

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION

Influence of Dysbiosis on Scalp Diseases

Influência da Disbiose na Patologia do Couro Cabeludo

Received/Recebido
2021/06/23

Accepted/Aceite
2021/09/19

Published/Publicado
2021/12/30

Francisca Morgado¹ , Rui Oliveira Soares² 

¹Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Coimbra, Portugal

²Serviço de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas - Lisboa, Portugal

ABSTRACT – In recent years, several studies have demonstrated the involvement of the intestinal microbiota in immune-mediated diseases such as diabetes, ulcerative colitis, and multiple sclerosis. There are few data on the follicular microbiome and its role in the pathogenesis of scalp diseases. Some studies show influence of dysbiosis on these diseases, and manipulation of the microbiome may represent a possible therapeutic option. This article reviews current knowledge regarding the impact of dysbiosis on dermatological diseases of the scalp, such as seborrheic dermatitis, psoriasis, alopecia areata, androgenetic alopecia, lichen planus pilaris, frontal fibrosing alopecia and decalvant folliculitis. A broader understanding of this may suggest additional treatments beyond conventional therapies.

KEYWORDS – Alopecia; Dysbiosis; Gastrointestinal Microbiome; Microbiota; Scalp Dermatoses.

RESUMO – Nos últimos anos vários estudos demonstraram a implicação da microbiota intestinal em várias doenças de mediação imune como a diabetes, a colite ulcerosa e a esclerose múltipla. Existem poucos dados sobre o microbioma folicular e o seu papel na patogénese de doenças que afetam o couro cabeludo, sendo uma área de investigação crescente. Alguns estudos mostram influência da disbiose nestas doenças, podendo a manipulação do microbioma representar uma possível opção terapêutica. Este artigo procura rever o conhecimento atual relativo ao impacto da disbiose nas doenças dermatológicas do couro cabeludo, como dermatite seborreica, psoríase, alopecia areata, alopecia androgenética, líquen plano pilar, alopecia fibrosante frontal e foliculite decalvante. Uma compreensão alargada deste tema poderá sugerir tratamentos adicionais além das terapêuticas convencionais.

PALAVRAS-CHAVE – Alopecia; Disbiose; Dermatoses do Couro Cabeludo; Microbioma Gastrointestinal; Microbiota.

INTRODUÇÃO

Microbiota é definida como o conjunto de micróbios (bactérias, fungos, vírus) que habitam num ecossistema, sendo que ao conjunto dos genes transcritos por esses microorganismos designa-se microbioma. Disbiose é definida como um desequilíbrio na microbiota potencialmente causador de doença.

Nos últimos anos vários estudos demonstraram a implicação da microbiota intestinal em doenças de mediação imune como a diabetes, a colite ulcerosa e a esclerose múltipla. Existem poucos dados sobre o microbioma folicular e o seu papel na patogénese de doenças que afetam o couro cabeludo, sendo uma área de investigação crescente. Alguns estudos mostram influência da disbiose nestas doenças, podendo a manipulação do microbioma representar uma possível opção terapêutica.¹ São alguns exemplos conhecidos de disbiose a diarreia ou a candidíase vulvovaginal após toma de antibióticos ou as cáries dentárias. A correção da disbiose pode reverter um processo patogénico. Evidências antigas dão suporte a este conceito: no século IV, na China, as epidemias de diarreia bacterianas eram tratadas com transplante fecal a partir de indivíduos saudáveis; está descrita melhoria de cáries dentárias num indivíduo, após início de um novo relacionamento; a toma de *Lactobacillus* previne a diarreia provocada pela toma de antibióticos.^{2,3}

As bactérias que crescem em meios de cultura, método convencional utilizado para o estudo dos microorganismos, representam menos de 1% da diversidade de espécies bacterianas. A

metagenómica, análise genómica do DNA microbiano independente de cultura, permite a análise de micróbios não identificados por não serem passíveis de cultura. Assim, a metagenómica, com sequenciação de todo o genoma microbiano a par de novas tecnologias, tem permitido uma revolução da investigação em microbiologia.⁴

Microbiota Cutânea

A composição da microbiota cutânea varia nas diferentes regiões do tegumento, dependendo da idade e sexo do indivíduo, da predisposição genética e de fatores externos como a exposição solar, estilo de vida e uso de cosméticos.⁵⁻⁸ Estes microorganismos são relevantes na manutenção de funções da fisiologia da pele e mucosas, tais como a barreira cutânea, imunidade, regulação e produção de citocinas e limitação da proliferação de patógenos.

