

EIXO CÉREBRO-INTESTINO-PELE E SUAS IMPLICAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DE LESÕES ACNEICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Maria Eduarda da Silva Cursino Ribeiro ¹, Gabrielle dos Santos Moreira ², Victória Silveira Abril ³, Letícia Maria Cardoso Lima Rodrigues ⁴, Ingridy Evangelista Viana Lucena ⁵.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1500-1525>

Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 11 de Novembro de 2024

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A acne, cientificamente conhecida como acne vulgar, é uma condição inflamatória crônica da unidade pilosebácea, extremamente comum, com um acometimento global estimado em aproximadamente 80% da população em alguma fase da vida, é sumariamente uma afecção simples, mas que interfere diretamente na qualidade de vida e autoestima dos pacientes que a possuem. Sua fisiopatologia é ainda pouco explorada na prática clínica, e com isso, seu tratamento tem se limitado às abordagens tradicionais que por vezes se mostram insuficientes para a resolução das lesões. Considerando isso, esse estudo objetiva elucidar o funcionamento do eixo cérebro-intestino-pele na formação da acne, compreendendo de que forma essas lesões de pele são causa ou consequência de desbalanços no sistema gastrointestinal - como a disbiose - e no sistema nervoso - sobretudo no que se refere às doenças e sintomas psíquicos como estresse, ansiedade e depressão. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, sendo utilizadas as bases de dados LILACS, SciELO e PUBMED. Sendo incluídos trabalhos em inglês, espanhol e português de 2019 a 2024, foram selecionados 33 artigos para análise precisa. Por meio disso, observou-se a estreita relação entre o eixo que liga o sistema nervoso, gastrointestinal e a pele no desenvolvimento das lesões acneicas. O estresse foi fortemente relacionado ao desencadeamento da acne através da ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, ao passo que as lesões de pele, afetando a autoestima somado aos estigmas sociais é também evento desencadeador de estresse e ansiedade. A microbiota intestinal por sua vez, demonstrou estar intimamente ligada à acne tanto por meio da disbiose quanto pelas interferências dietéticas no metabolismo humano. Assim, foi possível concluir que o eixo cérebro-intestino-pele não apenas está ligado à fisiopatologia da acne como muito pode contribuir para tornar seu tratamento mais efetivo, fazendo uso de terapias complementares visando melhorar o aspecto das lesões bem como o funcionamento intestinal e a saúde psíquica dos pacientes.

Palavras-chave: Acne vulgar, Disbiose, Ansiedade, Estresse.

THE BRAIN-GUT-SKIN AXIS AND ITS IMPLICATIONS IN THE DEVELOPMENT OF ACNE LESIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Acne, scientifically known as acne vulgaris, is a chronic inflammatory condition of the pilosebaceous unit, extremely common, with an estimated global prevalence affecting approximately 80% of the population at some point in life. Although it is generally a simple condition, it directly interferes with the quality of life and self-esteem of affected patients. Its pathophysiology is still underexplored in clinical practice, limiting its treatment to traditional approaches that are often insufficient for lesion resolution. Considering this, the present study aims to elucidate the role of the brain-gut-skin axis in acne formation, understanding how these skin lesions are either a cause or consequence of imbalances in the gastrointestinal system—such as dysbiosis—and in the nervous system, especially regarding mental health conditions and symptoms such as stress, anxiety, and depression. To achieve this, a systematic literature review was conducted, utilizing the LILACS, SciELO, and PUBMED databases. The review included studies in English, Spanish, and Portuguese from 2019 to 2024, with 33 articles selected for precise analysis.

The study observed a close relationship between the axis connecting the nervous, gastrointestinal, and skin systems in the development of acne lesions. Stress was strongly linked to acne onset through activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, while skin lesions, affecting self-esteem and social stigma, also triggered stress and anxiety. The gut microbiota, in turn, was shown to be closely related to acne both through dysbiosis and dietary influences on human metabolism. Thus, it was concluded that the brain-gut-skin axis is not only related to acne pathophysiology but can also contribute significantly to making its treatment more effective by incorporating complementary therapies aimed at improving lesion appearance, intestinal function, and patients' mental health.

Keywords: Acne vulgaris, Dysbiosis, Anxiety, Stress.

stituição afiliada – 1 Discente do curso de medicina da Universidade Tiradentes de Aracaju – SE, 2 Discente do curso de medicina da Universidade Tiradentes de Aracaju – SE, 3 Discente do curso de medicina da Universidade Tiradentes de Aracaju – SE, 4 Discente do curso de medicina da Universidade Tiradentes de Aracaju – SE, 5 Docente do curso de medicina da Universidade Tiradentes de Aracaju – SE

Autor correspondente: Maria Eduarda da Silva Cursino Ribeiro. maria.cursino99@souunit.com.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Hodiernamente, apesar do avanço significativo da medicina, os mecanismos fisiopatológicos de diversas afecções permanecem pouco elucidados, sendo o tratamento dessas limitado a práticas e conhecimentos tradicionais e, por vezes, insuficientes. A exemplo disso, tem-se a acne vulgar, uma doença sumariamente simples, por muitos menosprezada, mas que interfere diretamente na qualidade de vida e autoestima dos pacientes que a possuem.¹⁰

A acne vulgar conceitualmente consiste em uma doença inflamatória crônica e disseminada da pele, que afeta cerca de 80% das pessoas com idade entre 11 e 30 anos.⁷ Apesar de seu surgimento ser predominantemente no período da adolescência, pelas mudanças hormonais e com melhora rápida, essa doença pode persistir, alcançar a vida adulta, atingir graus variados de severidade e desencadear cicatrizes dismórficas de difícil resolução.

Sua etiologia se dá por distúrbios hormonais, pela hiperproliferação de queratinócitos, crescimento das glândulas sebáceas e aumento da produção de sebo.⁷ O excesso de sebo e da queratinização resulta na obstrução do folículo piloso por um tampão hiperkeratótico, que se torna um ambiente propício à proliferação bacteriana, sobretudo da *Cutibacterium acnes*, iniciando assim um processo inflamatório local propício ao desenvolvimento de comedões e pústulas.⁶

Sabe-se que o corpo humano é formado por órgãos interconectados e comunicantes, seja pela corrente sanguínea, pelo sistema nervoso ou pelos vasos linfáticos, por isso, substâncias que estão presentes em uma parte do organismo, têm o potencial de se deslocar até outra região de forma rápida. Assim, distúrbios presentes em uma parte do corpo podem repercutir em diversos outros sistemas.

Nesse contexto, diversos mecanismos que contribuem para o processo de formação da acne vêm sendo estudados, como o estresse e outros transtornos mentais na forma de desencadeadores do processo inflamatório, e a influência do microbioma intestinal e sua comunicação direta com o sistema nervoso e a pele.

