

ISSN 0103-4030

Cosmetics & Toiletries

Brasil

Revista de Cosméticos & Tecnologia

Jul/Ago 2018 • Vol. 30 • Nº 4

30º ano

www.cosmeticsonline.com.br

Classificação
de tinturas
capilares

Parcerias
entre marcas
e blogueiras

Microbioma
Cutâneo

Preço R\$ 25,00

TECNOPRESS

Maria Luisa Arruda Mortara Batistic em Persona



Equilíbrio da Microbiota para Benefício da Pele

Stefan Hettwer, Emina Besic Gyenge, Brigit Suter, Sandra Breitenbach, Barbara Obermayer
Rahn AG, Zurique, Suíça



A microbiota é uma parte importante da pele. O sebo, os corneócitos e o suor modulam a população dos microrganismos presentes na pele. Aqui, é apresentado um novo ingrediente ativo contendo bioflavonoides derivados de *Maclura cochinchinensis*, capaz de reequilibrar a microbiota danificada e de reduzir manchas da pele oleosa e propensa à acne.



La microbiota es una parte importante de la piel. El sebo, los corneócitos y el sudor modulan la población de los microorganismos presentes en la piel. Aquí se presenta un nuevo ingrediente activo que contiene bioflavonoides derivados de *Maclura cochinchinensis*, capaz de reequilibrar la microbiota dañada y reducir las manchas de la piel grasa, y propensa al acné.



The microbiota is an important part of the skin. Sebum, corneocytes and sweat modulate the population of the microorganisms present in the skin. Here is a new active ingredient containing bioflavonoids derived of *Maclura cochinchinensis*, which is able to rebalance the damaged microbiota and reduce oily, acne-prone skin spots.

A pele é o nosso maior órgão, com uma superfície de aproximadamente 1,7 metro quadrado. Ela nos protege de influências externas, é importante para a termorregulação e é definitivamente fundamental para a aparência. No entanto, nossa pele não é só nossa. Bilhões e bilhões de pequenos companheiros estão se acomodando na superfície da nossa pele: os microrganismos. No total, cerca de 100 bilhões de bactérias e fungos usam nossa pele como seu *habitat*.¹ Esse número incrivelmente grande corresponde exatamente à totalidade das nossas células da pele.²

Os avanços que ocorrem recentemente as técnicas de análise do microbioma revelaram uma diversidade bacteriana muito maior na pele em comparação à detectada pelos métodos tradicionais em cultura. Em nossos estudos sobre a pele propensa à acne, detectamos bactérias de 6 filos, mais de 80 famílias e não menos do que 500 espécies diferentes de bactérias. Pode-se imaginar que isso seja apenas uma fração do que pode ser encontrado na pele normal. Além disso, a pele de indivíduos de diferentes etnias e que vivem em diferentes continentes pode abrigar espécies ainda mais distintas.

A microflora da pele é uma proteção importante contra agentes externos potencialmente prejudiciais. Ao ocupar todos os nichos da pele, a colonização por bactérias patogênicas é fortemente reduzida. Nosso suor também desempenha um papel importante no fornecimento das melhores condições para a microflora benéfica, tornando o pH levemente ácido na superfície da pele.³

A microflora também é responsável pelo típico odor de um ser humano. Especialmente em áreas úmidas, onde as glândulas sudoríparas apócrinas secretam uma composição especial de sebo, os estafilococos, os *Corynebacterium* e os bacilos degradam o sebo, o material das células mortas e os componentes da superfície da pele. Ao liberar seus metabólitos, é produzido o odor corporal típico de um ser humano (Figura 1).

Alterações na pele devido ao desequilíbrio da microflora

Uma microflora desequilibrada pode ser a razão de ocorrerem certos problemas de pele, como acne, eczema atópico e infecções fúngicas. No entanto, ela não é a causa raiz dos problemas de pele, mas reage às suas funções desreguladas.