As comunidades bacterianas são abundantes na parte superior do folículo, havendo poucos estudos que identifiquem os micróbios localizados mais profundamente a nível folicular.^{9,10} As bactérias mais abundantes são *Cutibacterium* spp. (*C. acnes* 60%-75%) e *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis* 20%-25%).¹¹ Outras menos representadas são *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Acinetobacter* spp. e *Prevotella* spp. A maioria dos fungos são *Malassezia* spp., sendo as principais espécies a *M. globosa* e *M. restricta*. Outros fungos presentes são *Ascomycota* e *Basidiomycota*, *Coniochaeta* e *Rhodotorula*. Outros microorganismos colonizam o couro cabeludo como *Demodex*, *Dermatophagoides* spp., *Euroglyphus* spp. assim como vírus como o papiloma vírus.¹²

A relevância prática do infundíbulo folicular como reservatório de micróbios e local privilegiado de tráfego de células do sistema imunitário e reconhecimento de antígenos está bem estabelecida.¹³ É crescente o conceito de que o microbioma folicular e as suas interações através do epitélio possam contribuir para o desencadear e propagação de determinadas doenças do couro cabeludo, mas está ainda por ser determinado se também uma desregulação a este nível de interface (infundíbulo-bulbo) pode contribuir para o seu desenvolvimento.¹³ Além do papel típico na infeção ou inflamação, a microbiota cutânea parece ter influência no sistema imunitário inato e adaptativo e consequentemente na homeostase tecidual e regulação ciclo do cabelo.^{12,15,16} Em várias doenças do couro cabeludo existem respostas imunitárias aberrantes a estímulos endógenos ou exógenos, desconhecidos, que desencadeiam a destruição do folículo.¹⁴

Existem vários locais anatómicos de privilégio imunitário (PI) onde o microambiente está protegido da inflamação mediada pelo sistema imunitário. No folículo, o corpo e o bulbo têm este PI com características próprias de infra regulação dos complexos major de histocompatibilidade classe I e II e expressão de fatores imunorreguladores e imunossuppressores locais que suprimem as respostas das células NK. A patogénese e perpetuação de doenças inflamatórias do couro cabeludo tem sido associada a desequilíbrios neste PI. Alterações no microbioma ou a penetração de metabolitos microbianos mais profundamente podem desencadear um colapso do PI com alterações da homeostase, ativação do sistema imunitário e consequente processo inflamatório.¹³

Microbiota Intestinal e Pele

Os seres humanos transportam cerca de 50% de genoma humano e cerca de 50% de genoma bacteriano, estando a sua maioria no trato gastrointestinal, que contém aproximadamente 1015 micróbios.¹⁷ No global, a flora intestinal saudável é composta maioritariamente por bactérias dos fila *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, contendo também fungos (*Candida*, *Malassezia* e *Saccharomyces*), arquea (*Methanobrevibacter genus*) e vírus (maioritariamente bacteriófagos).¹⁸

Alguns estudos sugerem que o microbioma intestinal poderá ser capaz de regular o sistema imune inato e adaptativo quer local quer sistemicamente, contribuindo para a função e/ou disfunção de outros órgãos à distância, como a pele, sugerindo a existência de um "eixo intestino-pele".^{19,20} Esta regulação parece ser mediada epigeneticamente, direcionada pelos micróbios intestinais e os seus metabolitos ou por nutrientes capazes de regular a expressão miRNA.²¹ O aumento da permeabilidade intestinal e degradação da barreira intestinal promovem inflamação que pode levar a fenómenos de autoimunidade quer local quer a distância.

