETZOLD, B., BRILLET, F. From Dysbiosis to Healthy Skin: Major Contributions of Cutibacterium acnes to Skin Homeostasis. **Microorganisms**, v. 9, n. 3, p. 628, 2021. Disponível em: https:// doi.org/10.3390/ microorganisms 9030628.

SADIE-VAN G. H., KOTZÉ-HÖRSTMANN, L. Rat models of diet-induced obesity and metabolic dysregulation: Current trends, shortcomings and considerations for future research. **Obesity research & clinical**. 17(6), 449–457. 2023. Disponível em https:// doi. org/ 10.1016 /j.orcp.

SHENOY, A.; GOTTLIEB, A. Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. **Dermatologic Therapy**, 32(4):e12970. 2019. Disponível em https:// doi: 10.1111/dth.12970.

SODRE, M.T.C., FERRAZ, F.A., ALENCAR, A.K.V., SILVA, K.F., SILVA, D.H.D.S., SILVA, L.D.S., ARAÚJO CARNEIRO, J.S.D.S., MONTEIRO, C.A.,

SILVA, L.C.N., MONTEIRO, A.S. The Potential of Lactiplantibacillus plantarum ATCC 14917 in the Development of Alginate-Based Gel Formulations with Anti-Staphylococcus aureus Properties. **Pharmaceuticals**. 7;16(8):1112, 2023. Disponível em https://doi: 10.3390/ph16081112.

SOUSA, M.A.D.S., FERREIRA, A.F., DA SILVA, C.C., SILVA, M.A., BAZAN, T.A.X.N., MONTEIRO, C.A., MONTEIRO, A.S., SOUSA, J.C.S., DA SILVA L.C.N., ZAGMIGNAN, A. Development and Characterization of Hydroxyethyl Cellulose-Based Gels Containing Lactobacilli Strains: Evaluation of Antimicrobial Effects in In Vitro and Ex Vivo Models. **Pharmaceuticals (Basel)**. v. 16, n. 3, p. 468, 2023. Disponível em https://doi: 10.3390/ph16030468.

TAHMOUZI, S., MEFTAHIZADEH, H., EYSHI, S., MAHMOUDZADEH, A., ALIZADEH, B., MOLLAKHALILI-MEYBODI, N., HATAMI, M. Application of guar (Cyamopsis tetragonoloba L.) gum in food technologies: A review of properties and mechanisms of action. **Food Sci Nutr**. 7;11(9):4869-4897, 2023. Disponível em https://doi: 10.1002/fsn3.3383.

WEATHERLY, L. M., SHANE, H. L., JACKSON, L. G., LUKOMSKA, E., BAUR, R., COOPER, M. P., ANDERSON, S. E. Systemic and immunotoxicity induced by topical application of perfluoroheptane sulfonic acid (PFHpS) or perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) in murine model. **Journal of Immunotoxicology**. 21(1), 2371868, 2024. Disponível em https://doi.org/10.1080/1547691X.2024.2371868.

ZHENG, J., WITTOUCK, S., SALVETTI, E., FRANZ, C. M. A. P., HARRIS, H. M. B., MATTARELLI, P., O'TOOLE, P. W., POT, B., VANDAMME, P., WALTER, J., WATANABE, K., WUYTS, S., FELIS, G. E., GÄNZLE, M. G., LEBEER, S. A taxonomic note on the genus Lactobacillus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 4, p. 2782–2858, 1 abr. 2020.

4 **DISCUSSÃO INTEGRADORA**

A pele é essencial para a homeostase e proteção contra agentes externos, sendo foco crescente da pesquisa dermatológica. Estudos recentes destacam o potencial terapêutico dos probióticos na modulação da microbiota cutânea, resposta imunológica e fortalecimento da barreira da pele, beneficiando condições como acne, dermatite e psoríase (SEN, 2023). ROUSSEAU et al. (2023) registraram o interesse ampliado na área, especialmente após a pandemia de COVID-19, com um expressivo impulso das colaborações internacionais e a aplicação desses bioativos em cicatrização de feridas e doenças inflamatórias. SODRÉ et al. (2023) reforçaram os achados da eficácia de formulações probióticas tópicas na saúde da pele e na regulação da inflamação, incentivando novas abordagens terapêuticas baseadas em biotecnologia.