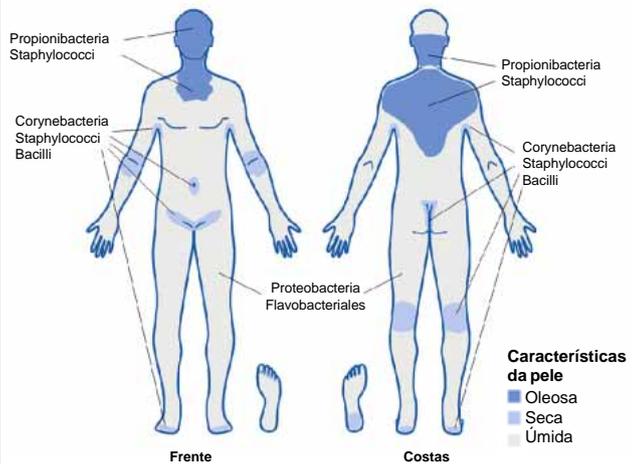
Tipicamente, os microrganismos respondem aos “nutrientes” da pele. No caso da pele oleosa, existe muito sebo, o qual estimula o crescimento de estafilococos e de *Propionibacterium*. Assim, aprisionados em zonas anaeróbias de poros entupidos da pele devido à hiperqueratinização, esses microrganismos são os principais responsáveis pela formação de manchas inflamatórias e de acne.

Por causa da superprodução de sebo, o ducto sebáceo é preenchido com excesso de sebo e queratinócitos mortos. A oxidação transforma a textura gordurosa do sebo em uma consistência de cera e a melanina de queratinócitos mortos é oxidada e se torna preta. Isso é reconhecido como comedões (pontos pretos) na face. O sebo subsequente ficará preso em um tubo anaeróbico. Essa é a melhor condição para a colonização de *Propionibacterium acnes*, uma bactéria gram-positiva anaeróbica que se fixa nas partes ricas em sebo do corpo. Com densidade estimada de 100 a 1.000.000 por centímetro quadrado na pele, é responsável por aproximadamente metade da microflora total da pele⁵ e pode representar mais de 90% da microflora em condições de acne. Esse microrganismo alimenta-se de lipídios e secreta metabólitos, como porfirinas e lipopolissacarídeos, atraindo células da imunidade, que visam combater a infecção bacteriana.⁶ Em um estágio tardio, uma pústula de acne evolui e rompe a epiderme ao redor da haste do pelo, formando uma cicatriz na pele (Figura 2).

Tratamentos para acne e pele oleosa: equilíbrio da microbiota e reprogramação celular com retinoides

Farmacologicamente, existem duas estratégias principais para combater a oleosidade da pele e o surgimento de espinhas.

Figura 1. Localização dos gêneros bacterianos mais abundantes na superfície do corpo



Dependendo da produção de sebo ou da umidade, diferentes áreas do corpo humano são povoadas por diferentes espécies bacterianas.³⁻⁴

A primeira é a reprogramação de sebócitos para produzir uma quantidade menor de sebo, nutriente para a *P. acnes*. A segunda é o controle da excessiva colonização de bactérias por meio do uso de produtos de higienização agressivos contendo, por exemplo, peróxido de benzoíla. Esse tratamento tem como foco a *P. acnes*, que é a principal causa da reação inflamatória em uma espinha. No entanto, devido à natureza radical do peróxido de benzoíla, toda a microflora da pele é afetada por essa substância. Por isso, um tratamento de limpeza tão severo deve ser conduzido com acompanhamento médico. O uso regular de peróxido de benzoíla também provoca o ressecamento da pele.

O uso de antibióticos também é comum para combater uma microflora muito desequilibrada. No entanto, utilizar antibióticos de amplo espectro aumenta o risco do surgimento de linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes, que, de acordo com as últimas descobertas, também se instalam em poros e espinhas.⁷

Soluções cosméticas para a pele com tendência à acne podem apenas fornecer o arsenal dermatológico para evitar o agravamento de uma condição leve. Como uma microflora saudável é importante para reduzir o crescimento de espécies nocivas. Por-

tanto, é fundamental escolher moléculas inteligentes que tenham como alvo uma subpopulação específica de bactérias, no caso da pele oleosa predominantemente a *P. acnes* e, em áreas úmidas, a *Corynebacterium spec.*, que são responsáveis pelo surgimento do mau odor. Outras espécies não devem ser ou são pouco afetadas por esses tratamentos, para se manter uma microflora balanceada. Assim, devem ser encontrados ingredientes alternativos e de ação seletiva para cosméticos.

Objetivos

Um extrato em propilenoglicol, das folhas de *M. cochinchinensis*, tem a marca comercial *Seboclear-MP* (Rahn AG, Zurique, Suíça) e INCI name: *Propanediol (and) Bioflavonoids*. Como moléculas ativas principais, foram identificadas as isoflavonas preniladas isolupalbigenin, 6,8-diprenylorobol e 6,8-diprenylgenistein. Elas têm em comum o núcleo da isoflavona, com dois grupos prenila ligados em diferentes posições (Figura 3).

