



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
DEPARTAMENTO ENGENHARIA QUÍMICA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS
CURSO ENGENHARIA DE ALIMENTOS

Marcella Mazuco de Oliveira

**Probióticos, paraprobióticos e pós-bióticos em cosméticos - Características
Gerais e Regulamentação**

Florianópolis
2023

Marcella Mazuco de Oliveira

**Probióticos, paraprobióticos e pós-bióticos em cosméticos - Características
Gerais e Regulamentação**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Engenharia de Alimentos, Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos do Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina apresentado como requisito para a obtenção do Título de Bacharel em Engenharia de Alimentos.

Orientador: Prof. Dra Patrícia Poletto

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Lanza

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Oliveira, Marcella Mazuco de
Probióticos, paraprobióticos e pós-bióticos em cosméticos -
Características Gerais e Regulamentação / Marcella Mazuco de
Oliveira ; orientadora, Patrícia Poletto, coorientador,
Marcelo Lanza, 2023.
50 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico,
Graduação em Engenharia de Alimentos, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Engenharia de Alimentos. 2. Probióticos. 3. Lisados.
4. Cosméticos. 5. Regulamentos. I. Poletto, Patrícia. II.
Lanza, Marcelo. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Engenharia de Alimentos. IV. Título.

Marcella Mazuco de Oliveira

Probióticos, paraprobióticos e pós-bióticos em cosméticos - Características Gerais e Regulamentação

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Alimentos e aprovado em sua forma final pelo Curso Engenharia de Alimentos.

Florianópolis, 08 de dezembro de 2023.

Prof. Dr. Marco Di Luccio

Banca examinadora

Profa. Dra. Patrícia Poletto,
Orientadora

Profa Silvani Verruck,
Universidade Federal de Santa Catarina

Ph.D. Marcel Bueno Santana Junior,
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023

AGRADECIMENTOS

Quero expressar minha gratidão à Universidade Federal de Santa Catarina e ao departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos por oferecerem um ensino gratuito e de alta qualidade. Agradeço pelas oportunidades concedidas e pelo suporte que contribuíram significativamente para a realização do meu trabalho e para a construção da minha formação.

Um agradecimento especial é dedicado à professora Patrícia Poletto, pela orientação, calma, paciência e valiosas contribuições tanto para o meu trabalho quanto para o meu desenvolvimento acadêmico. Expresso também minha gratidão ao meu coorientador Marcelo Lanza, pelo apoio, sugestões e feedback construtivo.

De maneira singela, mas com todo o coração, quero agradecer às minhas companheiras de vida, por estarem sempre presentes e tornarem essa jornada mais leve. Reconheço e agradeço às minhas amigas e colegas de profissão, que estiveram ao meu lado de perto durante toda essa trajetória.

Por fim, expresso profunda gratidão aos meus pais, Marcelo e Paula, e à minha irmã, Isabella, por todo o carinho, cuidado, suporte e inspiração. Agradeço também pelos valores que me transmitiram e pelo papel fundamental na minha formação. Muito obrigada a todos!

RESUMO

O mercado global de produtos cosméticos tem experimentado um crescimento notável. Este aumento é impulsionado pela busca por alternativas naturais devido aos benefícios percebidos na prevenção de problemas de pele, como acne e inflamação, além da conscientização sobre os riscos associados a produtos químicos sintéticos. O papel crucial da interação entre o microbioma e a pele é enfatizado, sendo o microbioma uma comunidade microbiana característica com propriedades distintas. A intervenção nos desequilíbrios da pele envolve o uso de prebióticos, probióticos e pós-bióticos, cada um com funções específicas. Neste trabalho, a definição de termos prebióticos, probióticos, pós-bióticos e paraprobióticos foram abordados, assim como a forma de utilização desses compostos em cosméticos. Prebióticos são compostos orgânicos que promovem a proliferação de bactérias benéficas, enquanto probióticos são microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde. Pós-bióticos, incluindo paraprobióticos, são microrganismos inativados ou seus metabólitos, frequentemente utilizados em produtos cosméticos. Outro tópico destacado neste trabalho foram os desafios na preservação de bactérias probióticas em fórmulas cosméticas, o que leva à utilização comum de lisado ou frações bacterianas fazendo da lise celular uma abordagem inovadora, proporcionando benefícios sem a necessidade de microrganismos vivos. Dessa forma, questões regulatórias também foram abordadas, destacando a falta de uma definição clara para o uso de probióticos em cosméticos e a ausência de regulamentações específicas em níveis nacionais e internacionais. No entanto, é importante ressaltar que discussões em fóruns regulatórios globais, incluindo a ANVISA, estão em andamento para preencher essas lacunas e promover práticas aceitáveis em escala internacional. No âmbito nacional, destaca-se a permissão condicional da ANVISA para o uso do termo probióticos (células vivas ou lisadas), desde que comprovada a eficácia e segurança por meio de testes clínicos.

Palavras-chave: probióticos; lisado celular; cosméticos; regulamentações.

ABSTRACT

The global market for cosmetic products has experienced significant growth, driven by the demand for natural alternatives due to perceived benefits in preventing skin issues such as acne and inflammation, along with increased awareness of risks associated with synthetic chemicals. The crucial role of the interaction between the microbiome and the skin is emphasized, with the microbiome being a distinctive microbial community with unique properties. Addressing skin imbalances involves the use of prebiotics, probiotics, and postbiotics, each with specific functions. This work explores the definitions of prebiotics, probiotics, postbiotics, and paraprobiotics, as well as their application in cosmetics. Prebiotics are organic compounds that promote the proliferation of beneficial bacteria, while probiotics are living microorganisms that provide health benefits. Postbiotics, including paraprobiotics, are inactivated microorganisms or their metabolites, often used in cosmetic products. The preservation challenges of probiotic bacteria in cosmetic formulas are discussed, leading to the common use of lysates or bacterial fractions, making cell lysis an innovative approach that offers benefits without the need for live microorganisms. Regulatory issues are also addressed, highlighting the lack of a clear definition for the use of probiotics in cosmetics and the absence of specific regulations at national and international levels. However, ongoing discussions in global regulatory forums, including ANVISA, aim to fill these gaps and promote internationally acceptable practices. At the national level, it's important to note ANVISA's conditional permission for the use of the term "probiotics" (live or lysed cells) when efficacy and safety are proven through clinical tests.

Keywords: probiotics; cell lysate; cosmetics; regulations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de microrganismos probióticos usados em produtos da empresa Into e os respectivos efeitos positivos na pele	16
Figura 2. Benefícios dos probióticos na pele	18
Figura 3. Conceito dos termos pós-bióticos e paraprobióticos	20
Figura 4. Descrição esquemática da categorização de ingredientes.....	20
Figura 5. Sérum Facial Hidratante e Iluminador Skindrops Glow	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Lisados de bactérias em produtos cosméticos e seus usos na pele.....	21
Quadro 2. Técnicas usadas na lise celular para obtenção de paraprobióticos e pós-bióticos	24
Quadro 3. Principais cosméticos contendo probióticos encontrados no mercado nacional e internacional e suas funcionalidades.....	26
Quadro 4. Limites estabelecidos para a pureza microbiológica de um cosmético....	33
Quadro 5. Características de produtos com probióticos vivos na formulação e condição de armazenamento sugerido.....	35
Quadro 6. Requisitos técnicos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes de acordo com a ANVISA no Brasil.....	39

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1	FUTURO DOS COSMÉTICOS: O ENTENDIMENTO DO MICROBIOMA DA PELE E PROBIÓTICOS.....	15
3.2	PROBIÓTICOS EM COSMÉTICOS.....	16
3.3	PROBIÓTICOS LISADOS EM COSMÉTICOS	19
3.3.1	Lisados de Bifidobactérias	21
3.3.2	Lisados de Lactobacilos	21
3.3.3	Lisados de Lactococcus	22
3.3.4	Lisados de Bacilo	23
3.3.5	Lise Bacteriana	23
3.4	PRODUTOS COSMÉTICOS NO MERCADO COM ADIÇÃO DE PROBIÓTICOS	25
4.	CENÁRIO REGULATÓRIO	28
4.1	REGULAÇÃO NOS ESTADOS UNIDOS.....	28
4.2	REGULAÇÃO NA EUROPA.....	29
4.3	REGULAÇÃO NO BRASIL.....	29
4.4	REGULAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	30
5.	SEGURANÇA	32
6.	DESAFIOS E VANTAGENS	34
7.	PROCEDIMENTO PARA REGISTRO DE UM COSMÉTICO PROBIÓTICO NO BRASIL	37
8.	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

O mercado global de produtos cosméticos com probióticos, atingiu um valor de US\$ 219,7 milhões em 2020 e está previsto para apresentar um crescimento constante com uma Taxa de Crescimento Anual Composta (CAGR) de 6,3% entre 2021 a 2028. A crescente demanda por esses produtos cosméticos é impulsionada por uma série de fatores, incluindo os benefícios significativos que eles oferecem na prevenção de problemas de pele, como acne, ressecamento e inflamação. Além disso, a conscientização crescente sobre os riscos associados ao uso de cosméticos sintéticos e químicos, está acelerando a busca por alternativas mais naturais, como os produtos cosméticos probióticos (RESEARCH MARKET, 2021).

A maioria dos problemas relacionados à pele têm múltiplos fatores envolvidos, mas a interação entre o microbioma e a pele é crucial para a saúde e o equilíbrio. O microbioma é caracterizado como uma comunidade microbiana característica em um habitat bem definido, que possui propriedades físico-químicas distintas (BERG *et al.*, 2020). Os cosméticos têm por função justamente atuar na intervenção e na modulação do microbioma para corrigir as condições inadequadas da pele e essas intervenções envolvem, principalmente, o uso de prebióticos, probióticos e pós-bióticos (GUENICHE *et al.*, 2022). Os prebióticos são compostos orgânicos facilmente digeridos ou absorvidos por microrganismos que habitam o organismo humano, seja no intestino ou até mesmo na pele. Assim, substratos como carboidratos ou outros nutrientes são adicionados a produtos cosméticos com o propósito de serem utilizados pela microbiota do hospedeiro, o que promove seletividade e estimula a proliferação das bactérias benéficas. Já os probióticos são microrganismos vivos que quando administrado em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde do hospedeiro (GIBSON *et al.*, 2017). Por outro lado, os pós-bióticos de acordo com a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), são definidos como uma preparação de microrganismos inanimados e/ou de seus componentes que proporcionam benefícios (GUENICHE *et al.*, 2022).

Ainda existe o grupo denominado paraprobióticos. Estes são considerados microrganismos probióticos inativados, adicionados a um produto cosmético com algum objetivo. Podem ser células microbianas inativadas ou componentes de estruturas celulares (como as paredes celulares), com ou sem metabólitos (MEHTA; AYAKAR; SINGHAL, 2023).

No mercado atual existe uma lista considerável de cosméticos que usam o termo “probiótico” de forma generalizada ou indiscriminada. Os rótulos, geralmente,

não são claros o suficiente para que o consumidor entenda de que forma ou que partes do microrganismo está sendo usada no produto.