Tendo isso em vista, o presente estudo se propõe a compreender, através de

uma revisão sistemática da literatura, o funcionamento do eixo cérebro-intestino-pele na formação da acne, ou seja, de que forma essas lesões de pele são causa ou consequência de desbalanços no sistema gastrointestinal - como a disbiose - e no sistema nervoso - sobretudo no que se refere às doenças e sintomas psíquicos como estresse, ansiedade e depressão. E com isso, compilar os principais achados, delineando o que há de consenso sobre esta temática, a fim de tornar o tratamento mais abrangente e efetivo.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática narrativa ampla objetivando elucidar as evidências publicadas sobre a inter-relação do eixo Cérebro-Intestino-Pele e suas implicações no desenvolvimento de lesões acneicas, ofertando uma síntese das descobertas mais relevantes e consensos sobre a temática.

Para a elaboração objetiva da temática, optou-se pela estratégia PICO na determinação da via de pesquisa, com isso, os objetivos específicos da pesquisa foram discriminados na Tabela 1.

PICO	APLICAÇÃO
P (População)	Pessoas diagnosticadas com Acne
I (intervenção)	Não se aplica
C (comparação)	A influência ou não de fatores psíquicos (como estresse, ansiedade e depressão) e gastrointestinais (como disbiose e dieta)
O (outcome/desfecho)	Resposta desses fatores no desencadeamento ou agravamento das lesões acneicas

Tabela 1. Estratégia PICO

Fonte: elaborada pelos autores

Como critérios de inclusão do estudo, foram considerados artigos, ensaios clínicos, revisões e estudos observacionais. Ademais, foram analisados trabalhos nos idiomas inglês, espanhol e português publicados entre 2019 a 2024.

Foram utilizadas as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PUBMED). A escolha dos descritores empregados em todas as bases de dados foi guiada a partir do DeCS/MeSH associado ao uso de operadores booleanos, sendo eles: “(Brain-Gut Axis) AND (Acne)” e “[Stress) OR (Anxiety)] AND (Acne)”.

A partir dos descritores, foram analisados 1.459 artigos, aplicando os filtros referentes ao ano de publicação e idioma, restaram 627 trabalhos. Nestes, foi realizada a triagem inicial com a leitura do título e resumo. Nesta triagem, foram excluídos artigos que não se relacionavam ao tema específico, estudos indisponíveis na íntegra ou que não se encaixavam nos critérios de inclusão supracitados, sendo selecionados 59 artigos para leitura na íntegra. Destes, foram selecionados 33 artigos que traziam informações concretas sobre a temática, excluídos artigos duplicados ou de pouca relevância para o estudo. Tal protocolo foi ilustrado segundo o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P), através do fluxograma demonstrado na Figura 1.

Os dados obtidos na análise dos estudos foram observados qualitativa e quantitativamente, sendo organizados os principais achados por grupos temáticos. A síntese desses dados foi escrita de forma narrativa, elucidando os resultados encontrados de forma a construir o raciocínio de forma progressiva e organizada.

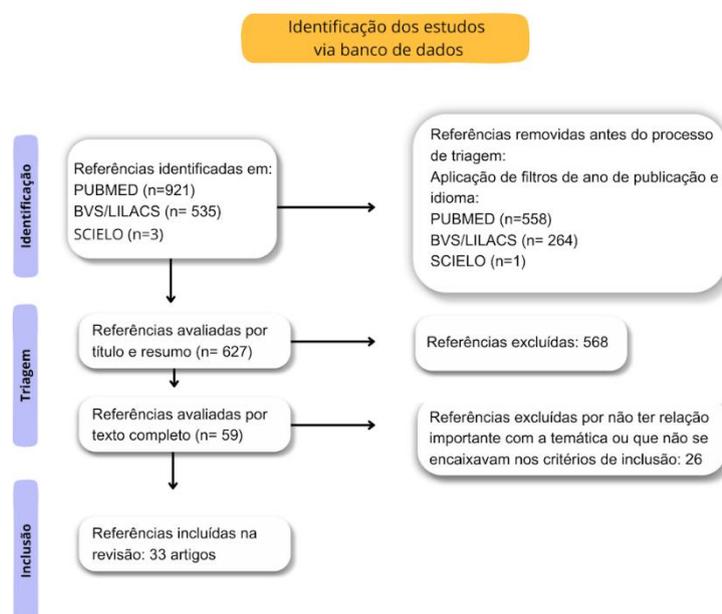


Figura 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols

(PRISMA-P).

Fonte: elaborado pelos autores

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Psicopatologias e sua interferência na acne (estresse, ansiedade e depressão)

Os resultados abaixo apresentados na Tabela 2 foram desenvolvidos a partir da análise de 19 artigos selecionados que demonstram os tipos de relação encontrados entre as psicopatologias, dentre elas estresse, ansiedade e depressão, e as afecções de pele, sobretudo, a acne. Todas as referências seguiram os critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia deste trabalho.

Autor/ Ano	Título do Artigo	Achados Principais	Conclusões
Öncü I, Gürel G, Akkoyun A. (2022)	A relação da acne com a amplificação somatossensorial, ansiedade de saúde e níveis de depressão.	Com a escala psiquiátrica utilizada, os pacientes com acne obtiveram maiores pontuações comparados ao grupo controle. Pontuações nas escalas de ansiedade, depressão, hipersensibilidade somática foram significativamente maiores. Nenhuma correlação foi encontrada entre a gravidade da acne, idade, duração da doença e todas as pontuações da escala.	Há uma relação significativa entre amplificação somatossensorial, depressão e ansiedade em pacientes com acne independente de sua gravidade, tempo de início ou duração da doença. Tratamentos poderão ser mais bem sucedidos através de uma abordagem associada entre psiquiatria e dermatologia.
Altalhi ER, Felimban SA, Alharbi WS, Albogami WM, Malibari WM, Alharbi SS,	Association of Psychological Stress With Skin Symptoms Among the Population in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study	Entre os participantes incluídos no estudo, 30,5% apresentavam nível de estresse baixo, 64,9% moderado e 4,6% alto. As pontuações médias referentes aos sintomas cutâneos	Foi demonstrado que o estresse psíquico pode desencadear diversas condições de pele, além da acne, também eczema e alopecia.