As isoflavonas, uma subclasse dos bioflavonoides, são metabólitos secundários vegetais que defendem a planta contra patógenos. Assim, são destinadas a atuar em formulações cosméticas como ingredientes de equilíbrio para a microflora da pele, sendo que o extrato das folhas de *M. cochinchinensis* foi testado *in vitro* e *in vivo* para comprovar sua eficácia.

Materiais e Métodos

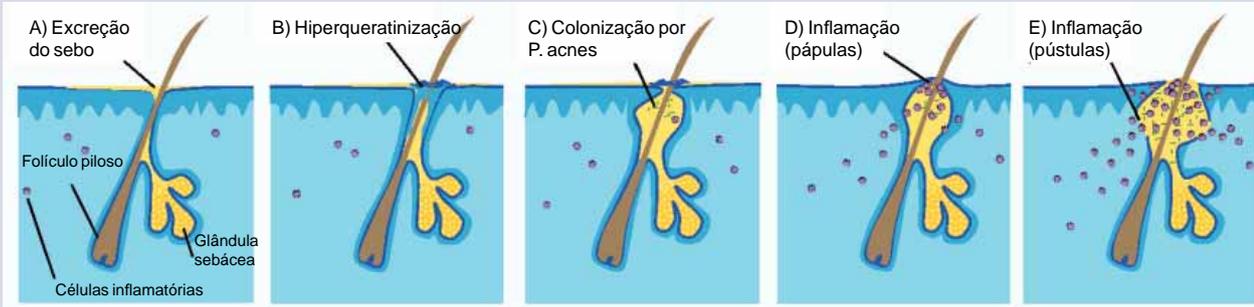
Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) em várias linhagens bacterianas da microflora da pele

O ativo foi diluído em diferentes concentrações em meio Müller-Hinton e o crescimento das linhagens bacterianas selecionadas foi analisado em condições aeróbias ou anaeróbias para *P. acnes* por 24-48 horas. A concentração mínima do ativo na qual não se observou crescimento bacteriano correspondeu à concentração inibitória mínima (CIM).

Estudos *in vivo*

Os estudos *in vivo* foram realizados seguindo os princípios de boas práticas de laboratório (BPL) e de boas práticas clínicas (BPC) e estavam em conformidade com os requisitos do sistema de garantia de qualidade. Esses estudos estavam de acordo com a

Figura 2. O desenvolvimento de acne é uma sucessão de vários eventos desfavoráveis



A) Devido a um estado inflamatório ou ao excesso de testosterona, a glândula sebácea é estimulada a aumentar a produção de sebo, aumentando a oleosidade da pele.

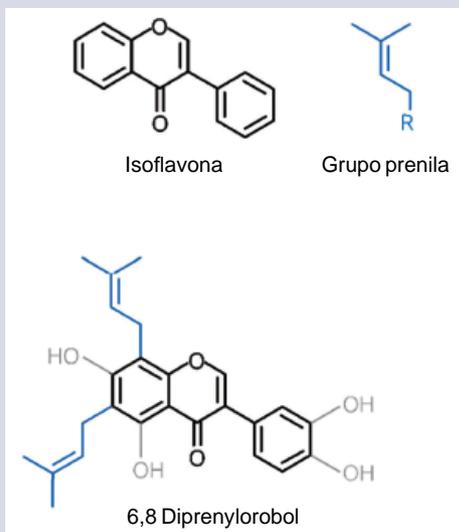
B) A hiperqueratinização dos queratinócitos leva ao entupimento dos poros (cravos).

C) A colonização do sebo preso por *P. acnes* induz uma reação imunológica da pele.

D) As células inflamatórias são atraídas e começam a combater a infecção bacteriana: surge uma pápula, que se desenvolve tornando-se uma pústula.

E) Uma exacerbação da infecção leva à ruptura do ducto sebáceo, espalhando a inflamação na derme.

Figura 3. As folhas de *Maclura cochinchinensis* contêm uma variedade de bioflavonoides na forma de isoflavonas prenildas



O 6,8-Diprenylorobol consiste na molécula de isoflavona (preto) com dois grupos laterais de prenil (azul) e quatro grupos hidroxila (cinza) ligados aos anéis aromáticos.

Declaração de Helsínque da Associação Médica Mundial. Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), informado por escrito no início dos estudos.

Determinação do microbioma da pele na pele acneica

Foi realizado estudo de aplicação de uma formulação contendo 3% do ativo durante 28 dias, em três voluntárias com pele acneica e oleosa, 18-45 anos (média de 28,7 anos). A formulação-teste foi aplicada duas vezes por dia no rosto das voluntárias. No dia 0 e dia 28, amostras de swab da superfície da pele na área nasolabial foram coletadas. A análise do sequenciamento de 16S rRNA identificou a diversidade microbiana da pele.