O fato é que, a viabilidade dos probióticos, considerando a definição de microrganismos viáveis, em produtos cosméticos representa um desafio significativo para os pesquisadores ao desenvolver novas formulações. Além de cuidados rigorosos no armazenamento desses microrganismos antes de serem incorporados à fórmula, é essencial considerar as condições às quais o produto final estará sujeito. Produtos cosméticos são, geralmente, armazenados em temperatura ambiente, o que pode afetar a sobrevivência das bactérias, entre outros fatores, incluindo sua interação com a matriz do produto. Desta maneira, é comum que se investigue a utilização de lisados de bactérias e seus metabólitos na produção de cosméticos. (NASCIMENTO; MORENO; KUAYE, 2008).

Além desse fato, também observa-se que há “gaps” na regulamentação de cosméticos probióticos, uma vez que nos Estados Unidos e em outros lugares, não há definição legal de probióticos em cosméticos. A diretora do Escritório de Cosméticos e Cor da FDA, em 2018, afirmou que 90% dos produtos cosméticos que ostentam “rótulos probióticos” na verdade contêm “pós-bióticos”, os quais consistem em subprodutos metabólicos dos probióticos. Por fim, embora muitos países tenham adotado regulamentos para a utilização de probióticos em alimentos e produtos farmacêuticos bioterapêuticos, ainda existem desafios sobre as diretrizes internacionais sobre a regulamentação de probióticos em cosméticos (KRONEMYER, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o uso dos probióticos em produtos cosméticos e a atual regulamentação desses produtos no mercado.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Levantar dados sobre o uso dos principais probióticos em cosméticos;
- Levantar as vantagens de usar os probióticos na forma lisada;
- Apresentar como ocorre a lise do microrganismo;
- Abordar os regulamentos para probióticos em cosméticos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 FUTURO DOS COSMÉTICOS: O ENTENDIMENTO DO MICROBIOMA DA PELE E PROBIÓTICOS

Atualmente, a compreensão da importância da microbiota intestinal na digestão e imunidade é amplamente conhecida. No entanto, poucos sabem que a saúde da pele também depende de um ecossistema vivo chamado microbioma cutâneo. Este microbioma é composto por cerca de um trilhão de bactérias e outros microrganismos que atuam como uma defesa contra fatores externos, como raios UV e poluição, enquanto também interagem de forma simbiótica com a pele. Apesar de todos os benefícios, o equilíbrio desse ecossistema cutâneo é frágil e pode ser perturbado pelo crescimento excessivo de certos microrganismos ou pela presença de bactérias indesejáveis. Isso pode levar a problemas de pele, e portanto, cuidar do microbioma cutâneo é essencial para a saúde da pele (LOREAL GROUP, 2023).

O desafio futuro é identificar microrganismos benéficos para a pele e seu microbioma, usando prebióticos, probióticos e pós-bióticos. Isso levará ao desenvolvimento de novos produtos de cuidados com a pele. Marcas como a *Vichy*, *La Roche-Posay* e *Lancôme* já estão explorando essas abordagens para criar produtos que reequilibram o microbioma da pele, promovem a saúde e reduzem os sinais de envelhecimento (LOREAL GROUP, 2023). Os microrganismos mais comuns vistos são derivados de cepas *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (GARCIA; BRANDÃO, 2021). Marcas como a *Into*, investem em formulações de produtos probióticos de luxo (sem a presença de microrganismos vivos) e apresentam coleção de produtos hidratantes probióticos para a pele, desenvolvidos por cosmetologistas experientes no Japão, conforme mostra a Figura 1 (INTO, 2023). Por sua vez, o lisado de bactérias é reportado com frequência na literatura, com ênfase para a empresa L'Oréal, a qual realizou um estudo a partir de lisado de *Bifidobacterium longum* sp. no tratamento de oleosidade do couro cabeludo, exemplificando formulações contendo este lisado e obtendo resultados satisfatórios (GUENICHE *et al.*, 2010).

Figura 1. Exemplos de microrganismos probióticos usados em produtos da empresa Into e os respectivos efeitos positivos na pele

Ingredients INCI	Effects on skin
Enterococcus Faecalis	 Probiotics  Barrier  Moisturizing
Bifida Ferment Lysate	 Probiotics  Texture  Damage care
Lactococcus Ferment	 Probiotics  Texture  Moisturizing

Fonte: (INTO, 2023)

Além de empresas internacionais, no Brasil também existem marcas com probióticos na formulação de seus cosméticos no mercado. Como exemplo, tem-se a empresa *Sense Biologicus*, que foi a primeira marca nacional de dermocosméticos limpos e naturais, a lançar uma linha completa de cinco produtos com extratos bioativos probióticos – creme hidratante para olhos, duas máscaras faciais (uma para o rosto e outra para a área dos olhos), hidratante facial e espuma facial de limpeza/demaquilante (INNOVATION, 2023). Esses extratos bioativos probióticos são obtidos da fermentação de sucos tropicais, contendo microrganismos vivos e substâncias bioativas, tais como peptídeos, aminoácidos livres, carboidratos, vitaminas e ácidos orgânicos (BIOLOGICUS, 2023). A empresa Verdi Natural, também é um exemplo, com produtos como “Loção Hidratante Probiótico para pele sensível infantil” e “Sabonete Líquido Probiótico Neutro para pele sensível infantil” que têm em suas composições o microrganismo lisado *Streptococcus thermophilus* (NATURAL, 2023).

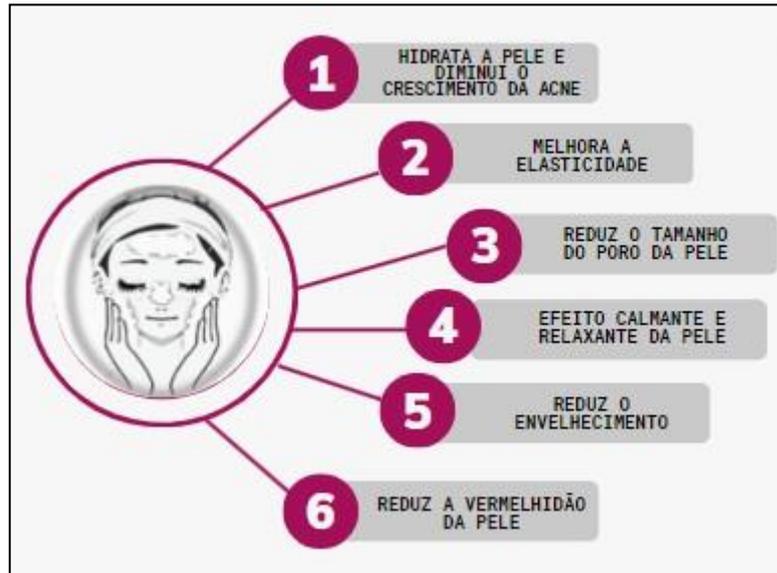
3.2 PROBIÓTICOS EM COSMÉTICOS

De acordo com a *Food and Drug Administration (FDA)* dos Estados Unidos da América (EUA), um cosmético é definido como “um produto (excluindo sabão puro) destinado a ser aplicado no corpo humano para limpar, embelezar, promover

atratividade ou alterar a aparência”. Esta definição se aplica a produtos para pele, cabelo e cuidados bucais (PUEBLA-BARRAGAN; REID, 2021). Os probióticos, definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”, estão se tornando cada vez mais populares e comercializáveis (PUEBLA-BARRAGAN; REID, 2021). O probiótico ideal deve ser não patogênico, ter potencial para resistir a alterações no pH do hospedeiro e capacidade de colonizar e de produzir compostos antimicrobianos (OLIVEIRA; SILVA; OLIVEIRA, 2022). Quando usados de forma oral, são capazes de melhorar o equilíbrio da microbiota intestinal produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo quando administrados em doses apropriadas (ROSA, 2021). Já em cosméticos, o uso tópico mostra que certas cepas probióticas têm a capacidade de melhorar a função da barreira epitelial e epidérmica (PUEBLA-BARRAGAN; REID, 2021). Além da utilização no equilíbrio da microbiota intestinal, os probióticos vêm sendo cada vez mais utilizados no tratamento de problemas de pele, como acne, dermatites atópicas e afins, crescendo a pesquisa destes para a aplicação em produtos cosméticos (KORPASCH; HILACHUK; PAULA, 2020).

O valor médio do pH cutâneo apresenta-se em torno de 5,5, podendo variar de acordo com o gênero da pessoa, a área medida no corpo e fatores externos, influenciando na colonização da pele por microrganismos patogênicos. Quando está em homeostase, o pH controla a barreira do estrato córneo, impedindo a alteração da microbiota. Quando o pH torna-se alcalino, os lipídeos não são sintetizados e a pele perde água. Assim, a epiderme perde sua funcionalidade como barreira, além de tornar a pele sensível e suscetível a algumas infecções, como dermatite atópica (OLIVEIRA; SILVA; OLIVEIRA, 2022). Dessa forma, o principal efeito causado pelos probióticos na pele, é o efeito antioxidante, seguido do efeito antimicrobiano e em terceiro tem-se o efeito antienvhecimento, seguido pelo efeito anti-inflamatório, demonstrando, assim, as variadas atividades exercidas por esses microrganismos, conforme ilustrado na Figura 2 (KORPASCH; HILACHUK; PAULA, 2020).

Figura 2. Benefícios dos probióticos na pele



Fonte: Adaptado de Arora, Kaur, Babbar *et al.* (2023)

É um desafio para a indústria cosmética criar fórmulas tópicas que retenham a viabilidade bacteriana probiótica desde a produção até o consumidor. Uma fórmula rica em água permitiria que os organismos secos se hidratassem, se multiplicassem e morressem, portanto formulações à base de óleo são necessárias. Isso acontece uma vez que, os microrganismos têm a capacidade de emergir do óleo após a aplicação na pele, tornando-o assim metabolicamente ativos a um nível adequado para produzir os efeitos probióticos necessários. Além disso, a técnica de encapsulamento é empregada para estender a vida útil e a viabilidade dos probióticos, ao mesmo tempo que reduz a interação com a matriz e melhora as características sensoriais, como sabor e odor. Na maioria dos casos, os microrganismos são incorporados em uma matriz protetora composta por biopolímeros ou lipídios (PUEBLA-BARRAGAN; REID, 2021).

Por definição, os probióticos são microrganismos vivos, e a preservação de sua viabilidade é essencial para desfrutar de benefícios específicos, como a liberação de metabólitos no local ou propriedades de adesão. No entanto, em certos casos, preparações bacterianas parcialmente ativas ou não replicantes podem manter atividades semelhantes às formas vivas. Em produtos cosméticos, costumam ser empregados lisados ou frações bacterianas nas formulações (GUENICHE *et al.*, 2021). Além disso, a seleção de bactérias probióticas deve levar em consideração critérios essenciais, como segurança, funcionalidade e utilidade técnica, conforme estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Administração de Alimentos

e Medicamentos (FDA) e Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA). Dessa forma, experimentos *in vitro* são úteis para avaliar se as cepas microbianas atendem aos requisitos mencionados e determinar seu potencial como cepas probióticas (DOU; FENG; GUO *et al.*, 2023).