O microorganismo do gênero *Lactiplantibacillus* utilizado, no atual estudo, possui registros de atividade antimicrobiana frente a determinados patógenos, pois apresenta a capacidade de produzir metabólitos secundários em meios de cultura sólidos, o que pode estar relacionada aos peptídeos ou proteínas bacterianas, bacteriocinas, geradas e que são responsáveis por uma ação inibitória a determinadas estirpes microbianas, cenário evidenciado, por exemplo, nos estudos de MACHADO e LOBO (2023). De forma complementar, LAYUS et al. (2020) já ressaltavam que podem ocorrer diferenças nas ações antimicrobianas dessa espécie de lactobacilos, possivelmente, em virtude de uma menor produção de determinados metabólitos por *L. plantarum*, bem como inerentes variações das condições de cultivo e meios utilizados.

Além disso, a associação direta com determinados tipos de géis, como o hidrogel, fornece suporte e potencialização da atividade antimicrobiana por meio de efeitos citotóxicos e imunológicos, que complementam a ação direta do probiótico utilizado. Tais constatações são facilmente evidenciadas nos estudos de MACEDO et al. (2022). Resultados que envolvem a combinação entre *Lactiplantibacillus* e determinados géis destacam uma metodologia promissora para redução da carga bacteriana em diferentes patógenos, podendo assim ampliar seu espectro de ação. BARAL et al. (2021) já haviam incorporado essa estratégia terapêutica de aplicação de probióticos aliadas a certas tecnologias de formulação farmacêutica. E estudos mais recentes, continuam a enaltecem essa temática (ALTUNTAS, 2024).

Em estudos experimentais dermatológicos, in vivo com ratos e camundongos, HANKENSON et al. (2018) já enfatizavam que a termorregulação dos roedores deve ser considerada para garantir seu bem-estar e a precisão dos experimentos, evitando impactos no

metabolismo desses animais, e assegurando a validade dos estudos toxicológicos e a reprodutibilidade dos resultados. Além disso, SADIE-VAN e KOTZÉ-HÖRSTMANN (2023) indicaram que o controle do peso corporal é um parâmetro essencial na avaliação toxicológica, pois seu desequilíbrio pode indicar efeitos tóxicos precoces, enquanto sua estabilidade sugere baixa toxicidade e segurança dos modelos experimentais utilizados.

Já MORARI et al. (2022) ressaltaram que, mesmo entre camundongos suíços do mesmo gênero e faixa etária, podem ocorrer variações fisiológicas significativas, como diferenças no peso corporal e na ingestão alimentar, impactando os resultados experimentais. KINYI et al. (2023) confirmaram que o peso corporal é um indicador do bem-estar animal, e o ganho progressivo de peso observado no estudo atual sugere que os animais mantiveram uma ingestão adequada de alimento e água, refletindo condições favoráveis ao longo do experimento.

Estudos em camundongos indicam que os probióticos tópicos modulam a resposta imune, reduzindo mediadores inflamatórios e sinais de irritação, como eritema e edema (BRANDI et al., 2020). Todavia, FRANÇA et al. (2021) descreveram que essas alterações envolvem citocinas e prostaglandinas, que podem intensificar efeitos tóxicos dérmicos em exposições prolongadas. E já GOWDA et al. (2024) destacam que embora certos probióticos exerçam efeitos protetores na pele e favorecerem um ambiente anti-inflamatório, são necessários ensaios clínicos adicionais para avaliar com maior precisão a estabilidade e a funcionalidade dessas formulações, permitindo uma recomendação segura para tratamentos dermatológicos baseados nesses bioativos.