Determinação da densidade de *Corynebacterium spec.* e o odor das axilas

Foi realizado um estudo controlado por placebo para a comprovação do *claim* em desodorantes com 20 voluntários (11 homens e 9 mulheres), com idades entre 35 e 64 anos (média de 52,6), com odor axilar pronunciado. Após 10 dias de aplicação de uma formulação de sabonete padrão, os indivíduos com odor axilar pronunciado lavaram suas axilas de forma definida no instituto de teste (pré-condicionamento). Após 6 horas e 24 horas, três pessoas avaliaram o mau odor cheirando a axila dos voluntários. Após 24 horas, suas axilas foram lavadas novamente e um spray com ou sem 1% do ativo foi aplicado, respectivamente, em cada uma das axilas. O surgimento do mau odor foi avaliado da mesma forma que anteriormente. Após 6 horas da aplicação, amostras de swab foram coletadas para investigar as unidades formadoras de colônia (UFCs) das bactérias e das bactérias corineformes em meio ágar base sangue columbia.

Efeito do ingrediente ativo na pele propensa à acne

Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, hemiface e randomizado, 21 mulheres com pele caucasiana oleosa saudá-

vel, com idades entre 16-24 anos (média de idade de 19,4 anos) aplicaram uma emulsão sem (placebo) ou contendo 3% do ativo, duas vezes ao dia em meia face. Os pontos inflamatórios foram avaliados por meio do sistema fotográfico *Visia* (Canfield, Parsippany NJ, EUA), com canal de luz vermelha, e as porfirinas foram detectadas com o mesmo equipamento e com canal de luz UV.

Resultados

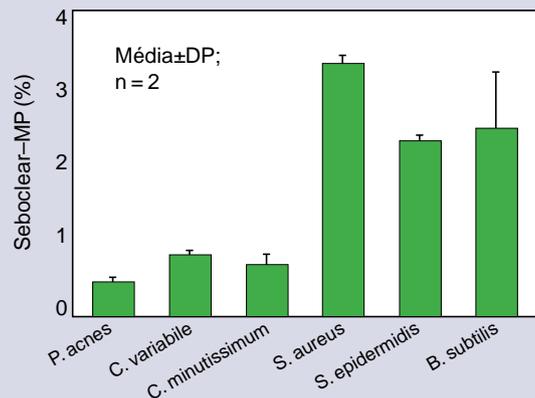
Supressão seletiva de actinobactérias por isoflavonas prenildas

As isoflavonas prenildas de *Maclura cochinchinensis* alteram a regulação do crescimento da microflora da pele. Dependendo da linhagem bacteriana, elas suprimem o crescimento de bactérias mais ativas, como a *P. acnes*, principal bactéria agravante da acne, e a *Corynebacterium spec.*, que se prolifera em áreas úmidas do corpo, responsáveis pelo surgimento do mau odor (Figura 4). Na concentração de 0,5-1% do ativo é eficaz contra essas actinobactérias desfavoráveis. Em concentrações mais altas, o crescimento de estafilococos e de *Bacillus subtilis* também é regulado.

Isoflavonas prenildas regulam o microbioma da pele *in vivo*

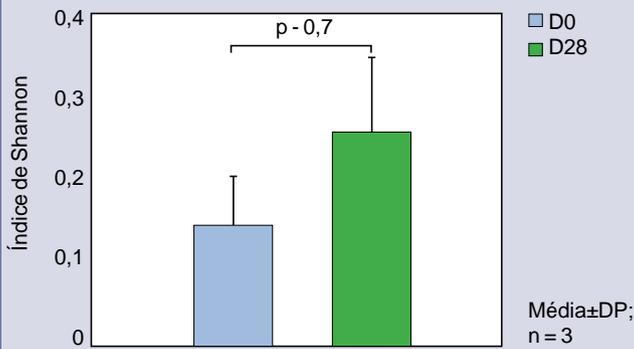
A análise da microflora da pele nos indivíduos com lesões de acne antes da aplicação do ativo comprovou que havia desbalanço de microrganismos, em cada participante do estudo. A maioria das bactérias da pele encontrada foi representada pela *Propionibacterium spec.* (87-98%), das quais 99% eram *P. acnes*. Em todos os participantes do estudo, a abundância de actinobactérias, da qual pertencem a *Propionibacterium sp.* e a *Corynebacterium sp.*, foi reduzida pela aplicação do ativo. Após 28 dias, a quantidade de *P. acnes* diminuiu 10% ou 12% em 2 dos 3 participantes do estudo. Em contraste com isso, a biodiversidade nos filos de firmicutes (por exemplo, *Staphylococcus sp.* e *B. subtilis*) e proteobactérias aumentou. Assim, o índice de Shannon estava aumentado para todos os participantes do estudo, indicando um microbioma diversificado a caminho de uma microflora normal e equilibrada da pele (Figura 5). Esse resultado está de acordo