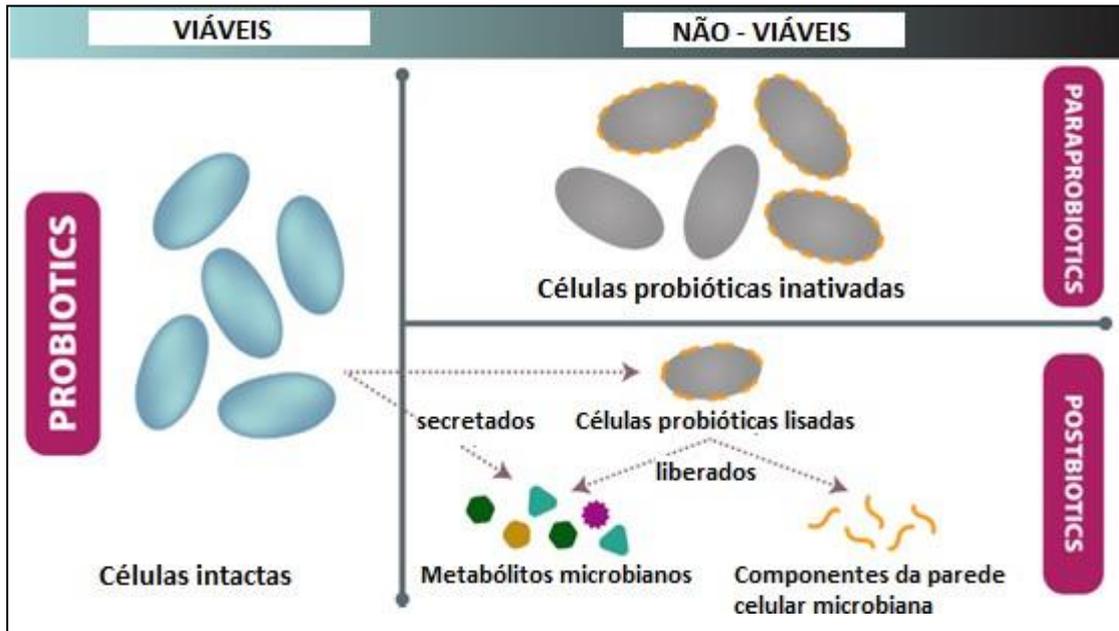
3.3 PARAPROBIÓTICOS EM COSMÉTICOS

Em um grande número de produtos, devido a desafios de formulação e a dificuldade de manter a viabilidade desses microrganismos no produto, diversas pesquisas foram realizadas usando paraprobióticos (mecânica, química ou termicamente) com resultados positivos (KHMALADZE; BUTLER; FABRE *et al.*, 2019). O lisado é uma substância fluida que é produzida quando se rompe a membrana celular, o que significa que contém inúmeras substâncias, incluindo citoplasma e fragmentos da parede celular (DECODER, 2023).

A partir da lise celular, obtém-se um ingrediente não viável, composto por microrganismos inativados e/ou produtos ou subprodutos metabólitos adicionados a um produto cosmético a fim de obter um benefício no local de aplicação, seja diretamente ou através de um efeito sobre a microbiota existente. Assim, os lisados contendo fragmentos da parede celular dos microrganismos são considerados ingredientes não viáveis, chamados de paraprobióticos. A fim de evitar confusão, esse grupo foi incluído ao grupo dos chamados pós-bióticos (ingredientes não viáveis liberados por processo de fermentação ou liberação após lise microbiana) conforme apresentado no documento publicado pelo *International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR, 2021)*.

É crucial estabelecer uma distinção clara entre os conceitos de pós-bióticos e paraprobióticos. Os pós-bióticos referem-se aos produtos ou subprodutos metabólitos, que são segregados por bactérias vivas, ou que são liberadas após a lise bacteriana. Essas substâncias podem proporcionar benefícios ao hospedeiro e também são denominadas metabióticos, biogênicos, metabólitos ou sobrenadantes/extratos sem células. Por outro lado, os paraprobióticos são células microbianas inativadas, ou seja, não viáveis, que quando administradas em quantidades adequadas, oferecem benefícios. Também são conhecidos como probióticos não viáveis, probióticos inativados ou probióticos fantasmas, conforme mostra a Figura 3 (CUEVAS-GONZÁLEZ; LICEAGA; AGUILAR-TOALÁ, 2020).

Figura 3. Conceito dos termos pós-bióticos e paraprobióticos



Fonte: (CUEVAS-GONZÁLEZ; LICEAGA; AGUILAR-TOALÁ, 2020)

Algumas bactérias lisadas e seus metabólitos têm sido amplamente estudados no uso de formulações cosméticas, como ilustrado no Quadro 1. Porém, é importante ressaltar que apesar do uso indiscriminado do termo probióticos há uma categorização quanto ao uso no produto conforme mostra a Figura 4 de acordo com o ICCR (2021).

Figura 4. Descrição esquemática da categorização de ingredientes



*Observação: Se o ingrediente for destinado a ser utilizado pela microbiota da pele, sua função é "prebiótica".

Fonte: Adaptado de ICCR (2021)

Quadro 1. Lisados de bactérias em produtos cosméticos e seus usos na pele

Bactéria	Uso
<i>Bifidobacterium</i>	Cosméticos para todo tipo de pele.
<i>Lactobacillus</i>	Cosméticos protetores para cuidados com a pele com proteção imunológica enfraquecida e produtos abrangentes para cuidados com a pele para prevenção do envelhecimento.
<i>Lactococcus</i>	Cosméticos usados para a supressão de estafilococos que podem causar inflamação da pele e acne.
<i>Bacillus</i>	Cosméticos para cuidados com a pele oleosa com tendência a formar acnes.

Fonte: Adaptado de Voloshyna e Shkotova (2022)

3.3.1 Lisados de bifidobactérias

Os lisados de bifidobactérias com seus metabólitos são frequentemente usados na produção de cosméticos. Uma função importante das bifidobactérias é sua capacidade de agir como barreira tecidual protetora contra substâncias tóxicas e microrganismos patogênicos. Os lisados de bifidobactérias criam e mantêm principalmente um equilíbrio saudável da pele, normalizam o número de microrganismos “úteis” em sua superfície, aumentando sua função protetora e sistema imunológico e aceleram a recuperação do filme hidrolipídico. A presença de lactose nos lisados facilita a hidratação da pele e ajuda a restaurar sua camada lipídica (VOLOSHYNA; SHKOTOVA, 2022).

Bactérias probióticas são capazes de sintetizar vitamina B, vitamina C, ácidos fólico e nicotínico envolvidos na restauração da pele, bem como a vitamina A, que a protege do envelhecimento e da influência agressiva do meio ambiente. Os lisados de bifidobactérias contêm aminoácidos essenciais e ácidos orgânicos, incluindo ácido láctico, que restaura as células da pele e alinha a estrutura da pele. Além disso, bacteriocinas sintetizadas por bactérias probióticas podem inibir o crescimento de organismos patogênicos (VOLOSHYNA; SHKOTOVA, 2022). As bacteriocinas são peptídeos ou proteínas sintetizados no ribossomo e liberados no meio extracelular que apresentam ação bactericida ou bacteriostática sobre bactérias Gram-positivas (NASCIMENTO; MORENO; KUAYE, 2008).

3.3.2 Lisados de lactobacilos

Os lactobacilos são capazes de sintetizar ácidos orgânicos (láctico, acético), álcoois polihídricos, enzimas glicosidases e lipases, bacteriocinas, vitaminas A, B, C

e K (VOLOSHYNA; SHKOTOVA, 2022). Seus lisados são usados como componente de cremes cosméticos para o cuidado de peles sensíveis e pele problemática no tratamento externo de hiperfunção das glândulas sebáceas. Os lisados de *Lactobacillus* também são adicionados a máscaras e cremes cosméticos para a pele regenerar e restaurar sua proteção imunológica, para melhorar o turgor, a elasticidade e a resiliência da pele, nutrição, hidratação e prevenção de envelhecimento. Como exemplo desta aplicação, pode-se citar o produto conhecido como Biotilys, que é obtido pela fração do probiótico *Lactiplantibacillus pentosus* (fração parabiótica), e seus metabólitos pós-bióticos, obtidos de uma fermentação otimizada, através da biotecnologia (BIOTECHNOLOGIES, 2022).

As bacteriocinas provenientes de lactobacilos são componentes proteicos que aderem aos receptores específicos das células-alvo e tendem a ter um amplo espectro de atividade antimicrobiana. Diferem-se de outras classes de bacteriocinas na composição de aminoácidos e resistência à ação de proteases. O mecanismo dos efeitos biológicos dos antibióticos é condicionado pela violação da permeabilidade da membrana citoplasmática. Em alguns casos, as bacteriocinas causam lise das membranas celulares, vedação do material nuclear e alteração parcial do ribossomo (VOLOSHYNA; SHKOTOVA, 2022).

3.3.3 Lisados de *Lactococcus*

Nos agentes cosmético-terapêuticos, são utilizadas as espécies *Lactococcus lactis*, *Lactococcus garvieae*, *Lactococcus piscium*, *Lactococcus raffinolactis*, por serem capazes de sintetizar bacteriocinas. Em produtos médicos cosméticos, bactérias da família *Lactococcus* e seus metabólitos são usados principalmente para inibir *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Propionibacterium acnes*, que podem causar inflamação e formação de acne. Além disso, bacteriocinas de *Lactococcus* não danificam os fibroblastos e a proliferação de células epidérmicas e não causam reação alérgica na pele (VOLOSHYNA; SHKOTOVA, 2022).

3.3.4 Lisados de *Bacillus*

Bactérias do tipo bacilo formam esporos e são capazes de produzir enzimas que lisam amido, pectina, celulose, gorduras, proteínas, aminoácidos e sintetizam vários antibióticos. Na fabricação de cosméticos, a biomassa de esporos de *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *B. coagulans*, *B. licheniformis* juntamente com os produtos de seu metabolismo são usados para cuidar de pele oleosa com poros dilatados e tendência a formação de acne, para cuidar da pele madura, manter a sua elasticidade e reduzir rugas, além de ação antifúngica e antiacne (VOLOSHYNA; SHKOTOVA, 2022).

3.3.5 Lise Bacteriana

Os tratamentos com calor são os principais processos para inativar microrganismos, mas abordagens não térmicas, como a utilização de radiação ionizante, luz ultravioleta, ultrassom e dióxido de carbono (CO₂) supercrítico, mostram também um grande potencial neste processo aplicado em probióticos (ZHONG *et al.*, 2022). O tratamento térmico leva à ruptura das paredes celulares, com a liberação de conteúdos citoplasmáticos (lisados bacterianos), como o ADN (ácido desoxirribonucleico); e componentes da parede celular. Os componentes bacterianos liberados desempenham papéis imunomoduladores fundamentais e podem também ter um papel na inibição de agentes patogênicos (PIQUÉ; BERLANGA; MIÑANA-GALBIS, 2019).

É importante ressaltar que, temperaturas excessivas podem interferir na atividade antioxidante e anti-inflamatória dos pós-bióticos. Estudos mostram que, o tratamento térmico entre 70 e 121 °C por 10 min, pode inativar de forma eficaz, resultando na quebra da estrutura celular e vazamento do conteúdo intracelular. Temperaturas moderadas (abaixo de 100 °C), não afetam significativamente a atividade antioxidante e anti-inflamatória dos pós-bióticos, mas temperaturas muito elevadas (121 °C) reduziram de forma considerável sua atividade antioxidante (SUN *et al.*, 2023).