<p>Alhindi YZ. (2023)</p>		<p>foram significativamente maiores entre os participantes com alto estresse (mediana = 1,6, intervalo interquartil (IQR) = 1,4, 1,8) do que entre aqueles com estresse moderado (mediana = 1,4, IQR = 1,2, 1,8) e baixo (mediana = 1,4, IQR = 1,1, 1,4, $p < 0,001$).</p>	
<p>Mar K, Rivers JK. (2023)</p>	<p>The Mind Body Connection in Dermatologic Conditions: A Literature Review</p>	<p>A revisão discorre de forma narrativa acerca da concordância entre as diversas literaturas sobre a estreita ligação entre o sofrimento psicológico causado pelas doenças cutâneas como acne, rosácea, dermatite atópica e psoríase.</p>	<p>Todas as patologias cutâneas analisadas apresentaram significativo respaldo na literatura acerca da contribuição do sofrimento psicológico na sua etiopatogenia. Sendo encontrada relações entre transtornos de ansiedade, transtornos de humor, transtornos do sono e pensamentos e tentativas suicidas. Foram encontradas evidências de patomecanismos compartilhados entre a pele e o cérebro, sendo sugerido como oportunidade terapêutica multidisciplinar, podendo haver benefício no uso de psicoterapia e agentes psicofarmacológicos no tratamento.</p>
<p>Muzaffar KH, Halilu HB, Dantata BA, Saati SM, Salah</p>	<p>Prevalence of Anxiety, Depression, and Body Dysmorphic</p>	<p>As pontuações obtidas através das escalas de ansiedade, depressão e qualidade de vida foram de,</p>	<p>O estudo conclui que há uma correlação positiva entre a acne e a ansiedade, sintomas depressivos e mudança na qualidade de</p>

LA. (2024)	Disorders Among Dermatology Outpatients With Acne Vulgaris at a Public Hospital in Saudi Arabia	respectivamente, 11,14 ± 2,74 ; 11,46 ± 1,78 e 6,04 ± 6,05. Indicando a presença de sintomas ansiosos e depressivos e efeito moderado da acne na qualidade de vida dos pacientes.	vida, aconselhando a implementação de estratégia de gerenciamento da acne de forma mais abrangente.
Kazan D, Inci BB, Ilchan S, Ozkoca D. (2024)	Evaluation of Depression, Self-esteem, Anxiety, and Dermatological Quality of Life Index in Adolescent Acne Patients: A Case-Control Study	Os escores utilizados para depressão (27,5% vs 12,5%, p=0,003) e ansiedade (80% vs 64%, p=0,001) se apresentaram significativamente maiores nos pacientes portadores de acne vulgar em detrimento do grupo controle. O aspecto da menor auto estima também foi associado positivamente nesses pacientes.	O estudo evidencia um impacto significativo da acne vulgar nos níveis de depressão, ansiedade e autoestima nos pacientes adolescentes avaliados.
Revankar RR, Revankar NR, Balogh EA, Patel HA, Kaplan SG, Feldman SR. (2022)	Cognitive behavior therapy as dermatological treatment: a narrative review	Diversos estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados com grandes amostras convergem na eficácia da TCC no auxílio ao tratamento de diversas doenças dermatológicas.	Pacientes com acesso a terapia cognitivo comportamental tiveram menos probabilidade de depender de assistência dermatológica durante o acompanhamento, apresentando melhor qualidade de vida e melhora na gravidade da doença de pele em comparação ao grupo controle.
Kashyap S, Besra L, Kar HK. (2024)	Evaluation of Risk Factors Associated With Adult-Onset Acne in Patients Attending a Tertiary Care	Foi identificado como fator de risco para desenvolvimento de acne na idade adulta, dentre outros, IMC acima do peso, desequilíbrio hormonal	Evidencia a necessidade de abordagem multicêntrica no tratamento da acne, incluindo gerenciamento de estresse, modificação do estilo de vida e exercícios físicos.

	Center in East India: A Case-Control Study	e menos de seis horas de sono. E como fatores associados à probabilidade reduzida de desenvolvê-la, alimentação saudável, ausência de estressores psicológicos, ansiedade ou depressão.	
Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. (2024)	Microbial Dysbiosis in the Skin Microbiome and Its Psychological Consequences	A disbiose foi observada em doenças de pele persistentes que estão intimamente ligadas a condições de saúde psíquica como ansiedade e depressão. A maioria dos estudos analisados trouxe uma relação positiva entre estressores, disbiose e doenças de pele	Há uma associação positiva entre agentes psíquicos, microbiota e doenças de pele, tendo estes um impacto substancial na qualidade de vida do paciente. Sugere o tratamento psiquiátrico conjunto como detentor de melhores resultados comparado ao convencional. Reforça ainda a relação bidirecional entre a disbiose intestinal e cutânea, sugerindo o benefício do tratamento conjunto com probióticos, prebióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal como resultados promissores nas pesquisas.
Saric-Bosanac S, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. (2020)	The role of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-like axis in inflammatory pilosebaceous disorders	Descreve a unidade pilossebácea como local de produção de hormônios esteroides, incluindo o hormônio do estresse.	Descrição da relação direta entre o estresse/cortisol e doenças de pele. Narra a patogênese já compreendida acerca do eixo HPA e sua atuação no desencadeamento de distúrbios pilossebáceos inflamatórios, incluindo acne, rosácea, dermatite seborreica e hidradenite supurativa, além da sua interferência no tratamento.

Molla A, Alrizqi H, Alharbi E, Alsubhi A, Alrizqi S, Shahada O. (2021)	Assessment of Anxiety and Depression in Patients with Acne Vulgaris in Medina: A Case-Control Study	A maioria dos casos avaliados de acne (62,5%) foi de gravidade moderada. O escore geral de ansiedade no grupo com acne obteve uma diferença significativa comparada ao grupo controle. Foi encontrada forte relação entre ansiedade e depressão no grupo com acne ($r = 0,732, p < 0,001$).	Encontrada correlação positiva entre os escores de ansiedade e depressão em pacientes com acne
Xu S, Zhu Y, Hu H, Liu X, Li L, Yang B, Wu W, Liang Z, Deng D. (2021)	The analysis of acne increasing suicide risk	A partir de cinco estudos totalizando 2.276.798 participantes, sendo 52.075 participantes com acne, o suicídio foi positivamente associado à acne.	A acne tem potencial de aumentar significativamente o risco de suicídio, devendo ser considerado o rastreio do mesmo.
Laura Lukaviciute, Ruta Ganceviciene, Petras Navickas, Alvydas Navickas, Jurate Grigaitiene, Christos C. Zouboulis; (2020)	Anxiety, Depression, and Suicidal Ideation amongst Patients with Facial Dermatoses (Acne, Rosacea, Perioral Dermatitis, and Folliculitis) in Lithuania	No estudo com 543 portadores de dermatoses e 497 controles, 37,5% (sendo 14,9% dos controles) apresentava ansiedade, 21% (6,8%) depressão e 9,8% (3,2%) pensamentos suicidas. Os pacientes com acne demonstraram as maiores pontuações.	A acne está associada à ansiedade, depressão e ideação suicida em pacientes lituanos.
Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. (2020)	Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review	Encontrada associação significativa entre acne vulgar, depressão e ansiedade	Conclui que com o risco aumentado de doenças psiquiátricas convém realizar exames ou encaminhamentos psiquiátricos aos pacientes com acne.
Bondade S,	Stressful life	Dos 65 pacientes	Eventos estressantes e