Entre os testes a serem realizados, a importância das análises histológicas da pele, um órgão acessível e manipulável em experimentos, é enfatizada por MOROKI (2023), que destaca a relevância da epiderme, derme e outras estruturas na avaliação toxicológica. Fatores como a espessura do estrato córneo variam entre regiões e espécies, influenciando a absorção dérmica de compostos. Dessa forma, compreender a estrutura e função da pele, bem como possíveis artefatos, é essencial para análises toxicológicas em aplicações tópicas e sistêmicas. WEATHERLY et al. (2024) reforçam essa perspectiva, salientando que ratos e camundongos, amplamente utilizados nesses estudos, são modelos valiosos para a investigação dos efeitos de substâncias na pele.

De forma complementar, a avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos é essencial para estabelecer o estado fisiológico de animais de laboratório, pois esses marcadores são utilizados para monitorar o estado nutricional de ratos e camundongos, além de auxiliarem no diagnóstico de infecções, doenças e danos a órgãos. Em geral, os valores desses parâmetros

costumam se encontrar dentro das faixas de referência normais para essas espécies, conforme descrito por KINYI et al. (2023). No entanto, diversos estudos apontam para a dificuldade de padronizar esses marcadores de maneira formal. A busca por estabelecer valores de referência para esses parâmetros em diferentes linhagens e/ou populações de camundongos segue sendo um desafio, como observado por PATEL et al. (2024).

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que *Lactiplantibacillus plantarum* M2 incorporado ao gel de goma guar manteve sua viabilidade e atividade antimicrobiana, incluindo a capacidade de erradicar biofilmes, em modelo ex vivo com pele suína. A formulação também demonstrou estabilidade por mais de 30 dias de armazenamento. Os resultados também não demonstraram alterações dérmicas, como eritema e edema, e não foram observadas reações positivas nos testes de irritabilidade dérmica e toxicidade, além da avaliação promissora da atividade anti-inflamatória da associação do gel de goma guar com as espécies de lactobacillus utilizadas, demonstrando, em suma, a possível segurança e eficácia da formulação probiótica testada. reforçando assim a roposta de adaptação e continuidade dos estudos deste bioproduto tópico.

REFERÊNCIAS

ANQI, L.; JULIEN, N.; SIMONA, M. Unlocking the Potential of Hybrid Nanocomposite Hydrogels: Design, Mechanical Properties and Biomedical Performances. **Adv. Funct. Mater**. 2025, 35, 2409670.

AWAN, S.; FATIMA, Z.; KAMRAN, S.; KHAN, A.; FATIMA, T.; IMRAN, S.; SHABBIR, M.; NADEEM, S. GUAR GUM IN THERAPEUTICS: A SUCCINCT EXPLORATION . **Bulletin of Biological and Allied Sciences Research**, [S. l.], v. 2024, n. 1, p. 60, 2024. DOI: 10.54112/bbasr.v2024i1.60. Disponível em: https://bbasr.org/ index.php/home/article/view/60. Acesso em: 1 feb. 2025.

BEASLEY, R. et al. Os efeitos de Lactobacillus plantarum em lesões de pele em pacientes com dermatite atópica: Um ensaio clínico randomizado e controlado. **Farmacologia e Fisiologia da Pele** , v. 36, n. 1, p. 37-48, 2023.

BOWEN, D. J. et al. Topical corticosteroids in the management of inflammatory skin disorders. **Dermatologic Therapy**, v. 36, n. 1, e15564, 2023.

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**. 2020 Jul 11;8(7):1026. doi: 10.3390/microorganisms 8071026. PMID: 32664536; PMCID: PMC7409218.

CHELU, M. Hydrogels with Essential Oils: Recent Advances in Designs and Applications. **Gels.** 2024. Sep 30;10(10):636. doi: 10.3390/gels10100636. PMID: 39451288; PMCID: PMC11508064.