Além do tratamento térmico, resumidamente, é possível inativar os probióticos por meio de várias técnicas, incluindo alta pressão, irradiação, exposição a raios ultravioleta, campos elétricos pulsados, secagem, sonificação e mudanças de pH, conforme mostra o Quadro 2. Esses métodos afetam a membrana celular, ácidos

nucleicos, promovem desnaturação de DNA, alterações químicas, inativação de enzimas e coagulação de proteínas (LEE *et al.*, 2023).

Quadro 2. Técnicas usadas na lise celular para obtenção de paraprobióticos e pós-bióticos

Técnica	Mecanismo de ação
Tratamento térmico	Danos ao DNA, agregação de ribossomos, esgotamento de nutrientes, danos à membrana, coagulação de proteínas e inativação de enzimas. As condições variam entre 60-100°C por 5-30 minutos e são específicas para a cepa probiótica em questão.
Alta pressão	Danos na membrana, redução do pH intracelular e desnaturação de proteínas, resultando na perda significativa de conteúdo celular e coagulação de ácidos nucleicos e ribossomos. Submetidos a uma pressão de 20 a 180 MPa, mas pressão de 180 MPa torna todas as células não viáveis.
Raios ultravioleta	Os raios UV são radiações não ionizantes com efeito germicida. Os raios UV com a ação germicida mais intensa estão na região de ondas mais curtas (200-280 nm)
Radiação ionizante	A radiação ionizante torna as células inativas danificando os ácidos nucleicos.
Campo elétrico pulsado	Atua perturbando a membrana celular. A intensidade do campo elétrico deve estar na faixa de 2 a 87 kV/cm.
Sonificação	Método que utiliza ultrassom para perturbar as interações intermoleculares. Essa tecnologia atua inativando os microrganismos devido a danos ao DNA, afinamento e perturbações das membranas celulares e ruptura da parede celular por meio da formação de radicais livres.
CO ₂ supercrítico	Método econômico, não tóxico e ambientalmente amigável. Atua inativando os microrganismos por meio da modificação da membrana celular, redução do pH intracelular, inativação de enzimas-chave relacionadas ao metabolismo celular, eliminação de componentes da membrana celular e perturbação do equilíbrio eletrolítico intracelular.
Desidratação	Este método inclui principalmente a liofilização (ou freeze-drying), onde a água presente nos materiais é pré-congelada e posteriormente seca sob condições de vácuo. E a secagem por pulverização, que ocorre devido a desidratação e ao choque de calor, transformando líquidos em pós. Resultam em alterações nas estruturas de ácidos nucleicos, ribossomos e proteínas, e na destruição das membranas citoplasmáticas.
Modificação do pH	Método não térmico, onde a capacidade metabólica nos microrganismos pode não ser eliminada e, portanto, eles podem permanecer viáveis.

Fonte: Adaptado de Lee *et al.* (2023)

As bacteriocinas são pequenos peptídeos antibacterianos estáveis ao calor, que podem inibir o crescimento de outras bactérias, incluindo agentes patogênicos entéricos. Algumas bacteriocinas também possuem propriedades antivirais e antifúngicas. Elas são comumente encontradas em bactérias Gram-positivas, especialmente ácido lácticas, sendo estudadas devido à segurança e aplicação industrial. Esses compostos antimicrobianos podem ser encontrados em produtos probióticos que foram inativados pelo calor, pois resistem a altas temperaturas (até 100 °C). Além disso, as bacteriocinas são estáveis em uma ampla faixa de pH e mostram resistência a solventes orgânicos, refrigeração, congelamento, sais e enzimas. Por esta razão, são consideradas opções promissoras para ingredientes em produtos probióticos avançados (PIQUÉ; BERLANGA; MIÑANA-GALBIS, 2019).

3.4 PRODUTOS COSMÉTICOS NO MERCADO COM ADIÇÃO DE PROBIÓTICOS

Ao analisar os principais cosméticos contendo probióticos encontrados no mercado nacional e internacional e suas funcionalidades, listados no Quadro 3, verificou-se que a bactéria *Lactococcus* é a mais usada. Esse microrganismo tem função imune e anti-inflamatória, com capacidade de diminuir processos alérgicos. O *Lactobacillus* é o segundo probiótico mais utilizado, aumentando a imunidade e auxiliando no tratamento de dermatites. Além desses, existe uma gama de produtos probióticos que utilizam mais de 2 microrganismos diferentes em suas formulações. As indicações mais relevantes de uso dos probióticos são para peles sensíveis, com ressecamento e com vermelhidão, e para combater as rugas (OLIVEIRA; SILVA; OLIVEIRA, 2022).

Além disso, em produtos cosméticos, é comum empregar lisados ou frações microbianas. Um exemplo é o extrato de *Vitreoscilla filiformis*, aplicado topicamente, exhibe resultados positivos. Isso se traduz em benefícios, como regulação da imunidade, proteção contra infecções e fortalecimento da função de barreira da pele para uma recuperação e resistência aprimoradas. O extrato de *V. filiformis*, abrangendo sua membrana e citosol, pode ser considerado uma fração paraprobiótica não replicativa. Essa bactéria Gram-negativa e não patogênica foi isolada na França, pelo Doutor, Joseph Victor Jullien de águas termais sulfurosas sódicas, conhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias. É considerado um

ingrediente natural e 100% biodegradável, produzido em larga escala por meio de um processo de biofermentação, para criar um lisado bacteriano (GUENICHE *et al.*, 2021). Outro exemplo, é o Yeast betaglucan, presente no produto Sérum Facial Hidratante e Iluminador Skindrops Glow, da marca CARE Natural Beauty (Figura 5). As β -glucanas são polissacarídeos constituintes estruturais da parede celular de leveduras, fungos e alguns cereais, que se diferenciam pelo tipo de ligação presente entre as unidades de glicose. Uma importante fonte destes polissacarídeos é a parede celular de *Saccharomyces cerevisiae* (MAGNANI; CASTRO-GÓMEZ, 2008).

Quadro 3. Principais cosméticos contendo probióticos encontrados no mercado nacional e internacional e suas funcionalidades

(continua)

PRODUTO	PROBIOTICO	FUNCIONALIDADE	FORNECEDOR
AO+Mist	Probiótico vivo (bactérias <i>Nitrosomonas</i> eutrofa oxidantes de amônia)	Restaura o equilíbrio da microbiota, impedindo o ressecamento ou a oleosidade da pele.	Mother Dirt
Bifida Complex Ampoule	Probiótico (<i>Bifida</i> Ferment Lysate, <i>Bifida</i> Ferment Filtrate, <i>Lactobacillus</i> Ferment Lysate e Filtrate, <i>Lactococcus</i> Ferment Lysate, <i>Saccharomyces</i> Ferment Filtrate)	Combinação de probióticos para fortalecer a barreira da pele e diminuir sua sensibilidade	Manyo Factory
Blue Probiotic Face Clean	Probiótico (<i>Lactobacillus</i> fermentado)	Hidratante, matificante e purificante, deixa a textura da pele uniforme e refina os poros.	Pura Vida
Clear Skin Probiotic Masque	Probiótico (bactérias do ácido láctico derivadas do iogurte)	Tem os objetivos de tratar manchas e a vermelhidão e de melhorar a textura da pele, além de esfoliar, melhorar a absorção da umidade e evitar os sinais de envelhecimento.	Éminence Organics
Dynamic Resurfacing Facial Pads	Probiótico (lisado de <i>Lactococcus</i> fermentado)	É utilizado para esfoliar a pele opaca e estimular a renovação de células.	Elemis
Foreo Creme de limpeza facial	Probiótico (lisado de <i>Bifida</i> fermentado)	Creme com ações purificante e revitalizante.	Beleza na web
Glowbiotics HydraGlow Cream Oil	Probiótico (lisado de <i>Lactococcus</i> fermentado)	Combate os sinais de envelhecimento, revelando um brilho saudável, calmante e hidratante.	LovelySkin
Hidratante Corporal	Probiótico (<i>Lactobacillus</i>)	Nutrição da pele e hidratação intensa.	Biologicus
Lipikar Baume AP+M	Probiótico (<i>Vitreoscilla</i> fermentada)	Acalma a pele propensa ao ressecamento severo e reequilibra o microbioma.	La Roche Posay

Quadro 3. Principais cosméticos contendo probióticos encontrados no mercado nacional e internacional e suas funcionalidades

PRODUTO	PROBIOTICO	FUNCIONALIDADE	FORNECEDOR
Neogen Dermatolog Probiotics double action Serum	Probiótico (lisado de <i>Bifida</i> fermentado, <i>Lacto bacillus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> fermentados)	Aumenta a força natural da pele e melhora sua imunidade	NeogenLab
Redness solution Hidratante Facial	Probiótico (<i>Lactobacillus</i>)	Acalma a pele com vermelhidão e diminui a irritação	Clinique
Minéral 89 probiotic fractions	Probiótico (lisado de <i>Vitreoscilla</i> Fermentada)	Fortalecimento e reparação da barreira da pele e auxilia na proteção contra estressores severos	Vichy

Fonte: Adaptado de Oliveira, Silva e Oliveira (2022)

O Sérum Facial Hidratante e Iluminador Skindrops Glow (Figura 5), além de reduzir os danos e retardar o envelhecimento da pele, o efeito antioxidante dos probióticos ajuda a eliminar os radicais livres da pele. Os probióticos diminuem a inflamação e fortalecem sua barreira protetora natural. Formulado com Yeast betaglucan.

Figura 5. Sérum Facial Hidratante e Iluminador Skindrops Glow



Fonte: CARE Natural Beauty

4. CENÁRIO REGULATÓRIO

Com o objetivo de entender melhor o cenário regulatório dos probióticos em produtos cosméticos, foi necessário consultar alguns órgãos específicos. O primeiro deles foi a Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), que é o órgão regulador no Brasil. Além disso, o *FDA (Food and Drug Administration)*, órgão governamental dos Estados Unidos, juntamente com o ECHA, Agência Europeia de Substâncias Químicas, também foram consultados.

Por último, foram obtidas informações do site do *ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulation)*, que é um grupo internacional voluntário de autoridades reguladoras de cosméticos compostos por diferentes países incluindo Brasil, Canadá, Taipei Chinês, União Europeia, Israel, Japão, República da Coreia e Estados Unidos que se reúne anualmente para discutir a segurança e regulamentação de cosméticos, bem como entrar num diálogo construtivo com as associações comerciais relevantes da indústria cosmética (*ICCR, 2023*).

4.1 REGULAÇÃO NOS ESTADOS UNIDOS

Nos Estados Unidos, o *FDA (Food and Drug Administration)* é a autoridade para supervisionar a segurança e comercialização de alimentos (incluindo suplementos dietéticos), drogas, cosméticos e dispositivos médicos. Mesmo que existam muitos produtos probióticos cosméticos tópicos para cuidados com a pele comercializados e vendidos nos Estados Unidos, estudos mostraram que não existem restrições à inclusão de probióticos em produtos cosméticos e a aprovação da pré-comercialização da *FDA* não é necessária (*SCHMELZ, 2020*).

Embora não seja exigida a esterilidade nos produtos cosméticos dos Estados Unidos, a *FDA* considera adulterado qualquer produto tópico que contenha microrganismos vivos ou dormentes acima dos limites aceitáveis no capítulo 23 do Manual Analítico Bacteriológico (*BAM*). A forma como o *BAM* deve ser aplicado a cosméticos destinados a impactar o microbioma está em fase de discussão (*ICCR, 2021*).