Hosthota Um, Basavaraju V. (2019)	events and psychiatric comorbidity in acne—a case control study	avaliados, 40 apresentavam doença psiquiátrica comórbida, ao passo que nos controles essa proporção era respectivamente 50:24.	comorbidades psiquiátricas foram maiores em pacientes com acne que nos controles.
Zhu J, Peng K, Zhang Y, Bai X, Zhong C, Ye J, Lu M. (2023)	Sleep quality, circadian preferences, and mood among patients with acne vulgaris: a case-control study	A gravidade da acne se apresentou associada à qualidade do sono ($\beta = 0,33$), ao sono noturno ($\beta = 0,34$), à depressão ($\beta = 0,66$) e à ansiedade (Estado: $\beta = 1,73$; Traço: $\beta = 1,21$).	Há uma alta associação da acne com má qualidade de sono e humor. Melhorias nesse aspecto podem beneficiar no tratamento da acne.
Liu L, Xue Y, Chen Y, Chen T, Zhong J, Shao X, Chen J. (2023)	Acne and risk of mental disorders: A two-sample Mendelian randomization study based on large genome-wide association data	Os resultados do estudo não indicaram nenhuma relação causal entre acne e os riscos de depressão: razão de chances (OR) 1,002, $p = 0,874$; ansiedade: OR 0,961, $p = 0,490$; TOC: OR 0,979, $p = 0,741$; transtorno bipolar: OR 0,972, $p = 0,261$ ou TEPT: OR 1,054, $p = 0,069$ Houve ainda no estudo um efeito protetor leve observado estatisticamente significativo da acne contra a esquizofrenia, com um OR de 0,944 ($p = 0,033$).	Os resultados sugerem que, apesar dos indivíduos com acne apresentarem taxas elevadas de transtornos mentais, essa prevalência parece ser induzida por fatores de confusão e não por uma relação causal direta. Os autores recomendam a implementar estratégias voltadas à abordagem de fatores modificáveis que contribuem para eventos mentais adversos em pacientes com acne.
Kostecka M, Kostecka J, Szwed-Gułaga O, Jackowska I, Kostecka-Jarecka J. (2022)	The Impact of Common Acne on the Well-Being of Young People Aged 15–35 Years and the Influence of Nutrition	As pontuações obtidas no estudo referem ansiedade moderada em 57% das mulheres e 22,5% dos homens com acne. Houve uma prevalência no número de entrevistados que	A gravidade dos transtornos de humor foi diretamente relacionada ao maior consumo de doces e alimentos com alto índice glicêmico. A acne, por sua vez, afeta o bem estar emocional dos pacientes e sua piora foi

	Knowledge and Diet on Acne Development	acreditavam que a piora da acne se associava à dieta e a alimentos com alto índice glicêmico.	associada ao maior consumo dos alimentos descritos.
Scutari M, Kerob D, Salah S. (2024)	Inferring skin–brain–skin connections from infodemiology data using dynamic Bayesian networks	O estudo apresentou um grande número de relações cíclicas entre a interação entre doenças de pele e mentais. Quanto à acne, foi observada uma relação cíclica com ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e uma relação indireta com depressão por meio de distúrbios do sono.	O estudo confirma a interação entre doenças de pele e doenças mentais no nível infodemiológico.
Basfar AS, Jawhari AM, Alotaibi MN, Alzahrani ES, Aseeri IA, Atalla AA. (2023)	Severity of acne, stress, and food habits of medical students at Taif University, Saudi Arabia	Dentre os estudantes avaliados, 78,5% possuíam um nível de estresse moderado. A prevalência global de acne foi de 88,2%. Os alunos com estresse grave obtiveram uma pontuação significativamente maior na escala de acne e baixas pontuações na escala de avaliação de hábitos alimentares.	Foi encontrada uma correlação positiva significativa entre as pontuações das escalas de acne e estresse nos estudantes de medicina avaliados.

Tabela 2. Psicopatologias e sua interferência na acne

Fonte: elaborado pelos autores

A relação entre doenças de caráter psíquico e sua repercussão no desenvolvimento de lesões cutâneas há muito vem sendo debatida. Essa conexão cérebro-pele já beira o consenso nos estudos, sendo demonstrado que cerca de 30-60%

das condições dermatológicas possuem aspectos psiquiátricos.¹ Esta prevalência no que tange às lesões acneicas é substancial, sendo a porcentagem de comorbidades psiquiátricas associadas especificamente à acne variando entre 35,5% e 38,5%.²

Entende-se que esse eixo cérebro-pele funciona como uma via de retroalimentação, vez que quadros de estresse, ansiedade ou depressão são demonstrados como agentes que contribuem na formação da acne, ao passo que a acne e seu estigma quanto a autoestima e percepção social também desencadeia sintomas emocionais.²

O estresse psíquico apresenta um papel significativo nesse eixo, vez que o mesmo afeta diretamente a barreira cutânea, reduzindo a síntese de ceramida, liberando citocinas pró-inflamatórias e prejudicando ainda a cicatrização de lesões preexistentes.³ Essa influência é tamanha que pode ser observada pelos próprios pacientes. Um estudo relata que de 4676 pacientes, 55% associou o agravamento da acne a episódios de estresse.¹³

Isso ocorre porque o estresse emocional ativa o sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), liberando o hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, que por sua vez estimula a hipófise a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que então leva as glândulas adrenais a produzir cortisol, conhecido como hormônio do estresse.

O cortisol aumentado, induz a produção de sebo pelas glândulas pilosebáceas. Este excesso de sebo contribui com a obstrução dos poros favorecendo a proliferação bacteriana local. A *Cutibacterium acnes*, bactéria presente em regiões de maior oleosidade da pele, ativa o sistema imune inato, desencadeando uma resposta inflamatória local mediada por citocinas pró inflamatórias - como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-8 (IL-8) - isso contribui para a inflamação da pele, o que auxilia no processo de formação de pústulas e pápulas.⁴ Esta cascata fisiológica pode ser observada na Figura 2.