CHOUDHARY, A.; SHARMA, A.; SINGH, A.; HAN, S.S.; SOOD, A. “Strategy and Advancement in Hybrid Hydrogel and Their Applications: Recent Progress and Trends.” **Advanced Engineering Materials** (2024): n. pag.

COTTER, P.D. et al. Bacteriocinas: uma nova geração de peptídeos antimicrobianos para alimentos e saúde. **Nature Reviews Microbiology**, 19(2), 111-125.2021.

DAHAL, S. et al. Adipose tissue and its role in skin health. **Journal of Dermatological Science**, v. 106, n. 1, p. 22-30, 2024.

DANIELS, M. et al. Probiotics in dermatology: implications for infection control. **Journal of Clinical Dermatology**, v. 45, n. 3, p. 167-175, 2024.

D'COSTA, S. et al. Efeitos da suplementação de Lactobacillus rhamnosus em pacientes com dermatite atópica: Um ensaio clínico randomizado. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 33, n. 4, p. 1234-1240, 2022.

FALHOLT, E. H.; BRUNTSE, A. B; VEDEL, C.; KJAERULFF, S. Topical *Lactiplantibacillus plantarum* LB244R® ointment alleviates skin aging: an exploratory trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, 2023, p. 1911-1918.

FARAHANI, M. et al. The role of probiotics in health promotion: a review of current evidence. **Nutrients**, v. 15, n. 4, p. 919, 2023.

FERRIS, A. et al. Safety and tolerability of probiotic-containing topical formulations: a clinical review. **Dermatology Research and Practice**, v. 2024, p. 12-20, 2024.

FERREIRA, T.; ALMEIDA, R.; SANTOS, J. Antimicrobial properties of probiotics: implications for skin infections. **Journal of Applied Microbiology**, v. 134, n. 4, p. 839-850, 2023.

FITHIAN, E.; THIVALAPILL, N.; KOSNER, J.; NECHELES, J.; BILAVER, L. Natural topical treatment contributes to a reduction of dry scalp symptoms in children. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 16, 2023, p. 2757-2762. DOI: 10.2147/CCID.S424077.

FURUKAWA, K. et al. Efficacy of topical probiotics in acne treatment. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 32, n. 1, p. 13-18, 2022.

GAO, Ting; WANG, Xiaoyu; LI, Yixuan; REN, Fazheng. The role of probiotics in skin health and related gut-skin axis: A review. **Nutrients**, v. 15, n. 14, p. 3123, 2023.

GARCÍA, C. et al. Probiotics as antimicrobial agents in skin infections: current perspectives. **International Journal of Dermatology**, v. 63, n. 5, p. 554-563, 2024.

GOMES, A.L; SILVESTRE, F.J. "Efeitos dos probióticos na saúde intestinal: uma revisão abrangente". **Journal of Microbial Health**, vol. 12, n. 1, 2024.

GOMEZ, M. et al. The dermal matrix: insights into structure and function. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 143, n. 4, p. 703-711, 2023.

GONZALEZ, A.; PEREZ, M.; LOPEZ, R. Probiotics in the management of skin barrier function: a systematic review. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 34, n. 2, p. 112-119, 2023.

GUT, M. Probiotics and Skin Health. **Journal of Dermatological Science**, v. 102, n. 2, p. 103-109, 2021.

GUTERMAN, M. et al. Advances in biological treatments for psoriasis: a review of the current landscape. **Journal of Dermatological Science**, v. 106, n. 2, p. 85-93, 2024.

HART, P. et al. Probiotics in dermatology: mechanisms and therapeutic potential. **Journal of Dermatological Science**, v. 106, n. 1, p. 1-10, 2023.

HOBBS, S. et al. Impetigo: a comprehensive review of current understanding and management. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 35, n. 1, p. 34-41, 2024.

JENKINS, J. et al. Fungal skin infections: diagnosis and treatment options. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 36, n. 2, p. 321-336, 2023.

JIANG, Y. et al. Bifidobacterium longum modula a função de barreira da pele e inibe o crescimento de Propionibacterium acnes. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 143, n. 5, p. 1037-1045, 2023.

