SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br

REVISÃO

Atualização sobre novos tratamentos para acne: revisão narrativa com foco na modulação do microbioma e abordagens não farmacológicas☆,☆☆

Valentina Burckhardt-Bravo [a,*], **Rodrigo Funes-Ferrada** [a] **e Fernando Valenzuela** [a,b]

[a] *Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Universidad de Los Andes, Santiago, Las Condes, Chile*
[b] *Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Universidad de Chile, Santiago, Independencia, Chile*

Recebido em 17 de março de 2025; aceito em 6 de outubro de 2025

PALAVRAS-CHAVE
Acne vulgar;
Fotoquimioterapia;
Microbioma da pele;
Terapêutica

Resumo A acne vulgar é condição inflamatória crônica com patogênese multifatorial. Apesar da disponibilidade de inúmeras opções de tratamento, ainda existe a necessidade de terapias seguras, bem toleradas e que preservem o microbioma. Esta revisão narrativa explora os avanços recentes em tratamentos não farmacológicos para acne, com foco em diversas estratégias de modulação do microbioma, destacando as modalidades terapêuticas emergentes e seu potencial impacto na prática clínica. Os principais achados de estudos recentes são resumidos, fornecendo perspectivas para pesquisas futuras e aplicações práticas em Dermatologia.
© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introdução

A acne vulgar é condição inflamatória crônica da pele com patogênese multifatorial, envolvendo queratinização anormal, superprodução de sebo, inflamação da unidade pilossebácea, colonização microbiana por *Cutibacterium acnes* e influências dietéticas.[1,2] Embora existam inúmeros tratamentos eficazes disponíveis atualmente, como retinoides, antibióticos e agentes hormonais, eles são frequentemente limitados por efeitos adversos, resistência antimicrobiana e disrupção do microbioma da pele. Essas limitações intensificaram a busca por terapias alternativas que possam restaurar o equilíbrio microbiano, modular as interações hospedeiro-microbiota e aumentar a segurança e a tolerabilidade.[3]

O microbioma cutâneo desempenha papel fundamental na manutenção da integridade da barreira cutânea e na regulação das respostas imunes locais. Sua desregulação pode exacerbar a inflamação, prejudicar a tolerância imunológica e promover o crescimento excessivo de

DOI referente ao artigo:
https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501249
☆ Como citar este artigo: Burckhardt-Bravo V, Funes-Ferrada R, Valenzuela F. Update on novel acne treatments: a narrative review focused on microbiome modulation and non-pharmacological approaches. An Bras Dermatol. 2026;101:501249.
☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de Los Andes, Santiago, Las Condes, Chile.
* Autor para correspondência.
E-mail: vburckhardtb@gmail.com (V. Burckhardt-Bravo).

2666-2752/© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

microrganismos patogênicos, mecanismos que estão cada vez mais associados à acne persistente ou resistente ao tratamento.[4]

Consequentemente, as abordagens direcionadas ao microbioma surgiram como campo promissor e inovador no tratamento da acne. Os avanços na compreensão do papel do microbioma na imunidade e inflamação cutâneas abriram novas vias para o desenvolvimento de terapias mais seguras e personalizadas que abordam a disbiose, preservando a diversidade microbiana.[5]

Esta revisão narrativa fornece visão geral das estratégias não farmacológicas emergentes, incluindo probióticos tópicos, pós-bióticos, produtos bioterapêuticos vivos, fitocomplexos biotecnológicos, bacteriófagos, vacinas, intervenções no eixo intestino-pele e modalidades baseadas em energia, como a terapia fotodinâmica. Essas estratégias visam alcançar eficácia clínica, preservando ou restaurando o equilíbrio do microbioma, representando mudança de paradigma no tratamento contemporâneo da acne vulgar.

Métodos

Foi realizada revisão abrangente da literatura para identificar estudos recentes sobre tratamentos não farmacológicos para acne, com foco em estratégias de modulação do microbioma. A revisão incluiu artigos publicados entre 2022 e 2024, excluindo aqueles focados exclusivamente em tratamentos de cicatrizes, e considerando estudos que abordam todos os graus de gravidade da acne vulgar inflamatória. A estratégia de busca priorizou ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados (ECRs), metanálises e revisões sistemáticas. Para garantir a relevância, foram aplicados filtros para incluir apenas estudos publicados entre 2022 e 2024. As buscas foram realizadas em 29 de dezembro de 2024, em diversas bases de dados, incluindo PubMed, Google Scholar, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e ClinicalTrials.gov. Além disso, a técnica de bola de neve foi utilizada para identificar estudos relevantes citados na literatura revisada. Esta revisão baseia-se exclusivamente em pesquisas previamente publicadas e exclui quaisquer estudos originais conduzidos pelos autores. A tabela 1 resume os principais estudos incluídos nesta revisão narrativa[6–28].

Patogênese da acne vulgar

A acne vulgar é condição inflamatória crônica da pele que afeta as unidades pilossebáceas, impulsionada por múltiplos fatores, como hiperseborreia, hiperqueratinização folicular, inflamação imunomediada localizada e disbiose do microbioma cutâneo, particularmente envolvendo *Cutibacterium acnes*.[4] O papel crítico da disbiose do microbioma cutâneo no início e na progressão da acne remodelou as estratégias terapêuticas. À medida que nossa compreensão da interação entre o microbioma cutâneo e a imunidade do hospedeiro se aprofunda, o foco está mudando dos tratamentos antibióticos tradicionais para terapias inovadoras direcionadas ao microbioma.[29]

Microbioma cutâneo e desenvolvimento da acne

O microbioma cutâneo é ecossistema dinâmico de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e seu ambiente circundante, que desempenha papel essencial na manutenção da saúde da pele.[29] Entre esses microrganismos, *C. acnes*, bactéria anaeróbica Gram-positiva, predomina em áreas ricas em glândulas sebáceas.[30] Tipicamente um organismo comensal, *C. acnes* contribui para a homeostase da pele, reduzindo o pH por meio da liberação de ácidos graxos livres e inibindo o crescimento de patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp.[31] No entanto, em condições de disbiose, *C. acnes* pode assumir papel patogênico, promovendo a inflamação da pele por meio da hidrólise do sebo mediada por lipase e da liberação de ácidos graxos livres.[4]

O filotipo IA1 de *C. acnes* foi identificado como particularmente virulento em virtude de sua capacidade de formar biofilmes e ativar vias inflamatórias por meio de respostas imunes mediadas por Th17, incluindo a interleucina-17 (IL-17), citocina chave na patogênese da acne.[30,32] Além disso, *Staphylococcus* spp. tem surgido como importante contribuinte para a patogênese da acne, atuando como patobionte ou modulador da doença.[33] A disbiose é ainda mais exacerbada pelo aumento da seborreia, perpetuando um ciclo de inflamação crônica e desregulação imunológica.[3]

Impacto dos tratamentos convencionais para acne no microbioma

Os tratamentos convencionais para acne, como retinoides tópicos, peróxido de benzoíla e antibióticos orais, têm *C. acnes* como alvo principal e modulam suas vias inflamatórias associadas. Entretanto, essas abordagens frequentemente perturbam o microbioma da pele, levando a desequilíbrios microbianos que favorecem patógenos oportunistas e comprometem a homeostase cutânea.[34,35] O uso excessivo de antibióticos tem sido associado a efeitos adversos, como o desenvolvimento de resistência e maior disrupção microbiana.[34] Esse crescente reconhecimento mudou as estratégias de tratamento, passando da mera erradicação de *C. acnes* para a restauração do equilíbrio e da diversidade do microbioma, destacando a necessidade de alternativas terapêuticas inovadoras.[4,30] Consequentemente, as terapias focadas no microbioma, resumidas na figura 1, surgiram como estratégias promissoras. Essas abordagens visam tratar a disbiose e modular o microbioma da pele sem as consequências negativas frequentemente associadas aos tratamentos tradicionais.[36] Elas enfatizam a restauração do equilíbrio microbiano e a redução da inflamação, representando mudança significante em direção ao tratamento sustentável e direcionado da acne.