4.2 REGULAÇÃO NA EUROPA

Assim como nos Estados Unidos, para produtos cosméticos, nenhuma autorização na União Europeia ou nos Estados não-membros é obrigatória. No entanto, os estados devem nomear uma autoridade competente que será responsável pelo cumprimento do regulamento e o procedimento de notificação exigido, onde os detalhes estão presentes no regulamento europeu (CE) 1223/2009, incluindo o requisito para avaliação de segurança (VON WRIGHT, 2020).

O regulamento (CE) 1223/2009 é uma legislação da União Europeia que trata da regulamentação de produtos cosméticos. Neste regulamento, é estabelecido regras e requisitos cujos fabricantes e distribuidores de produtos cosméticos devem cumprir para garantir a segurança e a qualidade desses produtos no mercado. Neste caso, o microrganismo utilizado na formulação de produtos probióticos, precisa ser seguro, não deve afetar a qualidade do produto final e deve ser capaz de sobreviver nas diferentes matrizes e na presença de conservantes (caso a viabilidade seja considerada essencial para os efeitos) (VON WRIGHT, 2020). Além do mais, os regulamentos REACH (Regulamento relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos) e CLP (Regulamento da União Europeia relativo à Classificação, Rotulagem e Embalagem de substâncias e misturas) abrangem todas as substâncias usadas como ingredientes em produtos cosméticos, mas a DIRECTIVA 2000/54/EC DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 18 de Setembro de 2000, é aplicada para a proteção dos trabalhadores contra riscos ligados à exposição a agentes biológicos no ambiente de trabalho (ICCR, 2021).

4.3 REGULAÇÃO NO BRASIL

Foi realizada consulta na ANVISA, onde foi possível entender que o tema de regulamentação de probióticos em produtos cosméticos ainda está sendo discutido em fórum de reguladores internacionais (incluindo a ANVISA) e setor regulado no âmbito do ICCR (*International Cooperation on Cosmetic Regulation*). Não há regulamentação específica até o momento, onde em princípio, podem ser aceitas alegações referentes à proteção da microbiota, desde que as alegações não ultrapassem a finalidade cosmética, não induzam à finalidade terapêutica, que os ingredientes sejam seguros e que o produto seja eficaz com relação à alegação,

atendendo o que é descrito na RDC 752/2022. Ainda de acordo com a ANVISA, não existe atualmente uma lista de microrganismos permitidos para o uso em cosmético como probiótico.

Além disso, em estudos sugeridos pela ANVISA, foi possível afirmar que, em termos de regulamentação, as jurisdições do *JWG (Joint Regulator – Industry Working Group)*, que formam o Grupo de Trabalho Conjunto Regulador-Indústria sobre Microbioma, não possuem regulamentações exclusivas que regem produtos cosméticos, destinados a atuar no microbioma da pele (ou mucosa). Os produtos cosméticos relacionados ao microbioma estão sujeitos a todos os regulamentos que regem os cosméticos como um todo. De certa forma, mesmo que não existam regulamentos específicos para esta classe de produtos, os requisitos e as diretrizes do padrão de qualidade devem ser considerados quando na presença de produtos que contenham microrganismos vivos e viáveis (*ICCR, 2021*).

4.4 REGULAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

De acordo com relatório para a cooperação internacional sobre regulação de cosméticos sobre Microbioma e Cosméticos: Levantamento de produtos, ingredientes, terminologias e abordagens regulatórias, além dos Estados Unidos, Europa e Brasil, existem outros países sem regulamentações específicas para o uso de microrganismos em produtos cosméticos. O Canadá, é um exemplo onde, o enfoque da Health Canada está em garantir que esses produtos sejam seguros e atendam às disposições da FDA e suas regulamentações de cosméticos, além disso, encoraja todos os fabricantes deste nicho a atenderem aos limites e utilizarem os métodos delineados no Padrão da Organização Internacional de Normalização (ISO) sobre Cosméticos - Microbiologia - Limites microbiológicos, ISO 17516:2024. Já no Japão, os ingredientes destes cosméticos, incluindo qualquer impureza neles contida, não devem conter nada que possa causar infecção ou representar risco potencial à saúde do usuário.

Em contrapartida, até o ano de 2021, havia sido decidido não aprovar alegações relacionadas a presença de probióticos em rótulos de produtos em Israel. Esta decisão foi tomada devido à dificuldade em comprovar os benefícios e à ausência de padrões estabelecidos, visto que a regulamentação de cosméticos naquele país exige a aprovação prévia de cada produto antes de ser comercializado. Já na África

do Sul, a indústria de cosméticos opera autonomamente, orientada pelas diretrizes da União Europeia. Desta forma, neste País a designação “probiótico” é reservada apenas para medicamentos. Seguindo esta linha mais restrita, a Coreia do Sul entra como um bom exemplo, já que devido a regulamentos sobre limites microbiológicos em cosméticos, a inclusão de microrganismos em produtos é inviável.

Por fim, em Taiwan, as regras da *Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)* para produtos cosméticos que afetam microbioma da pele, exigem a conformidade com os limites microbianos específicos, proibindo a presença de bactérias como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Além disso, o uso de probióticos, prebióticos e pós-bióticos requer comprovação de segurança, referenciando padrões internacionais, e proíbe a promoção enganosa ou com alegações médicas nos rótulos e na publicidade dos produtos cosméticos. Por fim a Tailândia, estabelece limites para a contaminação microbiana em produtos cosméticos com base em regulamentações de segurança. Os produtos contendo tais ingredientes não podem fazer reivindicações que ultrapassem o escopo cosmético ou possam alterar a função do corpo humano.

5. SEGURANÇA

Existem limites microbiológicos para produtos que contenham microrganismos vivos ou viáveis introduzidos intencionalmente em produtos cosméticos. Não se espera que estes produtos sejam estéreis, mas os cosméticos não devem conter quantidades excessivas de microrganismos introduzidos involuntariamente, nem microrganismos específicos que tenham o potencial de afetar a qualidade do produto ou a segurança do consumidor. Ainda assim, as orientações presentes na ISO 17519:2014, que é aplicável a todos os cosméticos e auxilia as partes interessadas na avaliação da qualidade microbiológica do produto, que estabelecem limites qualitativos e quantitativos aceitáveis para produtos cosméticos acabados, não são aplicáveis a microrganismos adicionados intencionalmente (ICCR, 2022).

Dessa forma, existem considerações principais para garantir a segurança e qualidade microbiológica. Quando se tem um produto com microrganismos adicionados de forma intencional, a avaliação microbiológica deve ser adaptada para diferenciar esses microrganismos intencionais e contaminantes, que estão presentes involuntariamente. Além disso, deve-se estudar a estratégia de preservação para garantir a segurança do consumidor, e ao mesmo tempo, a viabilidade do produto na formulação, caso seja necessário. Como não existem estudos e limites específicos para este tipo de produto, a avaliação deve ser realizada como para qualquer outro ingrediente cosmético, mas as indicações existentes é que a práticas consideradas de outros setores (alimentar, farmacêuticos, etc.) devem servir como base para desenvolver orientações adequadas para aplicações cosméticas (ZAWISTOWSKA-ROJEK; ZARĘBA; TYSKI, 2022).

Os limites estabelecidos para a pureza microbiológica de um cosmético, é especificada pela ISO 17516, mas também pelo FDA, como consta no Quadro 3. Então, os requisitos para este grupo incluem o número total de microrganismos aeróbios mesófilos, tanto bactérias como leveduras e bolores, que não devem ultrapassar 1×10^3 UFC (Unidades Formadoras de Colônias) em 1 mL ou 1 g do produto. Existe uma exceção quanto a este limite, pois quando a aplicação é em mucosas, área dos olhos ou em crianças menores de 3 anos de idade, os limites são alterados. No caso do FDA, $\leq 1 \times 10^2$ UFC por 1 g e no caso da ISO, $\leq 1 \times 10^2$ UFC por 1 g ou 1 mL. As contagens de outros microrganismos, como *Staphylococcus aureus*,

Pseudomonas aeruginosa, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ou *Candida albicans* devem indicar ausência (ZAWISTOWSKA-ROJEK; ZAREBA; TYSKI, 2022).

Quadro 4. Limites estabelecidos para a pureza microbiológica de um cosmético

Cosméticos		
Documentos	Número total de microrganismos aeróbios mesófilos (bactérias mais leveduras e bolores)	Microrganismos Especificados
FDA	$\leq 1 \times 10^2$ UFC por 1 g – cosméticos aplicados ao redor dos olhos $\leq 1 \times 10^3$ UFC por 1 g – outros produtos cosméticos	Ausência de: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
ISO 17516	$\leq 1 \times 10^2$ UFC por 1 g ou mL – produtos cosméticos destinados a crianças menores de três anos de idade, aplicados ao redor dos olhos ou nas membranas mucosas $\leq 1 \times 10^3$ UFC por 1 g ou mL – outros produtos cosméticos	Ausência de <i>Escherichia coli</i> por 1 g ou 1mL Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> por 1 g ou 1mL Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> por 1 g ou 1mL Ausência de <i>Candida albicans</i> por 1 g ou 1mL

Fonte: Adaptado de Zawistowska-Rojek, Zareba e Tyski (2022) e Jo Huang e, Hitchins (2021)

6. DESAFIOS E VANTAGENS

Embora os benefícios relacionados à saúde, devido aos microrganismos utilizados em cosméticos, estejam relacionados à viabilidade celular, estudos mostram que nem todos os mecanismos estão diretamente relacionados com esta característica. Os microrganismos não viáveis (paraprobióticos) e seus metabólitos (pós-bióticos) também podem conferir propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, efeitos antimicrobianos e etc. Além disso, eliminam a necessidade de manter células viáveis na formulação do produto, o que torna sua aplicação inovadora no mercado de ingredientes cosméticos (DA SILVA VALE *et al.*, 2023).

Por conta dos desafios relacionados à viabilidade dos microrganismos vivos em produtos cosméticos, do ponto de vista tecnológico, os pós-bióticos apresentam diversas vantagens. O maior prazo de validade, a estabilidade em ampla faixa de temperatura e pH e a composição química são algumas das características vantajosas deste grupo (DA SILVA VALE *et al.*, 2023). Trabalhar com microrganismos vivos em cosméticos, é uma ideia muito interessante quando o assunto é marketing, mas na prática, não é favorável. Algumas marcas como a *Mother Dirt* com o produto AO+Mist, trabalharam com probióticos vivos, mas o armazenamento devia ser refrigerado para garantir uma vida útil maior, caso contrário, a duração era de 4 a 6 semanas, conforme mostra o Quadro 4. Dessa forma, o uso de bactérias vivas na composição de um cosmético, significa um prazo de validade curto, riscos associados a outras bactérias se reproduzindo no produto ou na pele e no possivelmente, o armazenamento deste produto com refrigeração (KACEY CULLINEY, 2020).