JONES, H. et al. Regulatory considerations for probiotic products in dermatology. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 23, n. 2, p. 123-130, 2024.

KANE, S. et al. Complementary therapies in dermatology: efficacy and safety. **Journal of Clinical Dermatology**, v. 45, n. 1, p. 12-19, 2023.

KAPLAN, S. J. et al. Antibiotic resistance in skin infections: implications for treatment. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, v. 31, n. 5, p. 295-301, 2023.

KAZACHENKO, A.S.; AKMAN, F.; SAGAAMA, A.; ISSAOUI, N.; MALYAR, Y.N.; VASILIEVA, N.Y.; BOROVKOVA, V.S. Theoretical and experimental study of guar gum sulfation. **J Mol Model**. 2021 Jan 2;27(1):5. doi: 10.1007/s00894-020-04645-5. PMID: 33389146.

KIM, J.H. et al. Modulação probiótica da microbiota da pele: mecanismos e aplicações. **Microbioma**, 11(1), 18. 2023.

KIM, J. et al. Probiotics for the management of skin infections: mechanisms and efficacy. **Dermatologic Therapy**, v. 36, n. 2, e16450, 2023.

KIM, J. Y. et al. The role of probiotics in the management of atopic dermatitis: a systematic review. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 48, n. 2, p. 234-241, 2023.

KIM, S.Y. et al. Topical probiotics for rosacea: A pilot study. **Dermatology Research and Practice**, v. 2024, Article ID 123456, 2024.

KOREN, O. et al. Probiotics and their role in health and disease: a comprehensive overview. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 21, n. 1, p. 12-25, 2024.

KOTTNER, J. et al. Skin physiology: new insights into the function of the epidermis. **Skin Research and Technology**, v. 27, n. 5, p. 634-641, 2021.

KUMAR, M. et al. Probióticos e seus efeitos na saúde da pele: uma revisão sistemática. **Journal of Clinical Dermatology**, 44(4), 345-357.2023.

KWON, H. H. et al. Collagen and elastin: key players in skin resilience and aging. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 563-570, 2022.

KWON, H. H. et al. Epidermal barrier function and regeneration. **Frontiers in Dermatology**, v. 5, p. 28, 2023.

LEE, C. et al. Growth Factors and Skin Integrity. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 4, p. 251-259, 2023.

LEE, Y. et al. Probiotics and their effects on skin inflammation: a review. **Dermatology Clinics**, v. 42, n. 3, p. 257-266, 2024.

LEBEER, S.; OERLEMANS, E. F. M.; CLAES, I.; HENKENS, T.; DELANGHE, L.; WUYTS, S.; SPACOVA, I.; VAN DEN BROEK, M. F. L.; TUYAERTS, I.; WITTOUCK, S.; DE BOECK, I.; ALLONSIUS, C. N.; KIEKENS, F.; LAMBERT, J. Selective targeting of skin pathobionts and inflammation with topically applied lactobacilli. **Cell Reports Medicine**, v. 3, n. 2, p. 100521, 15 fev. 2022. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100521. Disponível em: PubMed; PMID: 35243421; PMCID: PMC8861818.

MALIK, R. et al. Probiotics and skin health: emerging insights and future directions. **International Journal of Dermatology**, v. 62, n. 4, p. 456-465, 2023.

MARCHESI, J.R. et al. Topical probiotics for skin health: A systematic review. **Dermatology**, v. 234, n. 2, p. 75-84, 2021.

MARCUS, A. et al. Preventing skin infections: strategies for patients with chronic conditions. **Dermatology Clinics**, v. 42, n. 2, p. 163-175, 2024.

MARTIN, J. et al. Efficacy of Bifidobacterium longum in the treatment of seborrheic dermatitis: A clinical trial. **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 5, p. 552-558, 2023.