Abordagens não farmacológicas direcionadas ao microbioma no tratamento da acne

Probióticos tópicos

Probióticos e pós-bióticos tópicos surgiram como alternativas promissoras aos antibióticos, modulando a microbiota da pele.[4] Até o momento, apenas um ensaio duplo-cego contro-

Tabela 1 Visão geral comparativa dos principais estudos incluídos nesta revisão narrativa[6–28]

Autores,ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Lebeer et al., 2022[6]	Probióticos tópicos	Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo	79 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança de creme com lactobacilos na modulação do microbioma da pele e na melhora da acne	Creme tópico contendo *L. rhamnosus* GG, *L. plantarum* WCFS1, *L. pentosus* KCA aplicado duas vezes ao dia durante oito semanas	Redução da colonização por *C. acnes* e *Staphylococcus* spp.; aumento da abundância de *Lactobacillus* spp. Clinicamente, houve diminuição das lesões inflamatórias (DM = − 5,6 lesões; IC 95% − 8,2 a − 2,9; p < 0,001) e melhora da hidratação da pele	Bem tolerado, eritema leve em poucos pacientes	A aplicação tópica de lactobacilos melhorou significantemente a acne e modulou a composição do microbioma. Os resultados sugerem potencial, mas necessitam de replicação em ECRs de maior porte
Sathikulpakdee et al., 2022[7]	Probióticos tópicos	ECR simples-cego.	104 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança de loção derivada de probióticos em comparação com 2,5% de peróxido de benzoíla	Loção com sobrenadante livre de células de *L. paracasei* MSMC 39-1 *vs.* peróxido de benzoíla a 2,5%, aplicada duas vezes ao dia durante quatro semanas	Ambos os grupos apresentaram reduções intragrupo nas lesões inflamatórias (−35,1% [IC 95% − 41,2 a − 28,9] com probiótico *vs.* − 32,0% [IC 95% − 38,1 a − 25,9] com peróxido de benzoíla; p > 0,05). O probiótico reduziu o eritema em relação ao valor basa	Bem tolerado; menos efeitos colaterais (eritema, prurido, descamação) no grupo probiótico	A loção derivada de probióticos mostrou-se segura, com eficácia comparável à do peróxido de benzoíla. As evidências ainda são preliminares e requerem estudos clínicos de maior porte
Casari et al., 2022[8]	Probióticos tópicos	Estudo clínico piloto aberto	29 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança de sérum à base de probióticos e ácido hialurônico	Aplicação noturna de sérum com *L. paracasei* LiveS-kin88 + ácido hialurônico durante 28 dias	No 14° dia, as pápulas e pústulas diminuíram (DM = − 6,2 lesões; IC 95% − 8,1 a − 4,2; p < 0,0001). O eritema diminuiu (IC 95% − 2,3 a − 1,1), a hidratação aumentou (DM = + 12,7 UA; IC 95% 9,5 a 15,9) e a área afetada reduziu em 14,5% (IC 95% − 21,4 a − 7,6; p < 0,05)	Sem eventos adversos; alta satisfação do paciente	O soro probiótico melhorou as lesões inflamatórias e a hidratação. Evidências preliminares, que necessitam de replicação em ECRs controlados

Tabela 1 (*Continuação*)

Autores,ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Karoglan et al., 2019[9]	PBVs	Estudo piloto aberto	14 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a segurança e a eficácia da aplicação de cepas não patogênicas de *C. acnes*	Formulações de hidrogel com cepas específicas não patogênicas de *C. acnes*, aplicadas por cinco semanas	Redução significante nas lesões não inflamatórias (DM não relatada; p = 0,029 e 0,036); nenhum efeito nas lesões inflamatórias	Não foram relatados efeitos adversos graves	A modulação do microbioma por meio de cepas não patogênicas de *C. acnes* mostra-se promissora como potencial tratamento para a acne
Knödlseder et al., 2024[10]	PBVs	Pré-clínico (modelo murino + *in vitro*)	Cinco camundongos (grupo *C. acnes* geneticamente modificado), nove camundongos (grupo controle)	Avaliar a viabilidade de cepas de *C. acnes* geneticamente modificadas para expressar NGAL na modulação da produção de sebo	*C. acnes* geneticamente modificada para expressar NGAL, aplicada à pele de camundongos e culturas de sebócitos	A produção de sebo foi significantemente reduzida em culturas de sebócitos tratadas com NGAL. Não houve aumento nas citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6, TNF-α)	Não foram observados efeitos adversos	*C. acnes* geneticamente modificada mostra-se promissora para a modulação direcionada à produção de sebo; as evidências ainda se limitam a modelos *in vitro* e murinos
AOBiome, 2017[11]	PBVs	ECR de fase IIb, duplo-cego, controlado por placebo	358 pacientes adultos com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança do uso tópico de *Nitrosomonas eutropha* B244	*Spray* tópico de *N. eutropha* B244 aplicado diariamente durante 12 semanas	Redução significante de 2 pontos nos escores AGI em comparação com o placebo (OR = 2,45; IC 95% 1,08 a 5,56; p = 0,03) na semana 12. A contagem de lesões inflamatórias melhorou significantemente apenas no grupo por-protocolo (−12,3 *vs.* placebo; IC 95% − 23,3 a − 1,3, p = 0,028)	Bem tolerado, sem relatos de eventos adversos emergentes do tratamento	A aplicação tópica de *Nitrosomonas eutropha* melhorou significantemente a acne, apresentando-se como alternativa segura e eficaz para o tratamento da acne leve a moderada
Han et al., 2022[12]	Pós-biótico tópico	Estudo randomizado, controlado por placebo e com aplicação em metade da face	20 pacientes com acne leve a moderada (AGI 2−3)	Avaliar a eficácia e a segurança de loção contendo extrato de *Enterococcus faecalis* CBT SL-5	Loção com *E. faecalis* CBT SL-5 aplicada em um lado do rosto e o veículo no outro, duas vezes ao dia, durante quatro semanas	Escores de melhora global foram maiores no lado tratado na semana 2 (DM = 0,6; IC 95% 0,15 a 1,05), na semana 4 (DM = 0,65; IC 95% 0,21 a 1,09) e na semana 6 (DM = 1,10; IC 95% 0,64 a 1,56). A densidade de *C. acnes* diminuiu significantemente no lado tratado	Não foram relatados efeitos adversos graves	O uso tópico de pós-bióticos com extrato de *E. faecalis* CBT SL-5 melhorou a acne e reduziu a densidade de *C. acnes*. Resultados promissores, mas são necessários ECRs de maior porte

Tabela 1 (*Continuação*)

Autores,ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Ho et al., 2022[13]	Pós-biótico tópico	ECR	20 pacientes com acne vulgar	Avaliar a eficácia de um pós-biótico co-fermentado com colágeno na melhora da acne, redução da inflamação e promoção da cicatrização da pele	Gel tópico co-fermentado (TYCA06/AP-32/CP-9 com colágeno), aplicado duas vezes ao dia durante quatro semanas	Melhora na hidratação (DM = +2,0%; IC 95% 0,1 a 3,9), redução do eritema (DM = −2,3%; IC 95% −4,0 a −0,6), diminuição das manchas escuras (DM = −5,7%; IC 95% −9,1 a −2,3). Tendência à redução do sebo (DM = −4,6%; IC 95% −9,8 a 0,6). *In vitro*: redução de TSLP e IL-33	Bem tolerado, sem relatos de efeitos adversos	A formulação pós-biótica mostrou-se segura e apresentou melhorias na hidratação, eritema e pigmentação. São necessários estudos adicionais de maior porte para validação
Guerra-Tapia et al., 2024[14]	Fitocomplexos biotecnológicos	Estudo prospectivo aberto	43 pacientes com acne leve a moderada no tronco	Avaliar o efeito de loção contendo fitocomplexo biotecnológico na diversidade bacteriana e nos resultados clínicos da acne no tronco	Loção contendo fitocomplexos à base de plantas (lisados de calos de *C. sinensis* e *M. citrifolia*), niacinamida 4%, ácido succínico 2%, aplicada duas vezes ao dia durante oito semanas	As lesões inflamatórias reduziram em 52,1% (p = 0,006); a AGI diminuiu em 27,6% (p < 0,001), com 60,5% dos pacientes apresentando melhora de ≥ 1 ponto; a abundância relativa de *C. acnes* diminuiu de 66,4% para 58,1% (p = 0,009); o eritema reduziu em 18,3% (p = 0,007); a descamação reduziu em 63,8% (p = 0,02). Não foi relatado intervalo de confiança de 95%	O tratamento foi bem tolerado, com apenas dois casos relatados de prurido leve	Evidências preliminares de eficácia em lesões inflamatórias e na microbiota, mas o desenho aberto do estudo e a ausência de intervalo de confiança limitam a interpretação; ECRs são necessários
De Lucas et al., 2024[15]	Fitocomplexos biotecnológicos	Estudo prospectivo aberto	44 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar o efeito de creme-gel facial contendo fitocomplexo biotecnológico no equilíbrio da microbiota cutânea e na gravidade clínica da acne	Aplicação tópica de creme-gel facial contendo lisados de calos de *C. sinensis* e *M. citrifolia*, niacinamida 4% e ácido succínico 2%, aplicado diariamente durante oito semanas	Lesões inflamatórias reduzidas em 47,3% (p < 0,001); lesões não inflamatórias reduzidas em 31,1% (p = 0,05); melhora significante e na AGI (p < 0,001). Não foi relatado intervalo de confiança de 95%	Bem tolerado, sem efeitos adversos graves	O fitocomplexo melhorou tanto as lesões inflamatórias quanto as não inflamatórias, mas o pequeno tamanho do estudo aberto e a falta de IC limitam as conclusões; são necessários ECRs

Tabela 1 (*Continuação*)