Quadro 5. Características de produtos com probióticos vivos na formulação e condição de armazenamento sugerido

Probióticos vivos				
Produto comercial, forma farmacêutica e fabricante	Componente microbiano	Outros ingredientes/excipientes principais	Condições de armazenamento/prazo de validade (se disponível)	Efeitos reivindicados ou outras indicações
Soro de resgate para pele com tendência a acne, Soro (Bak skincare, Dinamarca)	Células vivas <i>Lactobacillus plantarum</i> LB356R e <i>Lactobacillus plantarum</i> LB244R isoladas de beterraba fermentada e couve fermentada, respectivamente	Óleo de jojoba, azeite hidrogenado, óleo de rosa mosqueta e tocoferol	Armazenamento abaixo de 25 °C ou refrigerado	Adequado para peles com tendência a acne, sem irritar, ressecar ou prejudicar a pele
Spray probiótico AO + Mist Live (Mother Dirt, EUA)	Células vivas de bactérias oxidantes de amônia (AOB) – <i>Nitrosomonas eutropha</i> isolada do solo	Água, agentes tampão	6 meses, refrigerado (2-8 °C)	Restaura o equilíbrio da pele problemática, seca, oleosa e sensível. Melhora a clareza, suavidade, aparência e sensação da pele seca irregular
Esse Probiotic + soro (Esse skincare, África do Sul)	50 milhões de UFC de <i>Lactobacillus spp.</i> vivo, isolado do intestino humano por gota do produto	Óleo de jojoba, óleo de gergelim, manteiga de karité, óleo vegetal, óleo de semente de marula, tocoferol, óleo de semente de girassol	Armazenamento abaixo de 25°C ou refrigerado	Equilibra o microbioma da pele, fortalece as defesas naturais e antienvhecimento
BLIS Q24 Soro de hidratação probiótico vivo (desenvolvido pela Blis Technologies e comercializado pela Unconditional Skincare Co., Nova Zelândia)	150 milhões de UFC/dose de <i>Micrococcus luteus</i> Q24 vivo, (cepa isolada da pele de um adulto humano saudável)	Triglicerídeo de cadeia média, sílica, Polissorbato 80	Armazenamento 25°C	Equilibra o microbioma da pele, hidrata e restaura a condição natural da pele

Fonte: Adaptado de Mcloughlin *et al.* (2022)

No momento do uso, é necessário que o produto contenha uma quantidade de microrganismos vivos comparável àquela comprovada em estudos clínicos para beneficiar a área específica almejada. Caso os destinatários sejam seres humanos, a

técnica de entrega, a dosagem e o período de uso devem ser estabelecidos por estudo envolvendo pessoas. Além disso, a presença de microrganismos em produtos cosméticos, de acordo com o FDA, é esperada em níveis modestos (inferiores a 500 UFC/g para produtos oculares e menos de 1000 UFC/g para outros produtos) por questão de segurança, sendo o limite máximo aceitável. Ainda assim, produtos cosméticos não podem ser considerados probióticos naturais se não for possível incluir bactérias vivas, mas ainda podem conter componentes benéficos de cepas probióticas (DOU; FENG; GUO *et al.*, 2023).

Por estes motivos, muitas marcas optam por utilizar variantes estabilizadas ou inativadas termicamente, que oferecem benefícios semelhantes aos microrganismos vivos, mas com menos desafios. As bactérias tinalizadas, por exemplo, são consideradas células não viáveis, mortas pelo calor em um método de esterilização fracionado em que as temperaturas entre 80 e 100 °C são aplicadas (TAGLIOLATTO; FRANÇA; SANTOS, 2020). Além disso, os pós-bióticos demonstram respeitar o equilíbrio da microbiota e restaurar/melhorar a integridade da barreira cutânea. Outros demonstram atividade antioxidante e melhoram a proteção UV, que é considerada a principal causa do estresse oxidativo e do envelhecimento das células da pele (DUARTE *et al.*, 2022). Desta forma, os lisados oferecem maior estabilidade e segurança, enquanto os microrganismos vivos podem beneficiar de forma única, mas com desafios adicionais em termos de formulação, estabilidade e regulamentação (JANE WILLIAMS, 2019).

7. PROCEDIMENTO PARA REGISTRO DE UM COSMÉTICO PROBIÓTICO NO BRASIL

A norma da ANVISA que fala sobre a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes é a RDC nº 752/2022. De acordo com esta RDC, os produtos que estão descritos no art.34, estão sujeitos ao processo de registro, são eles bronzeador, gel antisséptico para as mãos, produtos para alisar os cabelos, produtos para alisar e tingir os cabelos, produtos para ondular os cabelos, protetor solar, protetor solar infantil, repelente de insetos e repelente de insetos infantil. Já de acordo com o art. 35, os produtos dos grupos que não estão elencados acima, estão isentos deste processo e estão sujeitos à comunicação prévia à ANVISA (RDC Nº 752, 2022).

Primeiramente, é necessário entender a real necessidade de cada produto. Na regulamentação da ANVISA no Brasil, existem duas formas principais de regular produtos cosméticos: notificação e registro, sendo a principal diferença entre elas, o tipo de produto e o grau de risco que ele apresenta. A notificação é uma obrigação em que o fabricante comunica antecipadamente, através do Sistema de Peticionamento da ANVISA, a produção, importação ou colocação à venda de produtos de baixo risco (risco 1). Esse processo é semelhante a um registro, mas com requisitos legais simplificados. Em contrapartida, o registro é o ato legal que reconhece a adequação de um produto à legislação sanitária. Trata-se de um controle feito antes da comercialização, no caso de produtos que possam apresentar eventuais riscos à saúde (ASCOM/ANVISA, 2019). A RDC nº 752/2022 estabelece os "produtos de grau 1" como aqueles com baixa probabilidade de efeitos indesejados devido ao uso inadequado, abrangendo muitas vezes cosméticos naturais. Os "produtos de grau 2" são aqueles com indicações específicas, exigindo comprovação de segurança e/ou eficácia, assim como informações detalhadas sobre uso e restrições. O Anexo I da Resolução fornece a classificação de cada produto para cuidados pessoais, cabendo ao produtor identificar a categoria adequada para cada cosmético. Cosméticos naturais, compostos por ingredientes naturais e livres de substâncias tóxicas, geralmente requerem apenas notificação à ANVISA, sendo considerados mais seguros. A necessidade de registro ou notificação depende da finalidade do cosmético em relação ao potencial de causar danos à saúde do consumidor. (CRIALI, 2023).

Uma empresa que deseja registrar um produto no mercado, precisa cumprir alguns requisitos, como por exemplo, obter o Alvará de Funcionamento através do contato com a vigilância sanitária local, para conseguir a licença de funcionamento. Após finalizar este processo, é necessário procurar a Anvisa para regularizar a empresa. Este processo, pode ser resumido em 3 etapas, sendo elas o cadastramento, a alteração do porte da empresa (opcional) e por último, a autorização de funcionamento da empresa (AFE) (ANVISA, 2023c).

Desta forma, empresas privadas que forneçam produtos ou serviços os quais necessitam de regulação, fiscalização ou inspeção sanitária, devem se cadastrar na ANVISA, como Empresa Privada, e este é o primeiro passo para que seja possível o acesso aos serviços deste órgão. O cadastramento de Empresas Privadas é feito por meio do Sistema de Cadastramento de Empresas e o cadastro e gerenciamento de usuários pelo Sistema de Segurança. Além das informações da empresa, o sistema solicita um cadastro de usuários vinculados a esta, os quais podem ser cadastrados como responsável legal, responsável técnico, representante legal, usuário regulatório de petição e gestor de segurança, e estes serão responsáveis pelo acesso aos demais sistemas da ANVISA. Já a alteração do porte da empresa, é uma etapa opcional, mas é ela quem vai definir o valor das taxas a serem pagas pelo interessado, uma vez que, o porte é a capacidade econômica da empresa, determinado de acordo com seu faturamento anual bruto. Por fim, para fabricar ou importar cosméticos, é necessário ter AFE. Esta etapa permite o funcionamento de empresas ou estabelecimentos, instituições e órgãos, mediante o cumprimento dos requisitos técnicos e administrativos constantes da RDC nº 16/2014.

A solicitação de registro de um produto cosmético, é feito pelo sistema "Solicita" e funciona para empresas, que possuem CNPJ cadastrado e gestor de segurança associado, e que visam comercializar cosméticos de grau 2. De acordo com a Anvisa, um cosmético de grau 2 é definido como produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes cuja formulação cumpre com a definição adotada para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes da Resolução - RDC Nº 752, DE 19 DE SETEMBRO DE 2022 e que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso, conforme mencionado na lista indicativa "LISTA DE GRUPOS DE PRODUTOS DE GRAU 2" estabelecida no item "II" do Anexo I, da referida Resolução (ANVISA, 2023a). Depois de finalizada a etapa

de solicitação de registro, será gerada a Guia de Recolhimento da União (GRU), para o pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS). O processo pode demorar até 150 dias corridos, mas a partir do momento que o registro for publicado no Diário Oficial da União (DOU), o documento é válido por 10 anos e se houver interesse, pode ser renovado. Após a publicação no DOU, significa que o produto está autorizado a ser comercializado em todo o Brasil, e deve obrigatoriamente corresponder ao que foi avaliado e aprovado pelo órgão, não sendo permitido qualquer alteração.

De acordo com a RDC nº 288, de 04 de junho de 2019, existem requisitos técnicos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, que estão descritos no Quadro 4. Esta resolução, que é uma norma emitida pela ANVISA, tem como objetivo regulamentar a fabricação, importação, distribuição, comercialização e o uso de produtos para a saúde.

Quadro 6. Requisitos técnicos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes de acordo com a ANVISA no Brasil

(continua)

Requisitos obrigatórios	Na empresa à disposição da autoridade competente	Apresentar para a autorização de comercialização do produto	Observações
Fórmula quali-quantitativa	X	X	Com todos seus componentes especificados por suas denominações INCI (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos, conforme sigla em inglês) e as quantidades de cada uma expressas percentualmente (p/p) através do sistema métrico decimal.
Função dos ingredientes da fórmula	X	X	Citar função de cada componente na fórmula.
Bibliografia e/ou referência dos ingredientes	X	X	Quando a substância não figura na nomenclatura INCI, devem incluir-se dados de identificação, de segurança e de eficácia da mesma.
Especificações técnicas organolépticas e físico-químicas de matérias primas	X		
Especificações microbiológicas de matérias primas	X		Quando aplicável.

Quadro 6. Requisitos técnicos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes de acordo com a ANVISA no Brasil

(continua)

Requisitos obrigatórios	Na empresa à disposição da autoridade competente	Apresentar para a autorização de comercialização do produto	Observações
Especificações técnicas organolépticas e físico-químicas do produto acabado	X	X	Indicar-se-á uma faixa de aceitação para a determinação de substâncias ou grupo de substâncias funcionais principais em produtos das categorias repelente de insetos, protetor solar e alisante e outras categorias que a autoridade sanitária determine por regulamento específico ou mecanismo legal correspondente.
Especificações microbiológicas do produto acabado	X	X	Quando aplicável, conforme legislação vigente.
Processo de fabricação	X		Segundo as Normas de Boas Práticas de Fabricação e Controle previstas na legislação vigente.
Especificações técnicas do material de embalagem	X		
Dados de estabilidade	X (completo)	X (resumo)	Incluir a determinação das substâncias ou grupos de substâncias funcionais principais no caso de repelentes de insetos, protetores solares e outros que a autoridade sanitária determine por regulamento específico ou mecanismo legal correspondente. O resumo deverá conter, no mínimo, metodologia e conclusão que respaldem o prazo de validade declarado.
Sistema de codificação de lote	X		Informação para interpretar o sistema de codificação.
Projeto de arte da rotulagem	X	X	Informações e dados de advertências referentes ao produto conforme a legislação. Toda a informação declarada deve ser legível. Para produtos importados cujos rótulos originais não contenham a informação requerida pelo país receptor, será aceita adequação através de uma etiqueta ou outra forma que contenha a informação faltante. Esta informação poderá ser colocada tanto na origem como no destino. Neste último caso, a adequação deve ser efetuada antes de sua comercialização.