Figura 4. Concentração inibitória mínima (CIM)



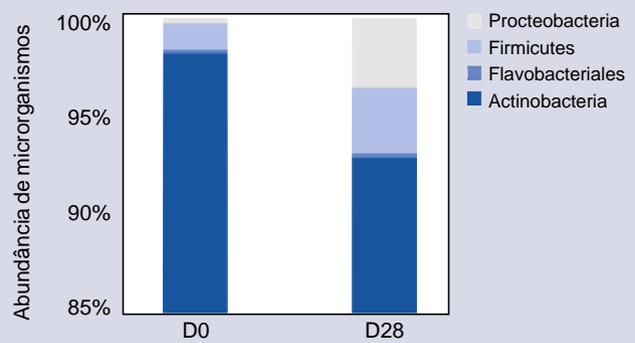
O Seboclear-MP modula o crescimento da microflora da pele, especialmente *Propionibacterium acnes*, a principal bactéria que agrava o desenvolvimento da acne, e de *Corynebacterium spec.*, que são responsáveis pelo mau odor. Impede-se o crescimento descontrolado desses microrganismos.

Figura 5. Índice de Shannon de diversidade do microbioma



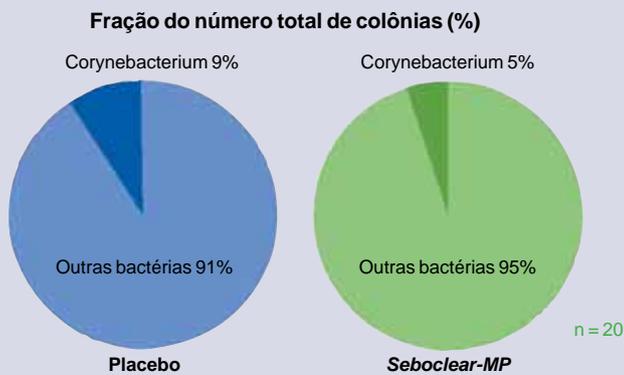
Após 28 dias de aplicação do *Seboclear-MP*, houve aumento de 73% do índice de Shannon, o que indica uma diversificação da microflora da pele. Teste t de Student.

Figura 6: Biodiversidade do microbioma da pele de um participante do estudo com 23 anos de idade



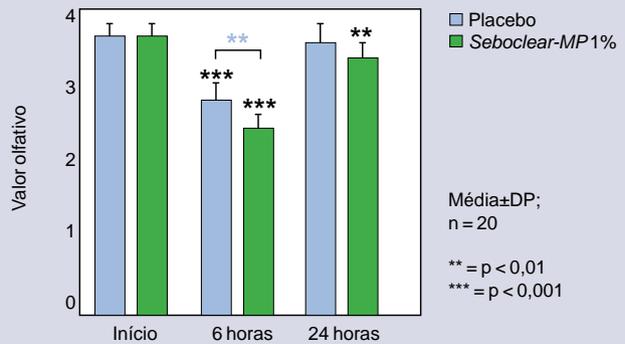
Após a aplicação de 3% de *Seboclear-MP* durante 28 dias, a predominância de actinobactérias (como *P. acnes* e *Corynebacterium sp.*) foi reduzida. A diversidade no filo firmicutes (como *Staphylococcus sp.* e *B. subtilis*) e proteobactéria, um grupo altamente diversificado entre a microflora da pele,⁸ foi aumentada em 150% e 860%, respectivamente. Para melhor visualização, o escalonamento inicia em 85%.