Autores,ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Kim et al., 2019[16]	Terapia com bacteriófagos	Modelo murino pré-clínico experimental	Nove camundongos HR-1	Avaliar o efeito da terapia com bacteriófagos na inflamação induzida por *C. acnes* em modelo de acne em camundongos	Camundongos HR-1 foram injetados intradermicamente com *C. acnes* (10^9 UFC/μL) e, no grupo de tratamento, receberam terapia com bacteriófagos	Redução do tamanho dos nódulos inflamatórios, diminuição da espessura da epiderme e dos microcomedões; tendência à redução de células T CD8+, neutrófilos, IL-1β e MMP-3 (sem significância estatística, sem IC 95% relatado)	Não foram observados efeitos adversos	Evidências pré-clínicas iniciais sugerem que os fagos podem reduzir a inflamação induzida por *C. acnes*, mas as descobertas são limitadas pela falta de efeitos imuno--histoquímicos significantes
Lam et al., 2021[17]	Terapia com bacteriófagos	Modelo murino pré-clínico experimental	24 camundongos machos BALB/c com infecção por *C. acnes* multirresistente	Avaliar o efeito terapêutico de bacteriófago lítico recém-isolado (TCUCAP1) contra *C. acnes*	Injeção intraperitoneal de *C. acnes*, seguida da aplicação do bacteriófago TCUCAP1 em creme de hidroxietilcelulose	Redução significante das lesões inflamatórias; redução de IL-1β ($p < 0,05$) e caspase-3 ($p < 0,01$). Não foi relatado IC 95%	Não foram relatados efeitos adversos graves	TCUCAP1 reduziu com eficácia a inflamação induzida por *C. acnes* multirresistente, sugerindo seu potencial como alternativa para acne resistente a antibióticos
Golembo et al., 2022[18]	Terapia com bacteriófagos	Ensaio clínico de fase 1, randomizado, duplo-cego e controlado por veículo	75 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a segurança, tolerabilidade e capacidade de um gel tópico de bacteriófago (BX001) em reduzir a carga de *C. acnes* na pele facial	BX001 (três bacteriófagos específicos para *C. acnes*) formulado em gel de hidroxietilcelulose, aplicado uma vez ao dia durante quatro semanas	A administração de altas doses de BX001 reduziu significantemente a carga de *C. acnes* em comparação com o veículo (do dia 14 ao 35, $p = 0,036$). Não foram relatados dados sobre contagem de lesões, AGI ou recidivas; nenhum IC 95% foi fornecido	Bem tolerado; sem eventos adversos graves; diversidade do microbioma preservada	O BX001 demonstrou efeito antibacteriano direcionado, mas sua eficácia clínica permanece não comprovada; são necessários ECRs com *endpoints* clínicos padronizados
Eguren et al., 2024[19]	Probióticos orais	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	82 pacientes com acne leve a moderada (40 com probiótico, 42 com placebo)	Avaliar a eficácia e a segurança de formulação probiótica oral na melhora da gravidade da acne	Cápsula diária com *Lacticaseibacillus rhamnosus* (CECT 30031) + *Arthrospira platensis* (BEA_IDA_0074B), 1×10^9 UFC/dia durante 12 semanas	O grupo que recebeu probióticos apresentou melhora maior na gravidade da acne em comparação com o grupo placebo, com redução significante nas lesões não inflamatórias	Bem tolerado, apenas com relatos de leve desconforto digestivo	O tratamento probiótico oral mostrou-se seguro e eficaz, melhorando significantemente a gravidade da acne e reduzindo as lesões

Tabela 1 (*Continuação*)

Autores,ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Rinaldi et al., 2022[20]	Probióticos orais	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	114 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar a eficácia e a segurança de probiótico multicepas + extratos botânicos no tratamento da acne e no equilíbrio do microbioma	Suplemento dietético contendo probióticos (*Bifidobacterium breve* BR03, *Lacticaseibacillus casei* LC03, *Ligilactobacillus salivarius* LS03) e extratos botânicos (lupeol de *Solanum melongena* e extrato de Equinácea)	Redução das lesões inflamatórias, juntamente com melhora do eritema, descamação e secreção sebácea no grupo suplementado em comparação com o placebo. Os níveis de *C. acnes* e *S. aureus* diminuíram, enquanto os de *S. epidermidis*, uma bactéria benéfica, aumentaram na pele	Tratamento bem tolerado, sem relatos de eventos adversos graves	A combinação de probióticos e extratos botânicos reduziu a gravidade da acne e melhorou o microbioma da pele, reforçando seu potencial como terapia adjuvante para acne inflamatória
Da Rocha et al., 2022[21]	Probióticos orais	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	212 pacientes com acne leve a moderada (107 no grupo de tratamento e 105 no grupo placebo)	Avaliar a eficácia de um probiótico oral combinado com tratamento tópico em dose fixa (peróxido de benzoíla + adapaleno) *versus* o mesmo tratamento tópico com placebo	Probiótico oral (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*) + adapaleno tópico 0,1% + peróxido de benzoíla 2,5% durante 90 dias, seguido de 90 dias de probiótico ou placebo isoladamente	Maior proporção atingiu AGI 0-1 no grupo probiótico em comparação com o tratamento tópico isolado ($p < 0,05$). Houve melhora significante na gravidade global da acne. IC 95% não relatados	Bem tolerado, com eventos gastrintestinais leves no grupo probiótico	A combinação de probióticos orais com terapia tópica melhorou os resultados e deve ser considerada adjuvante no tratamento da acne
Huang et al., 2024[22]	Ácidos graxos ômega-3	Ensaio clínico randomizado e controlado + estudo em modelo animal	40 pacientes com acne moderada a grave + 20 indivíduos saudáveis como grupo de controle	Avaliar o papel dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento da acne e na modulação da microbiota intestinal	Isotretinoína isolada *versus* isotretinoína + ácidos graxos ômega-3 (2.400 mg/dia) durante 12 semanas	Os escores GAGS melhoraram ($15,1 \pm 4,5$ *vs.* $18,7 \pm 4,9$; DM = -3,6; $p = 0,02$). As lesões inflamatórias diminuíram em 31% e as não inflamatórias, em 23%. IC 95% não relatado	Bem tolerado; desconforto gastrintestinal leve em alguns pacientes	Os ácidos graxos ômega-3 podem servir como adjuvante eficaz à isotretinoína, potencialmente modulando a microbiota intestinal e reduzindo a inflamação

Tabela 1 (*Continuação*)

Autores,ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Jung et al., 2014[23]	Ácidos graxos ômega-3	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado	45 pacientes com acne leve a moderada	Avaliar os efeitos da suplementação com ômega-3 e GLA na quantidade e gravidade das lesões de acne	Suplementação diária com ácidos graxos ω-3 (2.000 mg/dia de EPA + DHA) ou ácido γ-linoleico (GLA, 400 mg/dia) *versus* grupo controle durante dez semanas	Grupo ω-3: as lesões inflamatórias reduziram 43% (de 10,1 ± 3,2 para 5,8 ± 3,4), as lesões não inflamatórias reduziram 20% (de 23,5 ± 9,2 para 18,9 ± 8,3). A classificação de Cunliffe melhorou de 2,4 para 1,7. O grupo GLA apresentou melhoras semelhantes. IC 95% não relatado	Bem tolerado; algum desconforto gastrintestinal leve	A suplementação com ômega-3 e GLA parece segura e eficaz como terapia adjuvante para acne leve a moderada, embora as evidências sejam limitadas a pequenos estudos de fase inicial
Yang et al., 2021[24]	ALA-TFD	Estudo clínico prospectivo	15 pacientes com acne vulgar moderada a grave	Examinar os efeitos ALA-TFD no microbioma da pele (impacto na *C. acnes* e na diversidade microbiana)	Foram realizadas quatro sessões de ALA-TFD a 5%, com intervalos de duas semanas. Amostras do microbioma da pele foram coletadas antes do tratamento e antes da sessão final	Redução na abundância de *C. acnes*; aumento de *Bacillus* e *Lactococcus*; melhora na diversidade microbiana geral. Transição para perfil eubiótico. IC 95% não relatado	Bem tolerado, observou-se apenas eritema leve	ALA-TFD reduz as lesões de acne diminuindo a presença de *C. acnes* e aumentando a diversidade de bactérias benéficas, destacando seu papel na modulação do microbioma
Guo et al., 2023[25]	ALA-TFD	Estudo observacional prospectivo	18 pacientes com acne grave + 8 controles saudáveis	Avaliar os efeitos da ALA-TFD na composição do microbioma	ALA-TFD uma vez por semana, durante três semanas. O microbioma da pele foi analisado antes e depois do tratamento usando sequenciamento de RNA ribossômico 16S	Aumento da diversidade microbiana; restauração de *Pseudomonas*, *Gordonia*, *Leptotrichia* e *Mycobacterium* (gêneros frequentemente reduzidos na acne). Os níveis de *C. acnes* permaneceram inalterados. Não foi relatado IC 95%	Não foram relatados efeitos adversos graves	ALA-TFD modula a composição da microbiota da pele em pacientes com acne grave, contribuindo potencialmente para seu efeito terapêutico

Tabela 1 (*Continuação*)