MARTÍNEZ, A.; RIVERA, C.; TORO, M. Probiotics and their role in inflammatory skin diseases: a comprehensive review. **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 3, p. 215-224, 2022.

MARTINS, C.L. et al. "Influência dos probióticos na microbiota intestinal: implicações para

a saúde". **Frontiers in Nutrition**, vol. 8, 2023.

MARTINS, D.; FERNANDES, E. Lipid Biogenesis in Skin Health. **Journal of Lipid Research,** v. 64, n. 1, p. 112-119, 2023.

MARTINS, F. et al. Intervenções probióticas em doenças inflamatórias da pele: Perspectivas atuais e direções futuras. **International Journal of Dermatology**, v. 62, n. 3, p. 345-356, 2023.

MOLLESTAD, H. et al. O papel dos ácidos orgânicos na prevenção de infecções de pele: implicações para a terapia probiótica. **Journal of Dermatological Science**, 107(3), 203-210. 2022.

MORALES, A.; RIVERA, C.; LOPEZ, F. Stability and skin compatibility of probiotic formulations: implications for topical use. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 46, n. 3, p. 199-210, 2024.

MORGAN, J. et al. Psoriasis: insights into pathophysiology and treatment options. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 45-60, 2023.

NEAL, R. et al. Modulação imunológica sistêmica por probióticos e implicações para a saúde da pele. **Frontiers in Microbiology** , v. 14, p. 731-749, 2023.

NIKKARI, S. et al. O papel dos probióticos na redução da colonização por Staphylococcus aureus em condições dermatológicas. **Microbiologia Clínica e Infecção**. v. 28, n. 6, p. 790-796, 2022.

OLIVEIRA, R.M. et al. "Avanços recentes em aplicações de probióticos para a saúde intestinal". **Microbial Ecology in Health and Disease**, vol. 34, n. 2, 2024.

OSCHERWITZ, T. Probióticos e inflamação da pele: Insights mecanicistas. **Clinical Microbiology Reviews** , v. 34, n. 3, e00304-20, 2021.

O'SULLIVAN, G. et al. The health benefits of probiotics: a review of current research. **Journal of Nutritional Science**, v. 12, e14, 2023.

PARK, H. et al. The effects of topical probiotics on eczema. **Journal of Clinical Dermatology**, v. 29, n. 6, p. 200-205, 2023.

PEREIRA, M. et al. Clinical Applications of Probiotics: A Comprehensive Review. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 57, n. 6, p. 423-430, 2023.

PICKETT, J. et al. Emerging therapeutics for inflammatory skin disorders: a comprehensive review. **Dermatology Advances in Practice**, v. 11, n. 3, p. 154-165, 2023.

PROKSCH, E. et al. Skin barrier function: recent insights and new perspectives. **Dermatology**, v. 239, n. 2, p. 115-123, 2023.

REBOUÇAS L.M.; SOUSA, A.C.C.; SAMPAIO, C.G., SILVA, L.M.R., COSTA, P.M.S.; PESSOA, C.; BRASIL, N.V.G.P.S.; RICARDO, N.M.P.S. Microcapsules based on alginate and guar gum for co-delivery of hydrophobic antitumor bioactives. **Carbohydr Polym**. 2023 Feb 1;301(Pt A):120310. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.120310. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36436871.

REID, G. et al. Probiotics in skin care: efficacy and safety considerations. International **Journal of Cosmetic Science**, v. 45, n. 1, p. 40-48, 2023.

REID, G.; RUSSELL, R. Probiotics: Selection and Evaluation Criteria. Clinical **Microbiology Reviews**, v. 34, n. 2, p. 1-16, 2021.

RODRIGUEZ, J.; MARTINEZ, A.; PEREZ, M. Probiotics and the gut microbiota: impacts on health. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 101-115, 2022.

SESTITO, S. et al. Criteria for Probiotic Microorganisms. **Journal of Microbial Biotechnology**, v. 57, n. 4, p. 233-240, 2020.