Quadro 6. Requisitos técnicos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes de acordo com a ANVISA no Brasil (conclusão)

Requisitos obrigatórios	Na empresa à disposição da autoridade competente	Apresentar para a autorização de comercialização do produto	Observações
Dados comprobatórios de benefícios atribuídos ao produto (comprovação de eficácia)	X (completo)	X (resumo)	Sempre que a natureza do benefício do produto justifique e sempre que conste no rótulo. O resumo deve conter, no mínimo, objetivo, metodologia, resultados e conclusão.
Dados de segurança de uso (comprovação de segurança)	X (completo)	X (resumo)	O resumo deve ser enviado somente quando a comprovação da segurança específica for exigida pela legislação vigente ou quando se expresse no rótulo algum atributo de segurança. O resumo deve conter, no mínimo, objetivo, metodologia, resultados e conclusão.
Finalidade do produto	X	X	A finalidade a que se destina o produto quando não estiver implícito em seu nome.
Autorização de funcionamento ou habilitação da empresa	X (original)		Do fabricante nacional ou do importados para produtos importados.
Fórmula original do produto importado	X	X (cópia)	
Certificado de Venda Livre (CVL) consularizado ou apostilado			Não é necessário encaminhar CVL consularizado ou apostilado para regularização dos produtos de higiene, cosméticos e perfumes. O CVL não é requisitos obrigatório no Brasil.

Fonte: Adaptado de (RDC Nº 288, 2019)

Devido a recorrências por conta de ampla interpretação às exigências desta norma e a ausência de descrição das regras, a ANVISA emitiu uma Nota Técnica, em 2023, visando orientar a interpretação pela Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes (GHCOS). A falta de clareza nas regras para as empresas após a regulamentação resultou em um aumento significativo nas exigências regulatórias, que agora ultrapassam 80%. Isso, aliado ao esforço para combater a pandemia de COVID-19 e a necessidade de priorizar produtos essenciais, como desinfetantes para as mãos, levou a prazos mais longos para a análise regulatória. Em 2019, a média era de 133 dias, em 2020 subiu para 149 dias, em 2021 aumentou para 211 dias e em 2022, até 30 de novembro, estava em 203 dias. Isso

destaca a urgência de adotar estratégias para lidar de maneira mais eficiente com essas petições (ANVISA, 2023b).

Ao não estabelecer um prazo definido para a conformidade, é possível inferir que não há urgência imediata nem um risco inaceitável para que os produtos que já estão em conformidade com as regulamentações atuais atendam aos novos requisitos técnicos durante o período de validade da sua autorização, ou seja, durante o período em que a autorização ou notificação está em vigor. Se fosse o contrário, as autoridades do Mercosul, incluindo a Anvisa, teriam estabelecido explicitamente um período de transição apropriado, levando em consideração os riscos, para que as empresas do setor produtivo se ajustassem a tempo, e também teriam previsto penalidades para aqueles que não o fizessem.

Assim, a aparente lacuna regulatória, de fato, estabelece que todos os produtos que foram regularizados antes de 05 de junho de 2019, a data em que a RDC nº 288 entrou em vigor, devem cumprir os novos requisitos técnicos em um prazo de até 10 anos, ou seja, até a data de vencimento da última autorização renovada no dia anterior à vigência da norma em 04 de junho de 2019. Com objetivo de facilitar a transição, a equipe técnica da Coordenação de Cosméticos/GHCOS, a partir de janeiro de 2023, tem tomado algumas medidas. Como por exemplo, manter as exigências ou ajustes (para produtos notificados) que tenham sido cumpridos até 03 de janeiro de 2023 (data de publicação no Portal), mesmo que não tenham sido analisados, independentemente do código de assunto associado e, revogará as exigências ou ajustes (para produtos notificado) que não tenham sido cumpridos até esta data, desde que a empresa apresente conformidade com a exigência ou responda ao pedido de ajuste dentro do prazo estabelecido, mencionando explicitamente qual parte desta Norma Técnica não está em conformidade. E por fim, anulará outros documentos que tenham interpretações diferentes expressas na Norma Técnica (ANVISA, 2023b).

Para registro de produtos cosméticos contendo probióticos, segundo consulta realizada à Anvisa em outubro de 2023 por meio eletrônico, o termo probiótico é permitido desde que comprovada a eficácia e segurança, mas na prática é muito difícil ter um produto com esse termo seguindo o que está definido do relatório do ICCR “Avaliando a segurança, qualidade e regulamentação de produtos cosméticos direcionados ao microbioma da pele”, pois esses produtos deveriam ter microrganismos vivos adicionados. Entretanto, conforme indicado no relatório, o pós-

biótico, devido à sua origem biológica e à sua derivação de microrganismos, pode ser categorizado como probiótico em produtos cosméticos.

8. CONCLUSÃO

O estudo dos probióticos em cosméticos tem crescido significativamente, tanto no mercado nacional, quanto no internacional. Os microrganismos mais comuns utilizados são derivados das cepas *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e os principais efeitos observados na pele com o uso dos probióticos incluem a ação antioxidante, a atividade antimicrobiana, o efeito antienvhecimento e o efeito anti-inflamatório. De certa forma, a indústria cosmética enfrenta desafios ao desenvolver fórmulas tópicas que preservem a viabilidade de bactérias probióticas do momento de fabricação até o uso pelo consumidor, portanto, é comum utilizar lisados ou frações bacterianas nas formulações de produtos cosméticos.

A partir da lise celular, obtém-se um ingrediente não viável composto por microrganismos inativados e metabólitos. Esses ingredientes são usados em produtos cosméticos para fornecer benefícios no local de aplicação, incluindo as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas já citadas anteriormente. Estudos mostram que nem todos os benefícios dependem da viabilidade celular, e essa abordagem elimina a necessidade de manter os microrganismos vivos nas formulações de produtos, o que é inovador no mercado de cosméticos. Essa lise afeta a membrana celular, ácidos nucleicos, desnatura o DNA, causa alterações químicas, inativa enzimas, coagula proteínas e acontece por meio de diversos mecanismos, sendo o tratamento térmico o método predominante.

Além dos desafios enfrentados em relação a viabilidade dos microrganismos em cosméticos, a regulamentação desses produtos também é uma problemática para este tema. Devido à falta de uma definição clara de probióticos, que pode confundir os consumidores, e a ausência de regulamentações específicas para produtos cosméticos probióticos, a regulamentação desse setor continua em discussão em fóruns de regulamentadores globais, incluindo a Anvisa, bem como o setor regulado no âmbito do *ICCR (International Cooperation on Cosmetic Regulation)*. De certa forma, mesmo que não exista regulamentação específica até o momento para esta classe de produtos, os requisitos e as diretrizes do padrão de qualidade devem ser considerados quando na presença de produtos que contenham microrganismos vivos e viáveis. Por fim, a Anvisa permite o uso do termo probiótico desde que comprovada, através de testes clínicos, a eficácia e a segurança do produto.

REFERÊNCIAS

ANVISA. *Conceitos e definições*. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentescosmeticos/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 24 set. 2023a.

_____. NOTA TÉCNICA Nº 9/2023/SEI/GHCOS/DIRE3/ANVISA. v. 9, n. 2201514, p. 1–9, 2023b.

_____. *Registro de Cosméticos*. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentescosmeticos/registro-de-cosmeticos>>. Acesso em: 15 set. 2023c.

ASCOM/ANVISA. Quer regularizar um saneante e não sabe como? Leia aqui. 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/quer-regularizar-um-saneante-e-nao-sabe-como-leia-aqui>>. Acesso em: 25 nov. 2023.

ARORA, Rashmi; KAUR, Rajwinder; BABBAR, Ritchu *et al.* Evolving Advances in the Cosmetic Use of Probiotics and Postbiotics: Health, Regulatory and Marketing Aspects. *Curr Pharm Biotechnol*. Jul 3, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37403398/>>. Acesso em: 29 nov 2023.

BERG, Gabriele; RAYBAKOVA, Daria; FISCHER, Dorin *et al.* Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, v. 8, n. 1, p. 1–22, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605663/>>. Acesso em 29 nov 2023.

BIOLOGICUS, SENSE. *Dermocosméticos com extratos bioativos probióticos*. Disponível em: <<https://sensebiologicus.com.br/dermocosmeticos/>>. Acesso em: 22 out. 2023.

BIOTECHNOLOGIES, GREENTECH. *PHYTOBIOACTIVE BIOTILYS*. Disponível em: <<https://www.greentech.fr/en/biotilys-2/>>. Acesso em: 22 out. 2023.

CRIALI. Cosméticos naturais precisam ou não de registro junto à Anvisa? Disponível em: <[CUEVAS-GONZÁLEZ, P. F.; LICEAGA, A. M.; AGUILAR-TOALÁ, J. E. Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. *Food Research International*, v. 136:109502, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846581/>>. Acesso em: 29 nov 2023.](https://criali.com.br/cosmeticos-naturais-precisam-ou-nao-de-registro-junto-a-anvisa/#:~:text=Para ser comercializado%2C todo e,apenas a notificação à Anvisa.>>. Acesso em: 25 nov. 2023.</p>
</div>
<div data-bbox=)

DA SILVA VALE, Alexander; PEREIRA, Gilberto V. M.; OLIVEIRA, Ana C. *et al.* Production, Formulation, and Application of Postbiotics in the Treatment of Skin Conditions. *Fermentation*, v. 9, n. 3, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2311-5637/9/3/264>>. Acesso em 22 nov 2023.

DECODER, INCI. *Lactococcus Ferment Lysate*. Disponível em: <<https://incidecoder.com/ingredients/lactococcus-ferment-lysate#:~:text=Lactococcus Ferment Lysate is a fairly new probiotic ingredient that,cytoplasm and cell wall fragments>>. Acesso em: 11 jun. 2023.

DOU, Jiaxin; FENG, Ning; GUO, Fangyu *et al.* Applications of Probiotic Constituents in Cosmetics. *Molecules*, v. 28, n. 19, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37836607/>>. Acesso em: 28 nov 2023.

DUARTE, Marco; OLIVEIRA, Ana L.; OLIVEIRA, Carla *et al.* Current postbiotics in the cosmetic market—an update and development opportunities. *Applied Microbiology and Biotechnology*, p. 5879–5891, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36008565/>>. Acesso em 23 nov 2023.

GARCIA, Thaisa H; BRANDÃO, Byron J. F. O uso de probióticos no tratamento da acne. *BWS Journal*, v. 4, n. 2, p. 1–9, 2021. Disponível em: <<https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/182/111>>. Acesso em: 29 nov 2023

GIBSON, Glenn R.; HUTKINS, Robert; SANDERS, Mary E. *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, v. 14, n. 8, p. 491–502, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.75>>. Acesso em: 29 nov 2023.