Autores,ano	Terapia	Desenho do estudo	Pacientes	Objetivo	Intervenção	Achados principais	Segurança	Conclusão
Zhang et al., 2023[26]	M-TFD	ECR multi-cêntrico	152 pacientes com acne moderada a grave (77 M-TFD *vs.* 75 ISO)	Comparar a eficácia e o tempo de ação da M-TFD *vs.* ISO em baixa dose em pacientes com acne moderada a grave	Até cinco sessões semanais de M-TFD após extração manual de comedões *vs.* isotretinoína em baixa dose (0,5 mg/kg/dia) durante seis meses	M-TFD atingiu melhora clínica de 50% após uma semana, em comparação com oito semanas para a isotretinoína. Eficácia comparável em 2, 4 e 6 meses. Não foi relatado IC 95%	M-TFD causou apenas irritação cutânea local, enquanto a ISO foi associada a efeitos colaterais sistêmicos em 70,6% dos pacientes	M-TFD oferece início de ação mais rápido, menos efeitos adversos sistêmicos e eficácia comparável, tornando-se alternativa promissora
Kim et al., 2023[27]	SJW-TFD *vs.* IAA-TFD	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com aplicação em metade da face e controlado por veículo	31 pacientes com acne leve a moderada	Comparar a eficácia da SJW-TFD *vs.* IAA-TFD no tratamento da acne e avaliar seus efeitos de rejuvenesci-mento da pele	*Design* de face dividida: um lado tratado com SJW-TFD e o outro com IAA-TFD	SJW-TFD reduziu as lesões de acne em 56,5% em 1 semana e 65,9% em 4 semanas; a produção de sebo diminuiu em 27,9%. IAA-TFD também foi eficaz, porém com menor intensidade. Não foi relatado IC 95%	Não foram relatados efeitos adversos em nenhum dos grupos	Ambos os protocolos foram eficazes; SJW-TFD proporcionou efeitos clínicos e sebossupres-sores mais fortes
Zheng et al., 2024[28]	Curcumina-TFD	Estudo experimen-tal *in vitro*	Testado em culturas bacterianas e biofilmes de *C. acnes*	Avaliar o efeito da TFD baseada em curcumina em biofilmes de *C. acnes*	Vinte e cinco cepas clínicas de *C. acnes* foram testadas quanto à resistência a antibióticos e à capacidade de formação de biofilme. Os biofilmes foram tratados com curcumina-TFD	Curcumina-TFD reduziu significantemente a sobrevivência de *C. acnes* resistente a antibióticos. A estrutura do biofilme foi rompida, com aumento da permeabilidade e morte celular bacteriana. Não foi relatado IC 95%	Não avaliado *in vivo*	Ambos os protocolos foram eficazes; a SJW-TFD proporcionou efeitos clínicos e sebossupres-sores mais fortes

C. Acnes, Cutibacterium Acnes; ECR, ensaio clínico randomizado; PBVs, produtos bioterapêuticos vivos; *S. Aureus, Staphylococcus aureus*; *S. epidermidis, Staphylococcus epidermidis*; AGI, Avaliação Global do Investigador; TFD, Terapia Fotodinâmica; MDR, Multirresistente a Medicamentos; IAA, ácido indol-3-acético; ALA, ácido 5-aminolevulínico; SJW, erva de são joão; ISO, isotretinoína; M-TFD, terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico modificada com luz vermelha; GLA, ácido gama-linolênico.

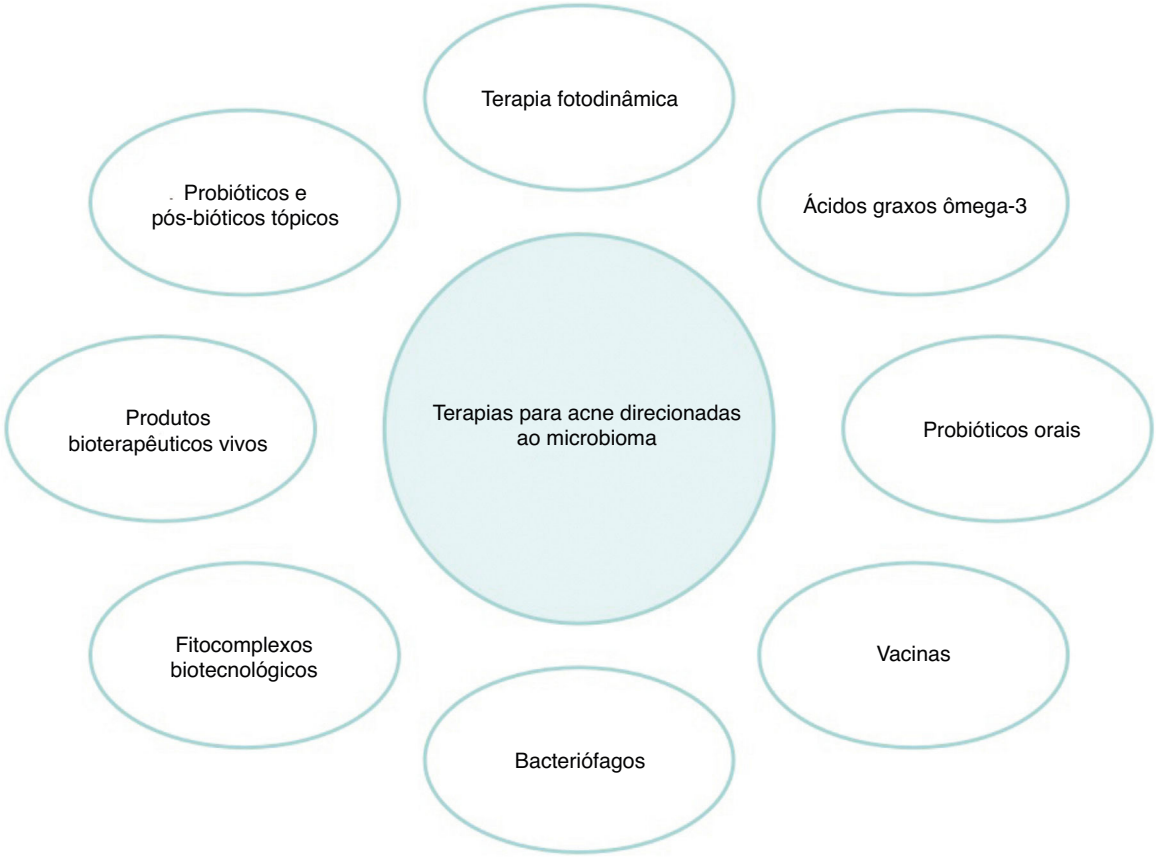

Figura 1 Diferentes tratamentos para acne direcionados ao microbioma.

lado por placebo foi publicado. Neste estudo, Lebeer et al.[6] avaliaram creme tópico contendo *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactiplantibacillus plantarum* WCFS1 e *Lacticaseibacillus pentosus* KCA em 79 pacientes com acne leve a moderada. Os participantes aplicaram o creme duas vezes ao dia durante oito semanas. A intervenção reduziu significantemente a colonização por *C. acnes* e *Staphylococcus* spp., ao mesmo tempo que aumentou a abundância de *Lactobacillus* spp., por meio da diminuição da atividade da lipase e da produção de ácido lático. Clinicamente, a contagem de lesões inflamatórias diminuiu significantemente em comparação com o placebo nas semanas 4, 8 e 12, com uma diferença média (DM) de − 5,6 lesões (IC 95% − 8,2 a − 2,9; p < 0,001), e a hidratação da pele também melhorou.

Sathikulpakdee et al. (2022) realizaram um ECR simples-cego com 104 pacientes, comparando loção derivada de probióticos contendo sobrenadante livre de células de *L. paracasei* MSMC 39-1 com 2,5% de peróxido de benzoíla. Após quatro semanas, ambos os grupos demonstraram reduções significantes intragrupo na contagem de lesões inflamatórias (−35,1% [IC 95% − 41,2 a − 28,9] com a loção probiótica *vs*. − 32,0% [IC 95% − 38,1 a − 25,9] com o peróxido de benzoíla; p > 0,05). A loção probiótica também reduziu significantemente o índice de eritema em relação ao valor basal (p < 0,05), com perfil de tolerabilidade favorável e menos eventos adversos em comparação com o peróxido de benzoíla.[7]

Em um estudo piloto aberto menor, Casari et al. testaram soro contendo *L. paracasei* LiveSkin88 em combinação com ácido hialurônico em 29 pacientes com acne leve a moderada, aplicado todas as noites durante 28 dias. No 14° dia, as pápulas e pústulas foram significantemente reduzidas (redução média de − 6,2 lesões; IC 95% − 8,1 a − 4,2; p < 0,0001), com as melhoras mantidas até o 28° dia. O eritema também diminuiu (IC 95% − 2,3 a − 1,1; p < 0,0001), a hidratação aumentou significantemente (variação média de + 12,7 unidades arbitrárias; IC 95% 9,5 a 15,9; p < 0,0001) e a área facial afetada foi reduzida em 14,5% (IC 95% − 21,4 a − 7,6; p < 0,05). Não foram relatados efeitos adversos, e a satisfação dos pacientes foi alta.[8]

Em conjunto, esses estudos destacam os benefícios específicos de cepas de probióticos tópicos no tratamento da acne, que variam desde a redução de lesões inflamatórias até a melhora do eritema e da hidratação. No entanto, as evidências atuais ainda são preliminares. As limitações incluem o pequeno tamanho das amostras, os curtos períodos de seguimento, as formulações heterogêneas e o fato de que apenas um estudo até o momento foi duplo-cego e controlado por placebo. A replicação em ECRs maiores e de alta qualidade, com desfechos clínicos padronizados, incluindo contagem de lesões, escores da Avaliação Global do Investigador (AGI) e taxas de recidiva ou recorrência, é essencial para estabelecer a eficácia, a segurança e a generalização dos probióticos tópicos no tratamento da acne.

Produtos bioterapêuticos vivos

A literatura emergente também destaca o potencial benefício dos produtos bioterapêuticos vivos (PBVs), uma nova classe de terapêuticas que incorpora bactérias vivas em formulações tópicas projetadas para modular a microbiota da pele e tratar a disbiose localizada.[37] Várias formulações de PBVs usando cepas de *C. acnes* foram investigadas.