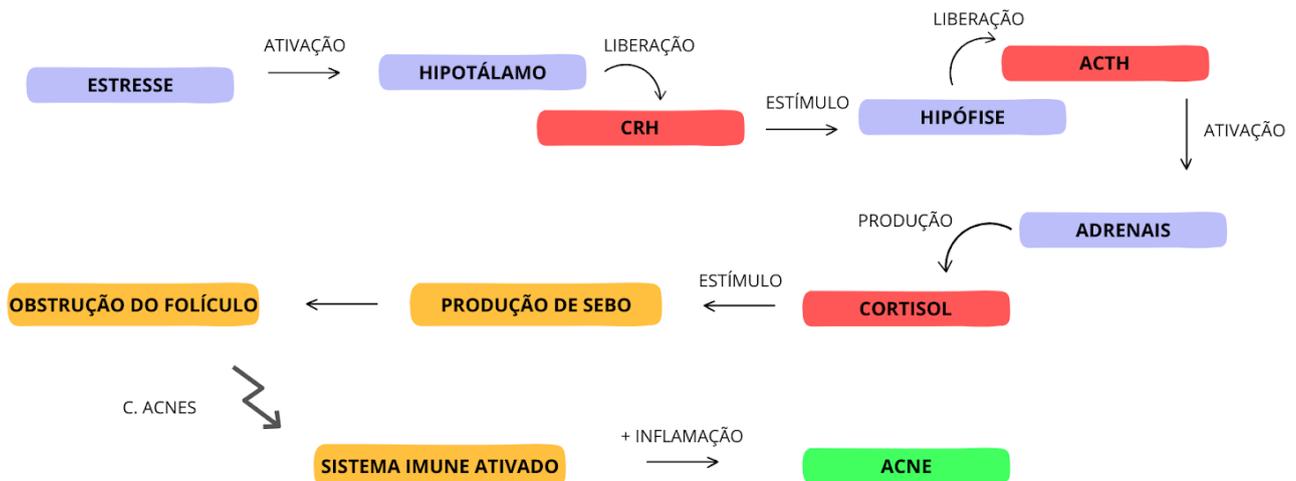


Figura 2. Cascata do estresse

Fonte: elaborado pelos autores

Não obstante, um estudo⁵ traz ainda a relação do aumento do nível de estresse com a alteração de hábitos alimentares. Sendo mais prevalente a escolha por alimentos de alto índice glicêmico. Diversos estudos trouxeram a inter-relação da dieta ocidental - geralmente rica em carboidratos refinados, laticínios e gorduras saturadas - com a maior incidência de lesões acneiformes.⁶ Isso porque a alta carga glicêmica estimula a produção de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) que promovem a proliferação de células sebáceas e a lipogênese,⁷ além de suprimir a produção de proteínas de ligação ao IGF: IGFBP-1, IGFBP-3 e globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) o que acarreta a elevação dos níveis de andrógenos e IGF-1 circulantes, ambos, estimulando a produção sebácea, exacerbam a acne.⁸ Ademais, o aumento da insulina e IGF1 ativa o mTORC1 (complexo alvo de rapamicina em mamíferos 1) - que promove a proliferação de queratinócitos contribuindo para a obstrução folicular além de intensificar a resposta inflamatória pela estimulação da produção de citocinas - e suprime o FOXO1 (fator de transcrição forkhead box O1) responsável por inibir a atividade do mTORC1. Logo, pode-se concluir que o estresse, aumentando a predileção por alimentos de alto teor glicêmico, estimula mecanismos que induzem à inflamação, produção de sebo e conseqüentemente à acne.

No que tange à ansiedade, depressão e risco de suicídio, muitos estudos evidenciam a íntima ligação entre estes estados mentais e as doenças de pele.⁹ Nesse âmbito, a correlação entre estes dois fatores foi mais relacionado de forma unidirecional, sendo os estados mentais consequência do aparecimento da acne.

Um estudo transversal de caso-controle revelou que o grupo com acne apresentou pontuações nas escalas de depressão e ansiedade significativamente maiores em comparação aos adolescentes do grupo controle, sem acne.¹⁰ E ao contrário do que se espera, uma meta-análise mostrou que a depressão e ansiedade são mais prevalentes em adultos com acne do que adolescentes com a mesma condição, infere-se que isso se deve aos estigmas de que a acne é uma afecção intrínseca aos adolescentes, interferindo na autoimagem dos adultos afetados por ela.¹⁴

Quanto ao risco de suicídio, a primeira meta-análise que examinou essa correlação afirmou o aumento significativo desse risco em pacientes com lesões acneicas, sendo isso um fator que exprime a importância de olhar para saúde psíquica dos portadores, vez que essa tem se mostrado relevante a ponto de gerar ameaça à vida.¹²

Entende-se que as lesões acneicas estão ligadas a uma pluralidade de fatores causadores, o que faz com que haja muitos estudos explorando as mais diversas inter-relações, a exemplo de estudos que reforçam a ligação dos estados emocionais à má qualidade do sono, que por sua vez amplifica os processos inflamatórios e estressores, agravando e desencadeando as lesões cutâneas.¹⁵

Com isso, torna-se evidente a importância de estudos relacionados à temática, vez que o tratamento por muitas vezes tem se voltado a apenas um pilar da doença, tornando-se em muitos casos insuficiente para a resolução clínica.

No que concerne à saúde mental dos pacientes com acne, muito se tem discutido acerca de um tratamento multidisciplinar junto à psiquiatria e psicologia como forma de atingir melhores resultados nas lesões de pele. A exemplo disso, estudos mostraram o benefício da Terapia Cognitivo Comportamental não somente para o bem estar mental do paciente como também para melhoria do estado da pele e qualidade de vida,¹⁶ isso porque, como demonstrou outro estudo, a psicoterapia tem a capacidade de reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, agindo assim em um importante

mecanismo fisiopatológico.¹

Influência da disbiose na fisiopatologia da acne

A Tabela 3 a seguir inclui os principais achados do estudo no que se refere à disbiose e seu papel na fisiopatologia da acne. Foram utilizados os 7 artigos com resultados mais relevantes sobre a temática, escolhidos a partir dos critérios de inclusão e exclusão mencionados anteriormente. Com eles é possível observar a grande concordância entre os trabalhos sobre a existência desse eixo de intercomunicação intestino-pele.

Autor/ Ano	Título do Artigo	Achados Principais	Conclusões
Lee YB, Byun EJ, Kim HS. (2019)	Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review	O estudo trouxe um grande referencial teórico que aprova a existência e funcionamento do eixo cérebro-intestino-pele, dentre eles, estudos metagenômicos recentes que mostram que a acne vulgar é caracterizada pela dominância de cepas virulentas de <i>C. acnes</i> . Entretanto, quanto a isso os estudos possuem limitações e vieses, indicando a necessidade de uma melhor investigação.	A constatação da existência do eixo cérebro-intestino-pele deixa claro que os micróbios intestinais têm efeitos significativos na acne. Há uma importante relação entre a acne vulgar e a dominância de cepas virulentas de <i>C. acnes</i> .
Rozas M, Hart de Ruijter A, Fabrega MJ, Zorgani A, Guell M, Paetzold B, Brillet F. (2021)	From Dysbiosis to Healthy Skin: Major Contributions of Cutibacterium acnes to Skin Homeostasis	A pele saudável apresenta uma grande diversidade de cepas de <i>C. Acnes</i> , entretanto, a pele com acne se apresentou com uma menor diversidade clonal, se correlacionando com aumento da inflamação da pele. A revisão embarca múltiplos mecanismos pelos quais o <i>C. Acnes</i>	O estudo traz mudanças na percepção do <i>C. acnes</i> como um organismo puramente patogênico para um micróbio comensal benéfico essencial para a saúde da pele. As descobertas reforçam um potencial terapêutico do <i>C. acnes</i> como probiótico apresentando redução na contagem de lesões acneicas.