GUENICHE, Audrey; PERIN, Olivier; BOUSLIMANI, Amina *et al.* Advances in Microbiome-Derived Solutions and Methodologies Are Founding a New Era in Skin Health and Care. *Pathogens*, v. 11, n. 2, p. 1–27, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-0817/11/2/121>>. Acesso em 29 nov 2023.

GUENICHE, Audrey; LIBOUTET, Muriel; CHEILIAN, Stephanie *et al.* Vitreoscilla filiformis Extract for Topical Skin Care: A Review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, n. December, p. 1–13, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34976852/>>. Acesso em 29 nov 2023.

GUENICHE, Audrey; BASTIEN, Philippe; OVIGNE, Jean M *et al.* Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin. *Experimental Dermatology*, v. 19, n. 8, p. 1–8, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19624730/>>. Acesso em: 29 nov 2023.

ICCR. *International Cooperation on Cosmetics Regulation*. Disponível em: <<https://www.iccr-cosmetics.org/#:~:text=The International Cooperation on Cosmetics,cosmetics safety and regulation%2C as>>. Acesso em: 10 set. 2023.

ICCR. *International Cooperation on Cosmetics Regulation*. Microbiome and

cosmetics: Survey of products, ingredients, terminologies and regulatory approaches. [S.l: s.n.], 2021. Disponível em: <<https://www.iccr-cosmetics.org/topics-documents/14-microbiome>>. Acesso em: 10 set. 2023.

_____. *International Cooperation on Cosmetics Regulation*. Microbiome and cosmetics: working definition & microbiological assessment considerations [S.l: s.n.], 2022. Disponível em: <<https://www.iccr-cosmetics.org/topics-documents/14-microbiome>>. Acesso em: 10 set. 2023.

INNOVATION, Cosmetic. *Primeira marca nacional de dermocosméticos naturais com probióticos chega ao mercado*. Disponível em: <<https://cosmeticinnovation.com.br/primeira-marca-nacional-de-dermocosméticos-naturais-com-probióticos-chega-ao-mercado-com-proposta-sensorial-de-transformação-e-bem-estar/>>. Acesso em: 22 out. 2023.

INTO. *INTO - Why probiotics?* Disponível em: <<https://intowhat.com/pages/why-probiotics>>. Acesso em: 19 out. 2023.

JANE WILLIAMS. *The Benefits Of Lysates Vs Live Probiotic Cultures In Skincare*. 2019. Disponível em: <<https://www.global-engage.com/life-science/benefits-lysates-vs-live-probiotic-cultures-skincare/>>. Acesso em: 30 ago. 2023.

JO HUANG, ANTHONY D. HITCHINS, Tony T. Tran e James E. McCarron. *BAM Capítulo 23: Métodos para Cosméticos*. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/laboratory-methods-food/bam-chapter-23-methods-cosmetics>>. Acesso em: 15 nov. 2023.

KACEY CULLINEY. *Live probiotics in cosmetics an 'interesting' concept - but is it worth the effort?* Disponível em: <<https://www.cosmeticsdesign-europe.com/Article/2020/10/21/Probiotic-cosmetics-for-the-skin-microbiome-face-live-versus-dead-bacteria-choice-experts-say>>. Acesso em: 30 ago. 2023.

KHMALADZE, Ia; BUTLER Élie; FABRE, Susanne *et al.* Lactobacillus reuteri DSM 17938. A comparative study on the effect of probiotics and lysates on human skin. *Experimental Dermatology*, v. 28, n. 7, p. 822–828, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021014/>>. Acesso em: 28 nov 2023.

KORPASCH, Kerstin; HILACHUK, Daniele; PAULA, Daniel De. Uso Cosmético de Probióticos : um estudo prospectivo. *Cadernos De Prospecção*, v. 15, n. 3, p.896–911 p. 896–911, 2020. Disponível em: <<https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/47302>>. Acesso em: 29 nov 2023.

KRONEMYER, Bob. Time to regulate probiotics in cosmetics. *Dermatology Times*, v.39, n.8, p. 52, 2018. Disponível em: <https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/dermatologytimes/d55333894d1c8239640014ced39818a4cba8cda9.pdf/dt0818_ezineR1.pdf>. Acesso em: 30 nov 2023.

LEE, Na-Kyoung -K; PARK, Young-Sel; KANG, Dae-Kyung *et al.* Paraprobiotics: definition, manufacturing methods, and functionality. *Food Science and*

Biotechnology, v. 32, n. 14, p. 1981–1991, 2023. Disponível em: <https://journals.scholarsportal.info/details/12267708/v32i0014/1981_pdmmaf.xml>. Acesso em: 22 nov 2023.

LOREAL GROUP. *The future of cosmetics is playing out in the microbiome*. Disponível em: <<https://www.loreal.com/en/articles/research-innovation/the-future-of-cosmetics-is-playing-out-in-the-microbiome/>>. Acesso em: 19 out. 2023.

MAGNANI, M.; CASTRO-GÓMEZ, R.J.H. β -glucana from *Saccharomyces cerevisiae*: Constitution, bioactivity and obtaining. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 29, n.3, p. 631–650, 2008. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79958721722&partnerID=40&md5=47ff1d7b01de576d87c8162c1751796d>>. Acesso em: 19 nov 2023.

MCLOUGHLIN, Isabella J.; WRIGHT, Eva M.; TAGG, Jhon R. *et al.* Skin Microbiome—The Next Frontier for Probiotic Intervention. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, v. 14, n. 4, p. 630–647, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383234/>>. Acesso em 22 nov 2023.

MEHTA, Jeet P.; AYAKAR, Sonal; SINGHAL, Rekha S. The potential of paraprobiotics and postbiotics to modulate the immune system: A Review. *Microbiological Research*, v. 275, n. July, p. 127449, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127449>>. Acesso em 25 nov 2023.

MICROBIOME AND COSMETICS: WORKING DEFINITIONS & MICROBIOLOGICAL ASSESSMENT CONSIDERATIONS. n. June, p. 1–9, 2022.

NASCIMENTO, Maristela S; MORENO, Izildianha; KUAYE, Arnaldo Y. Bacteriocinas em alimentos: uma revisão. *Braz. J. Food. Technol.*, v. 11, n. 2, p. 120–127, 2008. Disponível em: <http://www.ital.sp.gov.br/bj/artigos/bjft/2008/pp_v11n26307.pdf>. Acesso em: 25 nov 2023.

NATURAL, Verdi. *Tudo sobre probióticos nos cosméticos e seus benefícios para a pele*. Disponível em: <<https://www.verdinatural.com.br/probioticos-nos-cosmeticos-e-seus-beneficios-para-a-pele>>. Acesso em: 19 out. 2023.

OLIVEIRA, E. Gadelha; SILVA, L. Dandara Pereira; OLIVEIRA, K. Bandeira. Uso de probióticos em cosméticos. *Cosmetogúia*. Disponível em: <<https://cosmetogúia.com.br/article/read/area/IND/id/1367/>>. Acesso em: 21 mai 2023

PIQUÉ, Núria; BERLANGA, Mercedes; MIÑANA-GALBIS, David. Beneficios para la salud de los probióticos matados por calor (Tyndallized): una descripción general. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, p. 2534, 2019. Disponível em: <<https://sci-hub.se/10.3390/ijms20102534>>. Acesso em 21 nov 2023.

PUEBLA-BARRAGAN, Scarlett; REID, Gregor. Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products : Trends and Challenges, v. 26, n. 5, p. 1–11, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956298/>>. Acesso em: 29 nov 2023.

QIAGEN. *Lysis of bacterial cells for plasmid purification*. Disponível em: <[https://www.qiagen.com/us/knowledge-and-support/knowledge-hub/bench-guide/plasmid/working-with-plasmids/lysis-of-bacterial-cells-for-plasmid-purification#:~:text=Boiling lysis%3A Bacterial cells are,%2C Triton X-100](https://www.qiagen.com/us/knowledge-and-support/knowledge-hub/bench-guide/plasmid/working-with-plasmids/lysis-of-bacterial-cells-for-plasmid-purification#:~:text=Boiling%20lysis%3A%20Bacterial%20cells%20are,%20Triton%20X-100)>. Acesso em: 11 jun. 2023.

RDC Nº 288, DE 4 DE JUNHO DE 2019. Ministério da Saúde. p. 7–10, 2019.

RDC Nº 752, DE 19 DE SETEMBRO DE 2022. Anvisa. v. 2022, n. 8.5.2017, p. 2003–2005, 2022.

RESEARCH MARKET, Polaris. *Probiotic Cosmetic Products Market Share, Size, Trends, Industry Analysis Report, By Product (Skin Care, Hair Care), By Distribution Channel (Hypermarket & Supermarket, Pharmacy & Drug Store, E-commerce, Others), By Region; Segment Forecast, 2021 - 2028*. Disponível em: <<https://www.polarismarketresearch.com/industry-analysis/probiotic-cosmetic-products-market>>. Acesso em: 15 out. 2023.

ROSA, Suélen R (UFRGS). Probióticos: o que é? Quais seus benefícios? Onde encontrar? *Laranja na Colher*. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/laranjanacolher/2021/03/22/probioticos-o-que-e-quais-seus-beneficios-onde-encontrar/>>. Acesso em: 14 maio 2023.

SCHMELZ, Ronie M. Regulation of Probiotic and Other Live Biologic Products: The United States Approach. *Skin Microbiomed Handbook: From Basic Research to Product Development*, p. 343–375, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/chapter-epub/10.1002/9781119593058.ch18>>. Acesso em: 21 nov 2023.

SUN, Zhe; ZHAO, Zhi; FANG, Bing *et al.* Effect of Thermal Inactivation on Antioxidant, Anti-Inflammatory Activities and Chemical Profile of Postbiotics. *Foods*, v. 12, n. 19, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2304-8158/12/19/3579>>. Acesso em 21 nov 2023.

TAGLIOLATTO, Sandra; FRANÇA, Patricia F.; SANTOS, Kennya Macedo Pereira Dos. Uso de bactéria probiótica tinalizada tópica no tratamento da acne vulgar. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 12, n. 2, p. 148–155, 2020. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1363970>>. Acesso em 22 nov 2023.

VOLOSHYNA, I. M.; SHKOTOVA, L. V. The use of probiotic microorganisms in cosmeceuticals. *Biopolymers and Cell*, v. 38, n. 1, p. 3–8, 2022. Disponível em: <<https://www.biopolymers.org.ua/content/38/1/003/>>. Acesso em: 20 nov 2023.

VON WRIGHT, Atte. Regulatory Aspects of Probiotics and Other Microbial Products Intended for Skin Care: The European Approach. *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development*, p. 321–341, 2020. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119593058.ch17>>. Acesso em: 20 nov 2023.

ZAWISTOWSKA-ROJEK, Anna; ZARĘBA, Tomasz; TYSKI, Stefan. Microbiological Testing of Probiotic Preparations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 9, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9099753/>>. Acesso em: 20 nov 2023.

ZHONG, Yujie; WANG, Tao; LUO, Ruilin *et al.* Recent advances and potentiality of postbiotics in the food industry: Composition, inactivation methods, current applications in metabolic syndrome, and future trends. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 0, n. 0, p. 1–25, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2158174>>. Acesso em: 24 nov 2023.