Karoglan et al. (2019) conduziram um estudo piloto aberto com 14 pacientes com acne leve a moderada para avaliar se cepas não patogênicas de *C. acnes* poderiam modular o microbioma da pele. Os participantes receberam uma de duas formulações de hidrogel durante cinco semanas. A contagem de lesões não inflamatórias diminuiu significantemente em ambos os grupos: de 62 para 37 (redução média de 25 lesões; p = 0,029) e de 54 para 35 (redução média de 19 lesões; p = 0,036). A contagem de lesões inflamatórias não apresentou alterações significantes (p > 0,26). A análise do microbioma revelou colonização pelas cepas aplicadas, sem relatos de irritação ou exacerbações, o que corrobora a segurança e a viabilidade dessa abordagem de modulação do microbioma.[9]

Knödlseder et al. (2024) desenvolveram uma cepa de *C. acnes* geneticamente modificada que expressa a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL, do inglês *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), proteína envolvida na regulação lipídica. Em culturas de sebócitos, a NGAL reduziu a produção de sebo em aproximadamente duas vezes em 48 horas, efeito comparável ao da isotretinoína 10 μM (p < 0,0001). A NGAL produzida por *E. coli* recombinante reduziu o sebo em 1,7 vezes, mas foi menos eficaz do que *C. acnes* geneticamente modificada. É importante ressaltar que não foram observadas citotoxicidade ou apoptose. Em modelos murinos, a cepa geneticamente modificada colonizou a pele e manteve a expressão de NGAL sem aumentar citocinas pró-inflamatórias como IL-1β, IL-6 ou TNF-α, ressaltando seu potencial como abordagem segura para a modulação direcionada do sebo.[10]

O estudo de fase IIb da AOBiome (NCT02832063) investigou a aplicação tópica de *Nitrosomonas eutropha* B244, bactéria oxidante de amônia, em 358 pacientes com acne leve a moderada. O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo testou o tratamento por 12 semanas. Comparado ao placebo, o tratamento com B244 apresentou probabilidade significantemente maior de alcançar redução ≥ 2 pontos no escore da AGI (*odds ratio* = 2,45; IC 95% 1,08 a 5,56; p = 0,03). Embora a contagem de lesões inflamatórias não tenha apresentado melhora significante na análise por intenção de tratar, a análise por protocolo mostrou redução média de − 12,3 lesões em comparação com o placebo (IC 95% − 23,3 a − 1,3; p = 0,028). A formulação foi bem tolerada, sem relatos de eventos adversos emergentes do tratamento.[11]

Esses achados ressaltam o potencial dos PBVs para introduzir mudança de paradigma na terapia da acne, com foco na composição microbiana e nas interações hospedeiro-microbiota. No entanto, as evidências atuais ainda são preliminares. Karoglan et al. forneceram apenas dados piloto abertos, sem grupo controle (n = 14). Knödlseder et al. demonstraram efeitos promissores, mas apenas *in vitro* e em modelos murinos. O ensaio de fase IIb da AOBiome representa a evidência clínica mais robusta até o momento, embora seu desfecho primário não tenha sido alcançado na análise por intenção de tratar. Ensaios maiores, padronizados e controlados são necessários para confirmar a eficácia clínica, a durabilidade e a segurança dos PBVs no tratamento da acne.

Pós-bióticos tópicos

Os pós-bióticos, definidos como preparações de microrganismos inanimados e/ou seus componentes que proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro, demonstraram múltiplos benefícios para o microbioma da pele, incluindo o fortalecimento da função de barreira cutânea e a promoção do crescimento de bactérias endógenas benéficas.[38] Para o tratamento da acne, vários pós-bióticos têm demonstrado potencial na restauração do equilíbrio microbiano e na redução da gravidade da acne por meio de seus efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos.[39]

Evidências emergentes destacam a eficácia de produtos derivados da fermentação, como o extrato de *Enterococcus faecalis* CBT SL-5, como opção tópica segura e bem tolerada para reduzir a gravidade da acne e tratar a disbiose do microbioma da pele.[12] Han et al. (2022) conduziram estudo comparativo randomizado, controlado por placebo e com aplicação em metade da face em 20 pacientes com acne leve a moderada. Os participantes aplicaram loção contendo extrato de *E. faecalis* CBT SL-5 duas vezes ao dia durante quatro semanas. O lado tratado apresentou escores de melhora global significantemente maiores do que o lado controle na semana 2 (DM = 0,6; IC 95% 0,15 a 1,05), semana 4 (DM = 0,65; IC 95% 0,21 a 1,09) e semana 6 (DM = 1,10; IC 95% 0,64−1,56). Além disso, a densidade de *C. acnes* diminuiu significantemente no lado tratado, enquanto nenhuma alteração significante ocorreu no lado controle. Não foram relatados efeitos adversos relevantes.[12]

De modo semelhante, Ho et al. (2022) realizaram ECR avaliando formulação pós-biótica cofermentada contendo as cepas probióticas TYCA06, AP-32 e CP-9 combinadas com colágeno em 20 pacientes com acne vulgar. Aplicada duas vezes ao dia durante quatro semanas, a formulação melhorou significantemente a hidratação da pele em comparação com os controles (DM + 2,0%; IC 95% 0,1 a 3,9) e reduziu a intensidade do eritema (DM = − 2,3%; IC 95% − 4,0 a − 0,6). Também diminuiu o número de manchas escuras (DM = − 5,7%; IC 95% − 9,1 a − 2,3). A produção de sebo apresentou tendência não significante de redução (DM = − 4,6%; IC 95% − 9,8 a 0,6). Ensaios *in vitro* demonstraram ainda diminuição da expressão de linfopoietina estromal tímica (TSLP, do inglês *thymic stromal lymphopoietin*) e IL-33 em culturas de queratinócitos, corroborando o efeito anti-inflamatório. O tratamento foi bem tolerado, sem eventos adversos.[13]

Embora esses ensaios de fase inicial sugiram benefícios potenciais, as evidências clínicas que apoiam o uso de pós-bióticos tópicos na acne ainda são exploratórias. Tanto Han et al. quanto Ho et al. utilizaram amostras pequenas e curtos períodos de seguimento, não padronizaram os *endpoints* da acne e avaliaram formulações heterogêneas. O delineamento de divisão da face usado por Han introduz viés do observador, enquanto Ho et al. avaliaram principalmente desfechos substitutos e cosméticos. Para estabelecer a aplicabilidade translacional de pós-bióticos tópicos, estudos futuros devem empregar ECRs e controlados com poder

estatístico adequado, com desfechos clínicos padronizados e informados pelo microbioma.

Fitocomplexos biotecnológicos

Estudos recentes avaliaram fitocomplexos biotecnológicos no tratamento da acne, destacando suas propriedades antibiofilme e moduladoras da microbiota. Essas formulações combinam metabolomas derivados de culturas de células-tronco vegetais de *Camellia sinensis* e *Morinda citrifolia*. *Camellia sinensis* exibe efeitos anti-inflamatórios, reduzindo os níveis de IL-6, IL-8, TNF-α e CXCL, juntamente com propriedades antisseborreicas e antibiofilme. Enquanto isso, *M. citrifolia* inibe a formação de biofilme e bloqueia a comunicação bacteriana, contribuindo para o reequilíbrio da microbiota.[14,15]

Uma nova loção de fitocomplexo contendo *Canonia allysis*©, niacinamida 4,00% e ácido succínico 2,00% foi avaliada em dois ensaios abertos em pacientes com acne leve a moderada na face e no tronco.[14,15] Guerra-Tapia et al. (2024) conduziram estudo prospectivo aberto em 43 indivíduos com acne leve a moderada no tronco, tratados por oito semanas consecutivas (56 dias). A aplicação desse fitocomplexo reduziu as lesões inflamatórias em 52,1% ($p = 0,006$) e a gravidade da acne em 27,6% na escala AGI, com 60,5% dos pacientes atingindo melhora de ≥ 1 ponto ($p < 0,001$). Os autores não forneceram IC de 95% para esses efeitos. A análise do microbioma mostrou diminuição significante na abundância relativa de *C. acnes* (66,4% para 58,1%, $p = 0,009$), indicando reequilíbrio microbiano parcial. O eritema diminuiu em 18,3% ($p = 0,007$) e a descamação em 63,8% ($p = 0,02$). Não foram relatados eventos adversos graves, o que indica tolerabilidade favorável.[14]

De maneira semelhante, De Lucas et al. (2024) conduziram estudo aberto com 44 pacientes com acne facial leve a moderada, tratados durante oito semanas. As lesões inflamatórias diminuíram 47,3% ($p < 0,001$), enquanto as lesões não inflamatórias diminuíram 31,1%, com significância limítrofe ($p = 0,05$). Os escores AGI também melhoraram significantemente no 56° dia ($p < 0,001$). Não ocorreram eventos adversos graves.[15]

Apesar desses resultados encorajadores, as evidências clínicas que apoiam os fitocomplexos biotecnológicos ainda são preliminares. Ambos os estudos foram abertos, não randomizados, com tamanhos amostrais modestos ($n = 43$ e $n = 44$), não incluíram grupos de controle e não relataram intervalos de confiança de 95%, o que limita a interpretação dos tamanhos do efeito. Além disso, ambos avaliaram a mesma formulação proprietária e foram patrocinados pela indústria, o que levanta preocupações quanto a potenciais conflitos de interesse e viés de publicação. Embora os resultados relatados incluam reduções estatisticamente significantes na gravidade da acne e no desequilíbrio microbiano, a falta de ECRs e controlados independentes, com poder estatístico adequado e com *endpoints* clínicos padronizados e baseados no microbioma, limita a validade externa e ressalta a necessidade de mais pesquisas para estabelecer seu papel terapêutico no tratamento da acne.