		<p>interage com o sistema imune promovendo cicatrização da pele e homeostase.</p> <p>Alguns estudos analisados apresentaram potenciais benefícios do uso de cepas tópicas de <i>C. Acnes</i> como probiótico.</p>	
<p>Park DH, Kim JW, Park HJ, Hahm DH. (2021)</p>	<p>Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut–Skin Axis in Atopic Dermatitis</p>	<p>As descobertas demonstraram significativa disbiose intestinal e cutâneas em pacientes com dermatite atópica, sendo a diversidade microbiana reduzida associada à prevalência de bactérias patogênicas que agravam as doenças de pele. Além disso, com a mudança da microbiota, há também interferência na produção de ácidos graxos de cadeia curta responsáveis pela modulação imune e manutenção da barreira cutânea.</p>	<p>Probióticos se demonstraram eficazes na redução da gravidade da doença de pele através da influência na resposta imune e redução de marcadores inflamatórios.</p> <p>Terapias com base na composição do microbioma podem alterar significativamente o curso clínico da doença de pele.</p> <p>O uso de probióticos e prebióticos se demonstrou promissor.</p>
<p>Ryguła I, Pikiewicz W, Kaminiów K. (2024)</p>	<p>Impact of Diet and Nutrition in Patients with Acne Vulgaris</p>	<p>O estudo sugere uma correlação significativa entre componentes dietéticos específicos e a gravidade da acne vulgar.</p> <p>Aumento do consumo de leite desnatado se mostrou fortemente associado ao agravamento da acne devido aos resíduos hormonais que podem interferir na produção de sebo e proliferação de queratinócitos</p>	<p>A revisão confirma a contribuição de alguns hábitos alimentares na patogênese da acne.</p> <p>Entretanto, há grande divergência na literatura quanto aos tipos de leite e sua associação com a acne.</p> <p>Há necessidade de mais estudos a fim de solidificar as evidências quanto a essa temática.</p>

		O consumo de carboidratos refinados foi associado ao aumento nos níveis de insulina e IGF1.	
Szántó M, Dózsa A, Antal D, Szabó K, Kemény L, Bai P. (2019)	Targeting the gut-skin axis- Probiotics as new tools for skin disorder management?	O estudo afirma que os probióticos orais têm sido alvo de diversas pesquisas como uma modalidade simples, segura e barata no tratamento terapêutico da inflamação da pele. A pesquisa focou principalmente nas doenças inflamatórias de pele mais comuns (dermatite atópica, psoríase, rosácea, acne vulgar) ligadas a uma composição de microbiota intestinal perturbada. Destacaram novos pontos onde os probióticos podem atuar.	O estudo mostrou resultados promissores no que tange ao uso de probióticos, entretanto, refere que a implementação terapêutica é difícil devido à heterogeneidade do regime suplementar aplicado nos estudos analisados. O estudo incentiva o investimento em mais pesquisas na área a fim de explorar de forma segura o potencial terapêutico dos probióticos orais na dermatologia.
Alshammri e FF, Alshammar i R, Alharbi RM, Khan FH, Alshammar i SK.(2020)	Epidemiology of Acne Vulgaris and Its Association With Lifestyle Among Adolescents and Young Adults in Hail, Kingdom of Saudi Arabia: A Community-Based Study	A prevalência de acne leve a moderada entre os entrevistados foi relatada como 65%. Foram observadas correlações significativas, sendo elas: Faixa etária de 21 a 25 anos (p-valor = 0,000); Tipo de pele oleosa (p-valor = 0,000); Obesidade com IMC ≥ 30 (p-valor = 0,005); Estilo de vida estressante (p-valor = 0,040); Ciclos menstruais irregulares (p-valor = 0,027).	O estudo conclui que fatores de estilo de vida têm influência significativa na ocorrência da acne vulgar. Além disso, sugere que modificações no estilo de vida, especialmente ajustes na dieta e controle do estresse, podem desempenhar um papel importante na redução da incidência e gravidade das lesões acneicas.
Abdi A, Oroojzadeh	Immunological aspects of	O estudo mostra que os probióticos exercem	Há fortes evidências comprovando a interferência e o

P, Valivand N, Sambrani R, Lotfi H. (2024)	probiotics for improving skin diseases: Influence on the Gut-Brain-Skin Axis	seus efeitos modulando a produção de citocinas, independente da administração, oral ou tópica. Eles ainda reforçam a barreira cutânea através da produção de peptídeos antimicrobianos e da indução da diferenciação e regeneração dos queratinócitos.	papel significativo do uso de probióticos no tratamento de doenças de pele. Entretanto, muitas questões em torno dos probióticos permanecem sem resposta, fazendo-se necessária uma investigação mais aprofundada de seus mecanismos de ação no contexto de doenças de pele.
--------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabela 3. Influência da disbiose na fisiopatologia da acne

Fonte: elaborado pelos autores.

Pode-se imaginar que pele e intestino são órgãos completamente diferentes, entretanto suas semelhanças são significativas. Assim como a pele, o intestino é essencial nas funções imunológicas e neuroendócrinas. Ambos estão constantemente expostos a fatores externos, desde microrganismos até alimentos, atuando como primeira linha de defesa do organismo à entrada de patógenos, eliminando-os em um processo conjunto da barreira epitelial com o sistema imunológico. Para isso, pele e intestino são revestidos fisiologicamente por um microbioma estável, capaz de manter o organismo saudável e protegido.¹⁷

Os microbiomas da pele e intestino não são isolados entre si, ao contrário, conseguem se comunicar através da sinalização neuroendócrina pela corrente sanguínea. Podendo, com isso, a disbiose intestinal - que consiste em alterações na composição deste microbioma ou a falta de equilíbrio entre esses microrganismos - interferir na homeostase cutânea.

Isso ocorre porque os micróbios presentes em cada um dos sítios são capazes de produzir substâncias como neurotransmissores, sendo estes norepinefrina, serotonina, dopamina, entre outros. Logo, a depender de qual microrganismo esteja predominando na microbiota intestinal, haverá uma maior produção de determinado neurotransmissor, que por sua vez, atuando no sistema neuroendócrino poderá sinalizar diferentes mensagens para o organismo como um todo, dentre elas, a ativação das vias de inflamação sistêmica.⁸

A microbiota cutânea equilibrada é composta, dentre outros, por *Staphylococcus Epidermidis*, *Corynebacterium* e *Cutibacterium Acnes* (principalmente em locais com maior quantidade de sebo, como a face). O aumento da proliferação desta última foi por muito tempo associada ao aparecimento da acne, hodiernamente, entende-se que a perda da diversidade da microbiota é o principal gatilho na formação das lesões acneicas.

O microbioma intestinal por sua vez compõe-se principalmente de *Firmicites*, *Bacterioidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*, além de alguns microrganismos tidos como protetores como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Butyricoccus*, *Coprobacillus* e *Allobaculum*.