SHARAHI, M.; BAHRAMI, S.H.; KARIMI, A. A comprehensive review on guar gum and its modified biopolymers: Their potential applications in tissue engineering. **Carbohydr. Polym.** 2025 Jan 1;347:122739. doi: 10.1016/j.carbpol.2024.122739. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39486968.

SILVA, T.P. et al. "Caracterização e benefícios dos probióticos: novas perspectivas". **International Journal of Health Sciences**, vol. 18, n. 3, 2023.

SILVA, T.; COSTA, L.; MENDES, R. The impact of probiotics on the quality of life in patients with dermatological disorders. **Dermatology and Therapy**, v. 13, n. 1, p. 76-89, 2024.

SMITH, A.; JONES, B. Impact of Probiotics on Collagen Synthesis. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 44, n. 5, p. 453-460, 2022.

SMITH, J.; CHANG, L. Microbiota da pele e seu papel em distúrbios inflamatórios da pele. **Dermatology Clinics**, v. 41, n. 2, p. 225-234, 2023.

TAHMOUZI, S.; MEFTAHIZADEH, H.; EYSHI, S.; MAHMOUDZADEH, A.; ALIZADEH, B.; MOLLAKHALILI-MEYBODI, N.; HATAMI, M. Application of guar (*Cyamopsis tetragonoloba* L.) gum in food technologies: a review of properties and mechanisms of action. **Food Science & Nutrition**, v. 11, n. 9, p. 4869-4897, 7 maio 2023. DOI: 10.1002/fsn3.3383. Disponível em: PubMed; PMID: 37701200; PMCID: PMC10494631.

THOMPSON, L. et al. Evaluating the irritability of topical probiotic products: guidelines and best practices. **Journal of Dermatological Science**, v. 107, n. 2, p. 150-158, 2023.

WANG, L.; ZHANG, Y. Probiotics and Skin Hydration. **Journal of Clinical Dermatology**, v. 39, n. 3, p. 345-352, 2022.

WANG, Y.; LI, H.; SUN, X. Pre-clinical and clinical evaluation of probiotic applications in dermatology. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 35, n. 2, p. 111-120, 2023.

WATSON, J. et al. Cellulitis: current understanding and treatment guidelines. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 24, n. 1, p. 23-34, 2023.

WOLLINA, U. et al. Atopic dermatitis: current understanding and treatment options. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, p. 897, 2022.

YAN, X. et al. Administração oral de Bifidobacterium breve alivia sintomas semelhantes aos da psoríase em camundongos. **Journal of Investigative Dermatology** , v. 142, n. 5, p. 982-993, 2022

ZHENG, J., WANG, B., & XU, K. Probióticos, prebióticos e simbióticos na promoção da saúde da pele: uma revisão. **Journal of Functional Foods**, 92, 105095. DOI: 10.1016/j.jff.2022.105095. 2022

ZOUBOULIS, C. C. et al. Sebaceous glands: their role in skin homeostasis and disease.

Journal of Dermatological Treatment, v. 34, n. 1, p. 12-19, 2023.

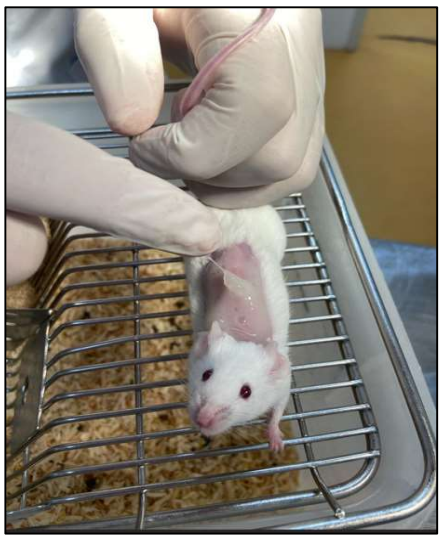
ZOU, Y. et al. Understanding the role of the skin microbiome in health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 26-40, 2022.