Bacteriófagos

Controlar a resposta inflamatória é objetivo primordial no tratamento da acne, especialmente pelo aumento da resistência antimicrobiana. A terapia com bacteriófagos surgiu como alternativa potencial em virtude de sua capacidade de atingir especificamente *C. acnes*, preservando os microrganismos benéficos. Essa estratégia pode ajudar a restaurar o equilíbrio microbiano e manter a homeostase da microbiota da pele.[40,41]

Estudos pré-clínicos fornecem as evidências iniciais para essa abordagem. Kim et al. testaram fagos específicos para *C. acnes* em modelo murino de acne, mostrando redução no tamanho do nódulo inflamatório em comparação com os controles. As análises histológicas revelaram diminuição da espessura epidérmica e menos cistos semelhantes a microcomedões, enquanto os resultados imuno-histoquímicos sugeriram redução da infiltração de células T CD8+ e neutrófilos, bem como menor expressão de IL-1β e MMP-3. No entanto, a maioria dessas alterações não foi estatisticamente significante e nenhum intervalo de confiança de 95% foi relatado, limitando a interpretação dos tamanhos do efeito.[16] Da mesma maneira, Lam et al.[17] avaliaram o fago terapêutico TCUCAP1 em camundongos, observando reduções significantes no tamanho do nódulo e na hiperplasia epidérmica, juntamente com diminuição de IL-1β ($p < 0,05$) e caspase-3 ($p < 0,01$). Novamente, apenas os valores de *p* foram relatados sem intervalos de confiança.

A única evidência em humanos até o momento vem de Golembo et al. (2022), em ECR, duplo-cego e controlado por veículo de fase 1, que testou gel tópico contendo o coquetel de bacteriófagos BX001 em pacientes com acne leve a moderada. A formulação de alta dose reduziu significantemente a carga de *C. acnes* em comparação com o nível basal e o veículo ($p = 0,036$), com efeitos observados do dia 14 ao dia 35. A formulação de baixa dose não apresentou efeitos significantes. É importante ressaltar que o estudo não relatou contagens de lesões, escores da AGI ou resultados de recidiva, e nenhum intervalo de confiança de 95% foi fornecido. O BX001 foi bem tolerado, sem eventos adversos graves, e não alterou a diversidade geral do microbioma.[18]

A terapia com bacteriófagos para acne permanece em fase inicial, com resultados pré-clínicos e de fase 1 encorajadores, mas limitados. As evidências atuais se restringem a resultados microbiológicos e histológicos, sem *endpoints* clínicos robustos. Para estabelecer seu potencial terapêutico, durabilidade do efeito e relevância para o tratamento da acne, são necessários ECRs e controlados conduzidos independentemente, com desfechos clínicos padronizados e informados pelo microbioma, incluindo contagens de lesões, escores AGI e taxas de recidiva ou recorrência.

Vacinas

As vacinas representam outra estratégia inovadora direcionada à patogênese da acne. Ao se concentrarem em fatores de virulência, como o fator CAMP e a sialidase, essas abordagens visam neutralizar a patogenicidade de *C. acnes* e reduzir a resposta inflamatória, preservando a microbiota comensal e minimizando os efeitos colaterais.[41–43] A Sanofi está atualmente conduzindo um ECR, duplo-cego e controlado por placebo de fase I/II (NCT06316297) avaliando a segurança, a imunogenicidade e a eficácia de vacina de mRNA contra acne direcionada aos fatores de virulência de *C. acnes*. Esse ensaio em andamento inclui participantes saudáveis com idades entre 18 e 45 anos com acne moderada a

grave e está avaliando diferentes níveis de dose administrados por via intramuscular.[44]

Além disso, um ensaio de fase I concluído (NCT05131373) investigou a segurança, a tolerabilidade e a imunogenicidade da ORI-A-ce001, vacina contra acne para o tratamento da acne vulgar facial moderada em adultos. Esse ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou vários níveis de dose em adultos com 18 anos ou mais. Além de avaliar a segurança e as respostas imunológicas, o estudo coletou dados preliminares sobre a eficácia da vacina, incluindo seu impacto em lesões inflamatórias e não inflamatórias, gravidade da acne e composição do microbioma da pele.[45] Esses achados fornecem informações valiosas sobre o papel potencial das vacinas como nova abordagem terapêutica para o tratamento da acne.

Apesar de seu apelo conceitual, as vacinas contra acne permanecem nos estágios iniciais de desenvolvimento clínico. Ambos os ensaios mencionados são estudos de fase I focados principalmente na segurança e imunogenicidade, sem resultados de eficácia revisados por pares disponíveis até o momento. Ensaios clínicos maiores e bem planejados são necessários para demonstrar melhoras significantes na gravidade da acne, caracterizar a durabilidade imunológica e avaliar a aplicabilidade no mundo real.

Intervenções no eixo intestino-pele

O eixo intestino-pele destaca a relação bidirecional entre o sistema gastrintestinal e a saúde da pele, mediada pela regulação imunológica, pela microbiota e pelas vias neuroendócrinas. A microbiota intestinal desempenha papel fundamental no desenvolvimento da acne e na saúde geral da pele, modulando as respostas imunes e a inflamação sistêmica. Distúrbios como a disbiose ou a função de barreira intestinal comprometida podem exacerbar condições de pele, incluindo a acne. Embora a contribuição da microbiota intestinal para a patogênese da acne ainda seja pouco explorada, o direcionamento da saúde intestinal por meio de abordagens integrativas apresenta potencial promissor para melhorar os resultados na pele.[46]

a) Probióticos orais:

Eguren et al. (2024) conduziram ECR, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 12 semanas, avaliando suplemento probiótico oral contendo *Lacticaseibacillus rhamnosus* (CECT 30031) e *Arthrospira platensis* (BEA_IDA_0074B) a 1×10^9 UFC por dose diária em indivíduos com acne vulgar leve a moderada. As lesões não inflamatórias diminuíram significantemente em comparação com o grupo placebo (DM de − 5,6 lesões; IC 95% − 10,5 a − 0,7). Em termos de gravidade da acne, 50% dos pacientes tratados com probióticos apresentaram melhora de pelo menos uma categoria na *Acne Global Severity Scale* (AGSS) em comparação com 29,4% no grupo placebo (diferença absoluta de 20,6%; IC 95% 2,0 a 39,2), e 42,5% alcançaram redução $\geq$ 30% nos escores do *Global Acne Grading System* (GAGS), em comparação com 20,6% (diferença absoluta de 21,9%; IC 95% 3,4 a 40,3). A contagem de lesões inflamatórias e totais não apresentou diferenças significantes. O tratamento foi bem tolerado, com apenas eventos digestivos leves relatados.[19]

Rinaldi et al. (2022) conduziram ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com duração de oito semanas, avaliando suplemento dietético contendo *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604), *Lacticaseibacillus casei* LC03 e *Ligilactobacillus salivarius* LS03 combinados com extratos botânicos (lupeol e equinácea) em pacientes com acne leve a moderada. A intervenção reduziu significantemente as lesões inflamatórias (−56,7% *vs*. − 18,9% no placebo; $p < 0,05$), diminuiu a secreção de sebo e a descamação e modulou favoravelmente a microbiota da pele, reduzindo *C. acnes* e *S. aureus* e aumentando *S. epidermidis*. No entanto, os intervalos de confiança de 95% não foram relatados, limitando a interpretação da magnitude desses efeitos.[20]

Da Rocha et al. (2022) conduziram ECR, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 180 dias, em 212 pacientes com acne leve a moderada, avaliando suplemento probiótico oral (*Lactobacillus acidophilus* e *B. lactis*) combinado com regime tópico de dose fixa de adapaleno 0,1% e peróxido de benzoíla 2,5%. A abordagem combinada melhorou significantemente os resultados, com proporção maior de pacientes atingindo escore AGI de 0 ou 1 em comparação com a terapia tópica isolada ($p < 0,05$). O regime probiótico foi bem tolerado, mas, assim como no ensaio de Rinaldi, não foram fornecidos intervalos de confiança de 95%.[21]

Embora a avaliação clínica de probióticos orais na acne tenha progredido, a variabilidade substancial na composição das cepas, nas medidas de desfecho e na duração do tratamento limita a validade externa e a reprodutibilidade. Os *endpoints* mecanísticos e os resultados informados pelo microbioma foram avaliados de maneira inconsistente entre os estudos. Apesar dessas limitações, o perfil de segurança consistente e os delineamentos randomizados e controlados por placebo ressaltam seu potencial. Protocolos padronizados que incorporem *endpoints* clínicos e do microbioma, com relatos claros dos tamanhos do efeito e intervalos de confiança de 95%, são necessários para definir o papel terapêutico dos probióticos orais no tratamento da acne.