Figura 7. Bactérias Corynebacterium após 6 horas



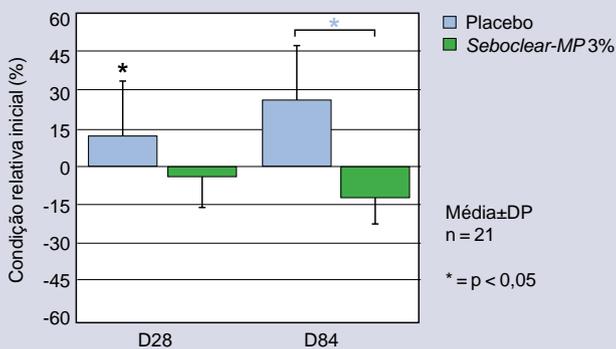
O *Seboclear-MP* reduz a fração de bactérias *Corynebacterium* na microflora axilar. Como as bactérias corineformes são a causa do mau odor nas regiões úmidas do corpo, a redução dessas bactérias diminui esse odor. Outras bactérias: todos os tipos de bactéria presentes nas unidades formadoras de colônias, exceto as bactérias *Corynebacterium*.

Figura 8. Intensidade do mau odor axilar



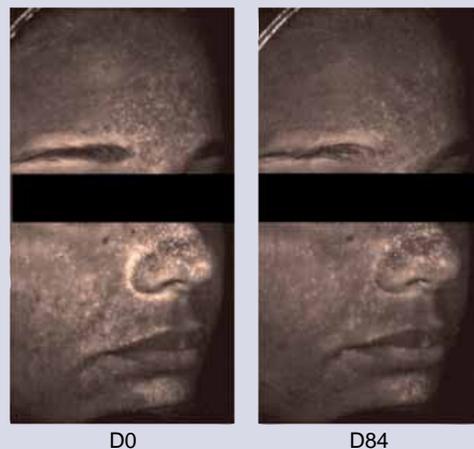
Seis horas após a lavagem das axilas e a aplicação de uma formulação desodorante com 1% de *Seboclear-MP*, observou-se redução significativa do mau odor em relação ao valor inicial e ao placebo. Após 24 horas, o mau odor ainda foi significativamente reduzido em relação ao valor inicial. Teste t de Student: os valores estatísticos, em preto, referem-se à comparação com a linha de base inicial, enquanto os valores em azul referem-se à comparação com o placebo.

Figura 9. Contagem de porfirina



O *Seboclear-MP* reduz a quantidade de porfirina. Após 84 dias, as porfirinas foram significativamente reduzidas em comparação com o placebo. Teste de Wilcoxon: os valores estatísticos, em preto, referem-se à linha de base inicial, enquanto os valores em azul referem-se à comparação com o placebo.

Figura 10. Imagem das porfirinas obtidas por meio do aparelho Visia



Após 84 dias, o número de poros com porfirinas foi reduzido significativamente em comparação com o placebo.

com o perfil de especificidade antimicrobiana determinado na Figura 4. Por causa da alta diversidade individual e ao pequeno número de participantes do estudo, a significância estatística dos resultados ainda não foi alcançada (Figura 6).

Isoflavonas preniladas reduziram a *Corynebacterium in vivo* e o mau odor nas axilas

A análise das amostras de swab após 6 horas de aplicação da formulação-placebo ou com *Seboclear-MP* nas axilas revelou redução das bactérias *Corynebacterium* em 44,4% em comparação ao placebo, devido à atividade das isoflavonas preniladas presentes no ativo (Figura 7). Após 6 horas do tratamento com 1% do ativo, a fração de *Corynebacterium* era de 5% entre todas as unidades formadoras de colônia, sendo no grupo placebo um total de 9%. Esses valores corroboram os resultados encontrados na avaliação olfativa do odor das axilas, sendo as bactérias *Corynebacterium* responsáveis pelo surgimento do mau cheiro nessa região. As axilas não tratadas desenvolveram odor pronunciado após 24 horas, com valor de aproximadamente 3,5. Após a aplicação de um spray desodorante, o valor foi reduzido para 1,2 unidade para o grupo tratado e para 0,83 unidade para o placebo (Figura 8), demonstrando sua performance superior após 6 horas. Depois de 24 horas, o mau odor nas axilas tratadas com o ativo ainda diminuiu significativamente em 0,25 unidade, enquanto o placebo retornou ao valor inicial.

Isoflavonas preniladas reduzem *P. acnes in vivo* e os sinais de acne

Enquanto a aplicação da formulação-placebo na hemiface aumentou significativamente a contagem de porfirina (a medida da colonização de *P. acnes* nos ductos sebáceos), a mesma formulação com 3% do ativo diminuiu, significativamente e de forma contínua, esse parâmetro no grupo tratado com o ativo em relação ao placebo (Figura 9). O efeito pode ser bem visualizado por meio de imagens obtidas com o canal de luz UV do aparelho *Visia* (Figura 10).