APÊNDICE I

Apêndice 01 – Imagens Referentes ao Artigo: DEVELOPMENT OF GUAR GUM-BASED TOPICAL HYDROGELS CONTAINING *Lactiplantibacillus plantarum* M2 FOR THE TREATMENT OF CUTANEOUS INFECTIONS

Fonte: Autores (2024)

Figura 1 (b). Camundongo Swiss fêmea, de 8 semanas (Dia zero), já realizada a depilação dos pêlos da região dorsal (na linha média cervical) 24 horas antes do procedimento experimental de avaliação de toxicidade da formulação, durante 14 dias.



Fonte: Autores (2024)

Figura 2(b). Registro de imobilização e tratamento com gel de goma guar mais *Lactiplantibacillus plantarum* M2, na área depilada, em camundongo Swiss fêmea, de 8 semanas (3º dia), do procedimento experimental de avaliação de toxicidade da formulação, durante 14 dias.

Fonte: Autores (2024)

Figura 3. Registro de pesagem diária em balança analítica digital, do camundongo 02 tratado com gel de goma guar mais *Lactiplantibacillus plantarum* M2 (14º dia), do procedimento experimental de avaliação de toxicidade da formulação, durante 14 dias.

Fonte: Autores (2024)

Figura 4. Camundongo adulto Swiss macho (7º dia), sobre a sua gaiola de guarda, com a presença de sua ração e água, do experimento de avaliação da toxicidade dérmica de dose repetida, durante 28 dias.

Balança analítica digital

Proveta de vidro graduada

Fonte: Adaptado de Frascopira (2024)

Figura 5. Imagens dos equipamentos utilizados para o controle de peso, consumo da ração e água dos camundongos adultos Swiss, machos e fêmeas, do experimento de avaliação da toxicidade dérmica de dose repetida, durante 28 dias.

ANEXO I

Anexo 1 – Comprovante de aceite de publicação do periódico **MICROORGANISMS**, QUALIS A3 (Classificação 2017-2020)

microorganisms

an Open Access Journal by MDPI

Indexed in: PubMed | CITESCORE 7.4 | IMPACT FACTOR 4.1

CERTIFICATE OF PUBLICATION

The certificate of publication for the article titled:

Global Trends and Scientific Impact of Topical Probiotics in Dermatological Treatment and Skincare

Authored by:

Ademilton Costa Alves; Sergio Murilo da Silva Braga Martins; José Victor Trindade Belo; Mauro Victor Castro Lemos; Carlos Emanuel de Matos Chaves Lima; Carlos Drielson da Silva; Adrielle Zagmignan; Luís Cláudio Nascimento da Silva

Published in:

Microorganisms **2024**, Volume 12, Issue 10, 2010

MDPI Academic Open Access Publishing since 1996

Basel, October 2024

S. Tochev

Stefan Tochev
Chief Executive Officer

Anexo 2 – Comprovante de aceite de publicação do periódico REVISTA CADERNO PEDAGÓGICO, QUALIS A2 (Classificação 2017-2020)

CADERNO PEDAGÓGICO

DECLARAÇÃO

Caderno Pedagógico, ISSN 1983-0882, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado Avaliação da toxicidade dérmica de uma formulação hidrogel de Goma Guar contendo Lactiplantibacillus plantarum M2 de autoria de Ademilton Costa Alves, Sergio Murilo da Silva Braga Martins Júnior, Lucas dos Santos Silva, José Victor Trindade Belo, Mauro Victor Castro Lemos, Raphael Guedes Silva, Joicy Cortez de Sá Sousa, Luís Cláudio Nascimento da Silva, foi publicado no v.22, n.1, de 2025.

A revista é on-line, e os artigos podem ser encontrados ao acessar o link:

https://ojs.studiespublicacoes.com.br/ojs/index.php/cadped/issue/view/134

DOI: https://doi.org/10.54033/cadpedv22n1-030

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

Curitiba, janeiro 8, 2025.

Equipe Editorial

1