b) Ácidos graxos ômega-3:

Acredita-se que os ácidos graxos ω-3 e ω-6 tenham potencial utilidade na acne por meio de efeitos anti-inflamatórios.[47] Huang et al. (2024) conduziram ensaio randomizado de 12 semanas em 40 pacientes com acne moderada a grave tratados com isotretinoína com ou sem ácidos graxos ω-3 (2.400 mg/dia). O grupo de combinação alcançou maiores reduções nos escores do GAGS (média de $15,1 \pm 4,5$) em comparação com a isotretinoína isoladamente ($18,7 \pm 4,9$), com DM de − 3,6 pontos ($p = 0,02$). A contagem de lesões inflamatórias e não inflamatórias diminuiu em 31% e 23%, respectivamente, embora os intervalos de confiança não tenham sido relatados.[22] Esses achados estão de acordo com os resultados relatados anteriormente por Jung et al. (2014), que avaliaram 45 pacientes randomizados para ácidos graxos ω-3 (2.000 mg/dia de EPA + DHA), ácido γ-linoleico (GLA, 400 mg/dia) ou controle por dez semanas. O grupo ω-3 apresentou redução de 43% nas lesões inflamatórias (de $10,1 \pm 3,2$ para $5,8 \pm 3,4$) e redução de 20% nas lesões não inflamatórias (de $23,5 \pm 9,2$ para $18,9 \pm 8,3$), ambas com $p < 0,05$. Melhoras semelhantes foram observadas no grupo GLA, enquanto nenhuma alteração significante

ocorreu no grupo controle. A gravidade da acne (escala de Cunliffe) melhorou de 2,4 para 1,7 no grupo ω-3 e de 2,3 para 1,8 no grupo GLA ($p < 0,05$).[23]

Em conjunto, esses achados sugerem que a suplementação com ácidos graxos pode reduzir a quantidade e a gravidade das lesões de acne; entretanto, a ausência de intervalos de confiança relatados, o tamanho reduzido das amostras e a curta duração do tratamento limitam a interpretação dos tamanhos do efeito e a generalização dos resultados. No estudo de Huang et al., o uso concomitante de isotretinoína impede a atribuição definitiva dos efeitos aos ácidos graxos ômega-3, e a modulação do microbioma foi inferida em vez de avaliada diretamente. Da mesma maneira, Jung et al. não apresentaram relatos detalhados sobre os procedimentos de cegamento e não avaliaram os *endpoints* relacionados à microbiota intestinal. Em geral, embora o papel anti-inflamatório dos ácidos graxos na fisiopatologia da acne permaneça biologicamente plausível, são necessários ensaios clínicos maiores, replicados independentemente, com *endpoints* padronizados e apresentação de intervalos de confiança de 95% para confirmar sua eficácia clínica e esclarecer os mecanismos subjacentes.

Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (TFD) é modalidade não invasiva e direcionada para o tratamento da acne inflamatória. Envolve a aplicação tópica de um fotossensibilizador, mais comumente o ácido aminolevulínico (ALA), seguida de irradiação com fonte de luz específica.[48] O comprimento de onda mais frequentemente utilizado é a luz vermelha (630 nm), que penetra mais profundamente na pele e ativa a protoporfirina IX (PpIX), o metabólito do ALA. Após a ativação, a PpIX gera espécies reativas de oxigênio (EROs), induzindo citotoxicidade seletiva nas glândulas sebáceas e reduzindo a produção de sebo.[49] Além da supressão da produção de sebo, a ALA-TFD demonstrou efeitos anti-inflamatórios e moduladores do microbioma, incluindo a ruptura de biofilmes de *Cutibacterium acnes* e a restauração da diversidade microbiana.[50,51] Também foi demonstrado que TFD regula negativamente os receptores Toll-*like* (TLR-2 e TLR-4) e diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias nas glândulas sebáceas e na epiderme.[52]

a) ALA-TFD e modulação do microbioma:

Yang et al. (2021) conduziram um estudo prospectivo avaliando as alterações do microbioma em pacientes com acne antes e depois da ALA-TFD. O tratamento reduziu a abundância de *C. acnes* ($p = 0,037$), aumentou *Bacillus* ($p = 0,012$) e *Lactococcus* ($p = 0,022$) e melhorou a diversidade microbiana geral ($p = 0,003$), sugerindo mudança para ambiente eubiótico semelhante à pele saudável.[24]

Guo et al. (2023) investigaram TFD com ALA combinada com LED de 630 nm em pacientes com acne grave. A intervenção aumentou a abundância relativa de gêneros como *Pseudomonas*, *Gordonia*, *Leptotrichia* e *Mycobacterium* – micróbios frequentemente reduzidos na acne – e melhorou a diversidade microbiana sem alterar significantemente os níveis de *C. acnes*. Essas descobertas sugerem que os efeitos de TFD vão além da supressão bacteriana, incluindo a restauração do microbioma.[25] Ambos os estudos não forneceram intervalos de confiança de 95%, limitando a interpretação dos tamanhos do efeito.

b) Protocolos de TFD modificados em comparação com a terapia padrão:

Zhang et al. (2023) realizaram ensaio multicêntrico randomizado comparando a terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico modificado (ALA-TFD-M) com isotretinoína em baixa dose em pacientes com acne moderada a grave. A TFD-M alcançou 50% de melhora clínica após apenas uma semana, em comparação com oito semanas para a isotretinoína ($p < 0,001$). Os efeitos adversos foram limitados à irritação cutânea local no grupo TFD-M, enquanto 70,6% dos pacientes que receberam isotretinoína apresentaram efeitos colaterais sistêmicos. Os intervalos de confiança não foram relatados.[26]

c) Novos fotossensibilizadores:

Estudos recentes têm explorado fotossensibilizadores naturais como alternativas ao ALA para o tratamento da acne. Kim et al. (2023) conduziram ensaio randomizado com aplicação em metade da face comparando a terapia fotodinâmica com erva-de-são-joão (SJW-TFD) com a terapia fotodinâmica com ácido indol-3-acético (IAA-TFD). A SJW-TFD reduziu as lesões de acne em 56,5% em uma semana e 65,9% em quatro semanas (ambos $p < 0,001$), com a produção de sebo diminuindo em 27,9% ($p = 0,012$) e nenhum evento adverso relatado; no entanto, os intervalos de confiança não foram fornecidos.[27] Zheng et al. (2024) avaliaram a TFD baseada em curcumina *in vitro* contra biofilmes de *C. acnes*. O tratamento demonstrou supressão dose-dependente da viabilidade bacteriana e potente atividade antibiofilme, destacando o potencial da curcumina como fotossensibilizador natural para acne vulgar, particularmente em casos envolvendo resistência a antibióticos.[28]

Embora a TFD mostre efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios e moduladores do microbioma promissores na acne, os estudos disponíveis são limitados por tamanhos de amostra pequenos, heterogeneidade em fotossensibilizadores, protocolos e *endpoints*, e pela ausência de intervalos de confiança relatados. Embora os resultados iniciais sugiram eficácia e segurança, são necessários ECR e controlados multicêntricos robustos, com desfechos clínicos padronizados e baseados no microbioma, incluindo contagem de lesões, AGI e taxas de recidiva, para estabelecer o papel terapêutico da TFD no tratamento da acne.

Conclusão

O tratamento da acne está passando por avanços significantes com o surgimento de terapias inovadoras que visam a modulação do microbioma por meio de abordagens não farmacológicas. Essa estratégia oferece via promissora para restaurar a homeostase microbiana, mitigar a inflamação e reduzir a dependência em agentes farmacológicos convencionais. A transição de tratamentos tradicionais para intervenções focadas no microbioma reflete mudança de paradigma no tratamento da acne. Esses desenvolvimentos destacam a crescente relevância de terapias personalizadas

e direcionadas por mecanismos, projetadas para aumentar a eficácia e melhorar os resultados para os pacientes.