Alguns estudos se voltaram a compreender a interconexão entre esses microbiomas e a formação da acne, e os resultados encontrados sugerem que o desequilíbrio intestinal aumenta a permeabilidade desse órgão permitindo a entrada de toxinas e bactérias inapropriadamente, com isso, é iniciado um processo inflamatório como defesa, desencadeando o aumento sistêmico de IGF1 e insulina, ativando a via mTOR - a mesma via relatada na ingestão de alimentos com alto teor glicêmico, tendo como consequência o aumento da produção de sebo e o potencial de piorar a acne.⁸

Desse modo, estudos compararam a alteração da microbiota intestinal em pacientes com e sem acne, sendo exibida uma menor proporção de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Butyricoccus*, *Coprobacillus* e *Allobaculum* - microrganismos considerados protetores - em pacientes com lesões acneicas. Dessa forma, outros estudos se empenharam em buscar o benefício da administração de probióticos e prebióticos em pacientes com acne, obtendo resultados promissores. Isso se deve principalmente ao fato dos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* fortalecerem a barreira intestinal reduzindo sua permeabilidade, estimularem a produção de células T CD4 e dendríticas, além de suprimirem a resposta de células T auxiliares, células B e a produção de citocinas, com isso, reduzindo a inflamação.

Não obstante, acredita-se ainda que os *Lactobacillus* têm a capacidade de reduzir em cerca de 4 vezes o nível de IGF1, podendo assim, se usado como probiótico, melhorar a acne através da regulação desta cascata inflamatória.⁸

Outrossim, foi possível observar esse êxito também na aplicação de probióticos

tópicos em alguns estudos porque, em condições específicas, essas bactérias podem colonizar a pele e induzir os queratinócitos a produzir Peptídeos Antimicrobianos (AMP's) ou outros metabólitos capazes de inibir ou eliminar micróbios patogênicos, como o *C. Acnes*. Além disso, alguns probióticos como *L. plantarum* e *L. acidophilus*, podem inibir a atividade de várias citocinas e mediadores inflamatórios, tendo ainda o *L. plantarum* a capacidade de diminuir a produção de lipídios.¹⁷

Com isso, em diversos estudos se confirma o benefício do uso de probióticos tópicos ou orais confirmando que se trata de uma área de pesquisa promissora no que tange ao tratamento das lesões acneicas.

Conexão do eixo cérebro-intestino-pele

Tendo sido abordados todos esses pontos, já foi possível inferir diversas conexões entre os sistemas e a mediação do eixo cérebro-intestino-pele na formação da acne. Ademais, é possível correlacionar esta ligação entre os três sistemas concomitantemente. Demonstrando esta relação estreita, estudos experimentais revelaram que o estresse prejudica a microbiota intestinal, fazendo com que os micróbios intestinais produzam neurotransmissores, como a norepinefrina, que atravessam a mucosa intestinal e, entrando na corrente sanguínea, desencadeiam uma inflamação sistêmica através do aumento da liberação de cortisol, que por sua vez aumenta a produção de sebo, facilitando o desenvolvimento da acne. Do mesmo modo, níveis elevados do hormônio do estresse (cortisol), liberam epinefrina, alterando o sistema nervoso entérico levando a inflamação intestinal e alterando a permeabilidade do intestino e sua microbiota. O microbioma intestinal regula a concentração de citocinas inflamatórias que interferem na homeostase cerebral desencadeando ansiedade e estresse, além de também afetar a pele ao acessar a corrente sanguínea, alterando sua homeostase.⁸

A grande quantidade de fatores envolvidos pode dificultar a compreensão do mecanismo. Para isso, foi criada a Figura 3 na qual pode-se observar a ilustração desse eixo.

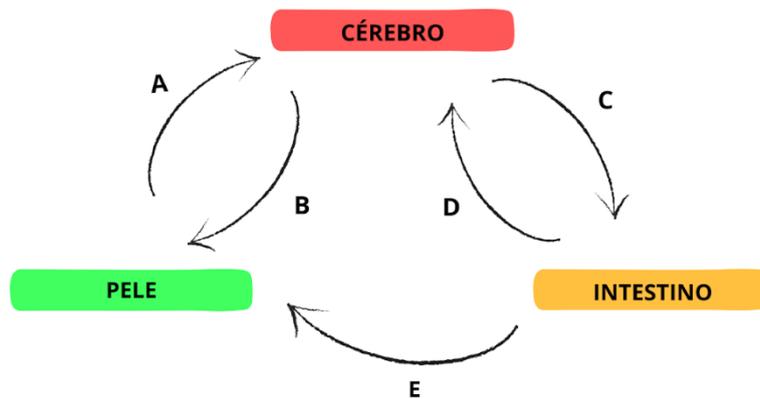


Figura 3: Conexão do eixo cérebro-intestino-pele. A-autoimagem e estigmas sociais desencadeiam sintomas ansiosos, depressão e estresse. B-estresse ativa o eixo HPA e produz cortisol e andrógenos aumentando produção de sebo. C-estresse aumenta o tempo do trânsito intestinal estimulando o crescimento bacteriano anormal e o cortisol compromete a barreira enteral, levando à consequente disbiose e inflamação. D-disbiose leva à secreção de norepinefrina e citocinas inflamatórias que geram estresse, ansiedade e inflamação sistêmica. E-dieta ocidental aumenta níveis de IGF1 e insulina circulantes que aumentam produção de sebo. Essa dieta também reduz a diversidade da flora intestinal levando a inflamação sistêmica. A disbiose intestinal através da corrente sanguínea tem acesso a pele alterando sua flora e homeostase.

Fonte: elaborado pelos autores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, há de se confirmar que o desfecho desta revisão aponta a estreita correlação entre os fatores psíquicos, a microbiota intestinal e a ocorrência de lesões acneicas, reforçando a pergunta inicial da influência do eixo cérebro-intestino-pele no desenvolvimento e agravamento dessa condição.

Estes achados são relevantes pois a interação entre esses sistemas destaca a necessidade de uma abordagem abrangente no tratamento desta afecção redirecionando a terapêutica para além da metodologia farmacológica atual, abarcando os mais diversos pilares fisiopatológicos da acne, alcançando assim um maior êxito no tratamento, reduzindo o sofrimento psíquico e físico desses pacientes.

O presente estudo, entretanto, possui algumas limitações, incluindo a pouca literatura que abrange todos esses mecanismos etiológicos em conjunto, sendo em sua imensa maioria, pesquisas isoladas abordando apenas um sistema, além de sumariamente serem compostos de estudos narrativos, não tendo sido encontrado nenhum ensaio clínico que aborde o tema de forma global. Dessa forma, pesquisas futuras devem buscar ser específicas, avaliando de forma objetiva a agregação dessas terapêuticas associadas ao tratamento convencional a fim de provar precisamente seu

benefício.

Por fim, os achados apresentados conferem a necessidade de uma visão abrangente ao se tratar a acne vulgar, devendo-se adotar uma associação das terapias farmacológicas convencionais aos novos achados como o uso de probióticos, incentivo à alimentação balanceada e a adesão a terapias psicológicas como aliados na melhoria da qualidade de pele e redução de lesões acneiformes.