Sinais inflamatórios (pontos vermelhos) foram medidos com fotografia *Visia*. Após 28 dias de aplicação, o tratamento com o ativo reduziu em 8% a contagem de pontos vermelhos na pele com tendência à acne. Após 84 dias, os pontos foram

reduzidos significativamente em relação ao valor basal e o placebo em 22%, enquanto no grupo-placebo não houve alteração significativa (Figura 11).

Discussão

A pele normal abriga em sua superfície vários microrganismos bacterianos e fúngicos diferentes. Essas linhagens coabitam para criar a microflora benéfica individual. Sob certas condições, o equilíbrio da microflora pode mudar para uma situação desfavorável. O excesso de *P. acnes* pode causar a acne vulgar e o supercrescimento de estafilococos pode levar à inflamação da pele e à dermatite atópica sob certas condições da pele.³ A *Corynebacterium*, que se prolifera principalmente em áreas úmidas do corpo, pode causar queratólise exfoliativa plantar. Hiperidrose, odor desagradável e dor são as principais queixas clínicas.⁹

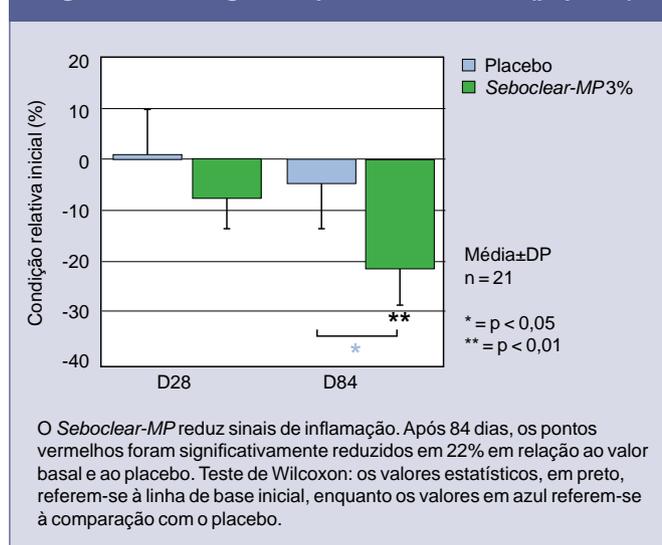
Os estafilococos e os bacilos são, em circunstâncias normais, desejáveis para que haja uma flora saudável na pele. Como as isoflavonas preniladas atuam seletivamente em *Propionibacterium* sp. e de *Corynebacterium* sp. (Figura 4) e não atuam como um antibiótico não seletivo, o desenvolvimento de resistência a antibióticos da *S. aureus* pode ser excluído. Além disso, a atividade inibitória das isoflavonas preniladas é menor para essa linhagem.

As isoflavonas preniladas também podem regular o microbioma *in vivo* na pele oleosa. Uma alta biodiversidade do microbioma da pele reflete uma pele saudável. No caso de pele oleosa e propensa à acne, a biodiversidade é reduzida devido à abundância de *Propionibacterium* sp., a qual é medida por meio do índice de Shannon. Na pele normal, o índice de Shannon tem um valor de cerca de 6,8.¹⁰ Quanto menor a diversidade, menor é o índice de Shannon. Em nosso estudo, o índice de Shannon foi extremamente baixo, de 0,15. Isso mostra que, predominantemente, as linhagens de *P. acnes* foram coletadas nas amostras de swabs. A razão só pode ser uma condição acneica grave da pessoa testada. No entanto, o tratamento com 3% do ativo por 84 dias levou ao aumento de 73% do índice de Shannon e a uma enorme diversificação de filos bacterianos, exceto ao aumento das actinobactérias, que, ao contrário, diminuíram. Embora o índice de Shannon comprove que a diversidade bacteriana total ainda permanece muito baixa, a tendência de que a microflora da pele se normalize é evidente. O resultado mostra as limitações dos ingredientes ativos cosméticos em relação aos ativos farmacológicos que só podem ser usados sob prescrição médica.

Para investigar o potencial do *Seboclear-MP* de inibir o crescimento de *Corynebacterium* sp., foi realizado um teste olfativo. O mau odor axilar é resultado da decomposição do suor e do sebo por essas bactérias. Curiosamente, o desenvolvimento do mau odor axilar acompanha as alterações hormonais na puberdade. Como é sabido, bebês e crianças não desenvolvem suor com odor forte até entrarem na adolescência. Demonstrou-se que o crescimento das bactérias *Corynebacterium* sp. foi modulado após o uso do ativo em comparação ao placebo e que essa diminuição de microrganismos corrobora a redução significativa do mau odor nas axilas após 6 horas.