Embora os dados preliminares sejam promissores, a base de evidências permanece limitada por amostras pequenas, fragilidades metodológicas e dependência de modelos pré-clínicos. ECRs e controlados, multicêntricos e bem delineados, com *endpoints* clínicos padronizados e baseados no microbioma, são necessários para estabelecer o valor terapêutico, a segurança em longo prazo e a relevância translacional dessas intervenções. Avançar nessa próxima fase de pesquisa é essencial para que as terapias moduladoras do microbioma deixem de ser inovações experimentais e se tornem opções padrão no tratamento da acne.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Valentina Burckhardt-Bravo: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Rodrigo Funes-Ferrada: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Fernando Valenzuela: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

1. Webster GF. The pathophysiology of acne. Cutis. 2005;76:4–7.
2. González-Mondragón EA, Ganoza-Granados LDC, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, Duarte-Abdala MR, Camargo-Sánchez KA, et al. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms. Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79:83–90.
3. Podwojniak A, Tan IJ, Sauer J, Neubauer Z, Rothenberg H, Ghani H, et al. Acne and the cutaneous microbiome: a systematic review of mechanisms and implications for treatments. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39:793–805.
4. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. Am J Clin Dermatol. 2020;21:18–24.
5. Wafae BGO, Barbieri JS. Innovations in acne. Dermatol Clin. 2025;43:11–25.
6. Lebeer S, Oerlemans EFM, Claes I, Henkens T, Delanghe L, Wuyts S, et al. Selective targeting of skin pathobionts and inflammation with topically applied lactobacilli. Cell Rep Med. 2022;3:100521.
7. 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: a randomized controlled trial. J Cosmet Dermatol. 2022;21:5092–7.
8. Casari A, Sibai RA, Mediani M, Molinari M, Fiore W. Evaluation of a novel topical formulation for the treatment of problematic skin: results of an Italian clinical study. J Dermatol Res Ther. 2022;8:115.
9. Karoglan A, Paetzold B, Pereira de Lima J, Brüggemann H, Tüting T, Schanze D, et al. Safety and efficacy of topically applied selected cutibacterium acnes strains over five weeks in patients with acne vulgaris: an open-label, pilot study. Acta Derm Venereol. 2019;99:1253–7.
10. Knödlseder N, Fábrega MJ, Santos-Moreno J, Manils J, Toloza L, Marín Vilar M, et al. Delivery of a sebum modulator by an engineered skin microbe in mice. Nat Biotechnol. 2024;42:1661–6.
11. AOBiome LLC. A randomized, double-blind, Phase IIb/III study of B244 topical spray in mild-to-moderate acne vulgaris [Internet]. Culver City (CA): AOBiome LLC; 2016.
12. Han HS, Shin SH, Choi BY, Koo N, Lim S, Son D, et al. A split-face study on the effect of an anti-acne product containing fermentation products of enterococcus faecalis CBT SL-5. J Microbiol. 2022;60:488–95.
13. Ho HH, Chen CW, Yi TH, Huang YF, Kuo YW, Lin JH, et al. Novel application of a co-fermented postbiotic formulation in acne vulgaris: a randomized clinical study. J Cosmet Dermatol. 2022;21:6249–60.
14. Guerra-Tapia A, Martínez H, Nieto C, Ruiz Alonso C, Bermejo R, Carrón N, et al. A new topical biotechnological phytocomplex for truncal mild-to-moderate acne restores skin microbiota balance. Skin Res Technol. 2024;30:e13806.
15. De Lucas R, Martínez H, Nieto C, Ruiz-Alonso C, Bermejo R, Carrón N, et al. Re-stabilization of skin microbiota balance with a topical biotechnological phytocomplex in facial acne. J Cosmet Dermatol. 2024;23:3616–27.
16. Kim MJ, Eun DH, Kim SM, Kim J, Lee WJ. Efficacy of bacteriophages in propionibacterium acnes-induced inflammation in mice. Ann Dermatol. 2019;31:22–8.
17. Lam HYP, Lai MJ, Chen TY, Wu WJ, Peng SY, Chang KC. Therapeutic effect of a newly isolated lytic bacteriophage against multidrug-resistant cutibacterium acnes infection in mice. Int J Mol Sci. 2021;22:7031.
18. Golembo M, Puttagunta S, Rappo U, Weinstock E, Engelstein R, Gahali-Sass I, et al. Development of a topical bacteriophage gel targeting cutibacterium acnes: results of a phase 1 randomized trial. Skin Health Dis. 2022;2:e93.
19. Eguren C, Navarro-Blasco A, Corral-Forteza M, Reolid-Pérez A, Setó-Torrent N, García-Navarro A, et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy of an oral probiotic in acne vulgaris. Acta Derm Venereol. 2024;104:33206.
20. Rinaldi F, Marotta L, Mascolo A, Amoruso A, Pane M, Giuliani G, et al. Facial acne: a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy of a symbiotic supplement. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12:577–89.

21. Da Rocha MA, Schalka S, Bayan FC, Yoshizumi THM, Blum VF. The efficacy of an oral probiotic with benzoyl peroxide and adapalene in acne: a randomized trial. J Dermatol Res Ther. 2022;8:e2227654.
22. Huang Y, Liu F, Lai J, Jiang S, Tan X, Chen L, et al. The adjuvant role of ω-3 fatty acids by regulating gut microbiota in acne vulgaris. J Dermatolog Treat. 2024;35:2299107.
23. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY, et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomized trial. Acta Derm Venereol. 2014;94:521–5.
24. Yang Y, Tao S, Zeng R, Zheng H, Ge Y. Modulation of skin microbiome in acne by ALA-photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021;36:102556.
25. Guo Y, Zeng M, Yuan Y, Yuan M, Chen Y, Yu H, et al. Photodynamic therapy treats acne by altering skin microbiota. Skin Res Technol. 2023;29:e13269.
26. Zhang L, Yang Y, Wang B, Zhao Y, Wang P, Liu J, et al. Modified red-light ALA photodynamic therapy versus isotretinoin in moderate-to-severe acne: a randomized multicenter study. J Am Acad Dermatol. 2023;89:1141–8.
27. Kim BR, Kim M, Na JI, Huh CH, Shin JW. A randomized split-face study of photodynamic therapy with St. John's Wort and indole-3-acetic acid for acne. Dermatol Surg. 2023;49:483–8.
28. Zheng N, Xie Y, Zhou M, Liu Y, Xu H, Zeng R, et al. Photodynamic properties of curcumin to disrupt cutibacterium acnes biofilms: a promising acne treatment. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024;45:103928.
29. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. J Clin Med. 2019;8:987.
30. Mias C, Mengeaud V, Bessou-Touya S, Duplan H. Recent advances in understanding inflammatory acne: deciphering the relationship between cutibacterium acnes and the Th17 inflammatory pathway. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:3–11.
31. Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, Szyguła R, Asanova B, Nowicka D. Microbiome and probiotics in acne vulgaris: a narrative review. Life (Basel). 2022;12:422.
32. Dréno B, Dekio I, Baldwin H, Demessant AL, Dagnelie MA, Khammari A, et al. Acne microbiome: from phyla to phylotypes. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38:657–64.
33. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne: an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:8–12.
34. Lam M, Hu A, Fleming P, Lynde CW. The impact of acne treatment on skin bacterial microbiota: a systematic review. J Cutan Med Surg. 2022;26:93–7.
35. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 (short version). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:1261–8.
36. Patel HA, Guo L, Feldman SR. The impact of current investigational drugs for acne on future treatment strategies. Expert Opin Investig Drugs. 2024;33:127–32.
37. Locker J, Serrage HJ, Ledder RG, Deshmukh S, O'Neill CA, McBain AJ. Microbiological insights and dermatological applications of live biotherapeutic products. J Appl Microbiol. 2024;135:lxae181.
38. Scott E, De Paepe K, Van de Wiele T. Postbiotics and their health modulatory biomolecules. Biomolecules. 2022;12:1640.
39. Boby A, Lee G, Natarelli N, Correa L. Using probiotics to treat acne vulgaris: a systematic review. Arch Dermatol Res. 2024;316:101.
40. Farfán J, Gonzalez JM, Vives M. The immunomodulatory potential of phage therapy to treat acne: a review. PeerJ. 2022;10:e13553.
41. Niedźwiedzka A, Micallef MP, Biazzo M, Podrini C. The role of the skin microbiome in acne: challenges and future therapeutic opportunities. Int J Mol Sci. 2024;25:11422.
42. Legiawati L, Halim PA, Fitriani M, Hikmahrachim HG, Lim HW. Microbiomes in acne vulgaris and their susceptibility to antibiotics in Indonesia: a systematic review and meta-analysis. Antibiotics (Basel). 2023;12:145.
43. Keshari S, Kumar M, Balasubramaniam A, Chang TW, Tong Y, Huang CM. Prospects of acne vaccines targeting virulence factors of cutibacterium acnes. Expert Rev Vaccines. 2019;18:433–7.
44. Sanofi Pasteur. A Phase I/II randomized, placebo-controlled trial to evaluate the safety, efficacy and immunogenicity of an acne mRNA vaccine candidate [Internet]. Scottsdale (AZ): Sanofi; 2024 [atualizado em 27 out. 2024; acesso em 19 jan. 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06316297>.
45. Sanofi Pasteur. A Phase I randomized, placebo-controlled safety, tolerability and immunogenicity study of ORI-A-ce001 for acne vulgaris [Internet]. Tübingen (BW): Sanofi; 2024 [atualizado em 24 jan. 2024; acesso em 19 jan. 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05131373>.
46. 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.
47. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr. 2006;83:1505S–9S.
48. Xu J, Huang S, Fu Z, Zheng W, Luo W, Zhuang N, et al. Effects of light and laser therapies on sebaceous glands in acne treatment. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2025;41:e70005.
49. Jaalouk D, Pulumati A, Algarin YA, Humeda J, Goldberg DJ. The impact of energy-based devices on sebum in acne vulgaris: a systematic review. J Cosmet Dermatol. 2024;23:3066–77.
50. Long XX, Xie AD, Yang P, Xie J, Chen XL, Huang YD, et al. Photodynamic therapy for acne: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2023;42:103365.
51. Xiang LH, Yu B, Yu JB, Wang XQ, Wang G, Wang BX, et al. Expert consensus on the clinical application of ALA-based photodynamic therapy for acne vulgaris. Int J Dermatol Venereol. 2024;3:E214–39.
52. Jeong E, Hong JW, Min JA, Lee DW, Sohn MY, Lee WJ, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for acne induces sebocyte apoptosis and downregulates TLR-2 and TLR-4. Ann Dermatol. 2011;23:23–32.