REFERÊNCIAS

1. Mar K, Rivers JK. The mind-body connection in dermatologic conditions: a literature review. *J Cutan Med Surg.* 2023 Nov;27(6):628-40. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10714694/>]
2. Öncü I, Gürel G, Akkoyun A. The relationship of acne with somatosensory amplification, health anxiety, and depression levels. *Cureus.* 2022 Dec;14(12). Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36628010/>]
3. Zhang H, Chen M, Zhuo Q, et al. Role of stress in skin diseases: a neuroendocrine-immune interaction view. *Brain Behav Immun.* 2024 Feb;116:286-302. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38128623/>]
4. Saric-Bosanac S, North JP, Ho K, et al. The role of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-like axis in inflammatory pilosebaceous disorders. *Dermatol Online J.* 2020 Feb 15;26(2):13030/qt8949296f. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239884/>]
5. Basfar AS, Algamdi MA, Alraddadi MM, et al. Severity of acne, stress, and food habits of medical students at Taif University, Saudi Arabia. *J Family Community Med.* 2023;30(2):131-6. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37303837/>]
6. Ryguła I, Pikiwicz W, Kaminiow K. Impact of diet and nutrition in patients with acne vulgaris. *Nutrients.* 2024 May 14;16(10):1476. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38794714/>]
7. Szántó M, Dózsa A, Németh IB, et al. Targeting the gut-skin axis: probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol.* 2019 Nov;28(11):1210-8. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386766/>]
8. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2019 Jul 7;8(7):987. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678709/>]
9. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Microbial dysbiosis in the skin microbiome and its

- psychological consequences. *Microorganisms*. 2024 Sep 19;12(9):1908. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39338582/>]
10. Kazan D, Demirel A, Karakaya B, et al. Evaluation of depression, self-esteem, anxiety, and dermatological quality of life index in adolescent acne patients: a case-control study. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2024;58(2):210-5. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11249996/>]
 11. Molla A, El-Sabban LM, Alzaidi AM, et al. Assessment of anxiety and depression in patients with acne vulgaris in Medina: a case-control study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:999-1007. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34385831/>]
 12. Xu S, Zhang T, Zhang H, et al. The analysis of acne increasing suicide risk. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 18;100(24). Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128844/>]
 13. Aslan Kayiran M, Karadag AS, Jafferany M. Psychodermatology of acne: dermatologist's guide to inner side of acne and management approach. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6). Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770727/>]
 14. Sood S, Jafferany M, Vinaya Kumar S. Depression, psychiatric comorbidities, and psychosocial implications associated with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Dec;19(12):3177-82. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006820/>]
 15. Zhu J, Han L, Song H, et al. Sleep quality, circadian preferences, and mood among patients with acne vulgaris: a case-control study. *Sleep Breath.* 2023 Oct;27(5):1997-2003. Disponível em: [<https://link.springer.com/article/10.1007/s11325-023-02777-5>]
 16. Revankar RR, Kamat US, D'souza SM, et al. Cognitive behavior therapy as dermatological treatment: a narrative review. *Int J Womens Dermatol.* 2022 Dec;8(4). Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9788967/>]
 17. De Almeida CV, Antiga E, Lulli M. Oral and topical probiotics and postbiotics in skincare and dermatological therapy: a concise review. *Microorganisms*. 2023 May 27;11(6):1420. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37374920/>]
 18. Altalhi ER, Alsulami SA, Alshaikh R, et al. Association of psychological stress with skin symptoms among the population in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Cureus*. 2023 Nov 11;15(11). Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10712576/>]
 19. Muzaffar KH, Al-Turki SA, Al-Khater AH, et al. Prevalence of anxiety, depression, and body dysmorphic disorders among dermatology outpatients with acne

- vulgaris at a public hospital in Saudi Arabia. *Cureus*. 2024 Jul 19;16(7). Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11330682/>]
20. Kashyap S, Besra L, Kar HK. Evaluation of risk factors associated with adult-onset acne in patients attending a tertiary care center in East India: a case-control study. *Cureus*. 2024 Jan 31;16(1). Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10906343/>]
 21. Christensen RE, Jafferany M. Psychiatric and psychologic aspects of chronic skin diseases. *Clin Dermatol*. 2023;41(1):75-81. Disponível em: [<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X23000330?via%3Dihub>]
 22. Lukaviciute L, Ivaska J, Berzanskyte A, et al. Anxiety, depression, and suicidal ideation amongst patients with facial dermatoses (acne, rosacea, perioral dermatitis, and folliculitis) in Lithuania. *Dermatology*. 2020 Apr 6;236(4):314-22. Disponível em: [<https://karger.com/drm/article-abstract/236/4/314/114567/Anxiety-Depression-and-Suicidal-Ideation-amongst?redirectedFrom=fulltext>]
 23. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, et al. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: a meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):532-41. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088269/>]
 24. Bondade S, Hosthota A, Basavaraju V. Stressful life events and psychiatric comorbidity in acne—a case-control study. *Asia Pac Psychiatry*. 2019 Mar;11(1). Disponível em: [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/appy.12340>]
 25. Kostecka M, Stec M, Piotrowska M, et al. The impact of common acne on the well-being of young people aged 15–35 years and the influence of nutrition knowledge and diet on acne development. *Nutrients*. 2022 Dec 13;14(24):5293. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9784447/>]
 26. Scutari M, Kerob D, Salah S. Inferring skin–brain–skin connections from infodemiology data using dynamic Bayesian networks. *Sci Rep*. 2024 May 4;14:10266. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11069591/>]
 27. Rozas M, Lora VR, Osuna AV, et al. From dysbiosis to healthy skin: major contributions of *Cutibacterium acnes* to skin homeostasis. *Microorganisms*. 2021 Mar 18;9(3):628. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803499/>]
 28. Park DH, Kim HJ, Lee DH, et al. Comparative analysis of the microbiome across the gut–skin axis in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 19;22(8):4228. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073639/>]
 29. Liu L, Pan J, Gao X, et al. Acne and risk of mental disorders: a two-sample Mendelian randomization study based on large genome-wide association data. *Front Public Health*. 2023 Mar 31;11:1156522. Disponível em:



- [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10102334/>]
30. Alshammrie FF, Alshammari RH, Alshammari MA, et al. Epidemiology of acne vulgaris and its association with lifestyle among adolescents and young adults in Hail, Kingdom of Saudi Arabia: a community-based study. *Cureus*. 2020 Jul 19;12(7). Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821620/>]
 31. Abdi A, Amini A, Rahimi B, et al. Immunological aspects of probiotics for improving skin diseases: influence on the gut-brain-skin axis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024 Apr 2;702:149632. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38340656/>]
 32. Siddiqui R, Makhlof Z, Khan NA. The increasing importance of the gut microbiome in acne vulgaris. *Folia Microbiol (Praha)*. 2022 Dec;67(6):825-35. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35711021/>]
 33. Mashayekhi Goyonlo V, Amiri H, Rakhshan M, et al. Cognitive behavioral therapy as an adjuvant therapy in acne excoriée: a randomized controlled clinical trial. *J Dermatol Treat*. 2022 Feb 17;33(2):782-8. Disponível em: [<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2020.1776207>]