A influência no crescimento de *P. acnes* foi avaliada em um estudo durante 84 dias, realizado em uma formulação-placebo e com 3% do ativo aplicados na face. Como resultado, as porfirinas, marcadores do crescimento de *P. acnes*, foram reduzidas

Figura 11. Contagem de pontos vermelhos (pápulas)



em 12% em relação ao valor basal e em 38% em comparação com o placebo. Como consequência, houve diminuição visível dos pontos vermelhos na face. Possivelmente, a presença de *P. acnes* agrava os processos inflamatórios na pele com tendência à acne, levando ao surgimento de manchas e espinhas.

A redução das *Corynebacterium sp.* na contagem de porfirinas, no estudo no mau odor axilar e do crescimento de actinobactérias, no estudo facial durante 28 dias, comprova o perfil de modulação no crescimento de microrganismos, comprovado por estudos *in vitro*.

Conclusão

É importante reduzir o número de bactérias indesejadas na manutenção de uma microbiota equilibrada, para manter a pele saudável. O crescimento excessivo de *P. acnes* ou *Corynebacterium sp.* pode agravar as condições acneicas e o mau odor. O *Seboclear-MP* atua como um regulador da microbiota, suprimindo seletivamente o crescimento dessas espécies indesejáveis. O número de porfirinas, medida de colonização de *P. acnes*, foi reduzido, assim como o número de *Corynebacterium* em testes *in vitro* e *in vivo*. Assim, tem-se a redução nos pontos inflamatórios e melhor aparência da pele. A atividade dos bioflavonoides é capaz de modular outros marcadores causadores das condições de pele acneica, bloqueando a 5 α -reductase e inibindo as enzimas COX e 5-LOX (dados não mostrados).

Referências

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* **14**(8):e1002533, 2016
2. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol* **40**(6):463-71, 2013
3. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* **9**(4):244-53, 2011
4. Troccaz M, Gaia N, Beccucci S, Schrenzel J, Cayeux I, Starkenmann C et al. Mapping axillary microbiota responsible for body odours using a culture-independent approach. *Microbiome* **3**(1):3, 2015
5. McGinley KJ, Webster GF, Ruggieri MR, Leyden JJ. Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: correlation of *Propionibacterium acnes* populations with sebaceous secretion. *J Clin Microbiol* **12**(5):672-5, 1980
6. Schmidt N, Gans EH. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. *J Clin and Aesthetic Derm* **4**(11):22-9, 2011
7. Adetutu AA, Oritsewehinmi B, Ikhiwili OM, Moradeke AO, Odochi AS, Adeola OE. Studies on *Staphylococcus aureus* isolated from pimples. *Pak J Biol Sci* **20**(7):350-4, 2017
8. Cosseau C, Romano-Bertrand S, Duplan H, Lucas O, Ingrassia I, Pigasse C et al. Proteobacteria from the human skin microbiota: species-level diversity and hypotheses. *One Health* **2**:33-41, 2016
9. Blaise G, Nikkels AF, Hermanns-Le T, Nikkels-Tassoudji N, Pierard GE. *Corynebacterium*-associated skin infections. *Int J Derm* **47**(9):884-90, 2008
10. Mukherjee S, Mitra R, Maitra A, Gupta S, Kumaran S, Chakraborty A et al. Sebum and hydration levels in specific regions of human face significantly predict the nature and diversity of facial skin microbiome. *Sci Rep* **6**:36062, 2016

RECEBA EM SUA CASA O MELHOR CONTEÚDO ESPECIALIZADO EM COSMETOLOGIA

Garanta o seu exemplar, antes de todos

studiod



Temática
Revista de negócios da indústria da beleza com foco em um único tema a cada edição

(3 edições)

ASSINATURA ANUAL R\$ 75,00*
(nacional)



Cosmetics & Toiletries
Referência na área de tecnologia cosmética, é a única revista do gênero em língua portuguesa

(6 edições)

ASSINATURA ANUAL R\$ 150,00*
(nacional)



oferta especial

Assine as duas:
Cosmetics & Toiletries Brasil e Edição Temática

COM DESCONTO
~~DE R\$ 225,00~~
POR R\$ 183,00

Assine agora!

Faça seu pedido pelo www.cosmeticsonline.com.br/shop/ ou se preferir ligue (11) 3884-8756



Escolha a forma de pagamento que mais combina com suas necessidades: transferência bancária ou pague seguro (cartões de crédito ou boleto bancário)

TECNOPRESS
www.cosmeticsonline.com.br