Um crescente de investigações realizadas em seres humanos e ratinhos tem permitido avaliar a possível intervenção da microbiota intestinal no desencadear de doenças dermatológicas.^{22,23} Disbioses intestinais específicas foram relacionadas com características clínicas e prognósticas de determinadas doenças dermatológicas de mediação imune.^{24,25}

Este artigo procura rever o conhecimento atual relativo ao impacto da disbiose nas doenças dermatológicas do couro cabeludo, como dermatite seborreica, psoríase, alopecia areata, alopecia androgenética, líquen plano pilar, alopecia fibrosante frontal e folliculite decalvante. Uma compreensão alargada da influência da microbiota nas doenças de mediação imune poderá sugerir tratamentos adicionais além das terapêuticas convencionais.

DISBIOSE E PATOLOGIA DO COURO CABELUDO

Dermatite Seborreica

A relação da *Malassezia* com a dermatite seborreica (DS) é já amplamente reconhecida. O mecanismo fisiopatológico não é completamente compreendido, mas parece relacionar os ácidos gordos livres gerados pelas lipases produzidas pela *Malassezia* com uma cascata inflamatória e hiperproliferação epidérmica.²⁶

Espécies de *M. globosa* e *M. restricta* correlacionam-se com a gravidade da DS e a modificação mais notável parece ser um aumento do rácio *M. restricta*/*M. globosa*.²⁷ Também outras espécies de fungos, como *Filobasidium spp.*, foram relacionados com a doença.^{28,29} É interessante notar que esta disbiose implica não só as áreas afetadas pela doença, mas todo o couro cabeludo.³⁰ Estudos efetuados em diferentes partes do globo mostram que existem variações entre grupos controlo e grupos de paciente com DS.³¹ Múltiplos tratamentos que se utilizam para esta doença baseiam-se num mecanismo de controlo da população de *Malassezia*, que por sua vez leva a uma diminuição da inflamação e melhoria da função de barreira cutânea. Além disso, a DS pode estar associada a folliculites por *Malassezia* e a pitiríase versicolor. Em todas estas entidades clínicas, quando refratárias ao tratamento tópico, o tratamento com antifúngico oral é uma opção terapêutica.³²

Não só a hiperproliferação de *Malassezia* parece ser relevante, mas também a alteração na proporção relativa de bactérias e fungos.³³⁻³⁵ Nos indivíduos com DS, *C. acnes* parece estar diminuído representando apenas 15% da flora do couro cabeludo (*versus* 60%-75% indivíduos controlo) e *S. epidermidis* parece estar aumentado (60% vs 20%-25% nos controlo), havendo uma maior prevalência de outras populações bacterianas que representam até 25%.²⁸ Estas variações parecem estar correlacionadas diretamente com a gravidade da doença.^{29,36} Além disso, determinadas bactérias como *Hymenobacter* e *Deinococcus* parecem ser responsáveis por determinados sintomas como prurido ou ardor, que podem acompanhar o curso da DS.³⁷

A alteração da microbiota tem um papel imunopatogénico importante o que poderá traduzir um novo potencial terapêutico. A intervenção poderia passar por tratamento antibiótico ou antifúngico dirigido em vez de tratamento antifúngico de largo espectro, bem como pela reposição da flora normal (através do uso tópico de um bio-champô ou loção).³⁸

Psoríase

Psoríase (PS) é doença inflamatória crónica cuja patogénese depende de uma interação entre o sistema imunitário, fatores ambientais e genéticos. Do ponto de vista molecular, a PS é caracterizada pela ativação de vias complexas de inflamação que levam a uma infiltração cutânea de linfócitos T ativados que estimulam a proliferação de queratinócitos.³⁹

É conhecido desde há vários anos o papel da infeção estreptocócica da orofaringe no desencadear da psoríase *guttata*. Além desta infeção, também a microbiota cutânea parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento da PS, o que é suportado por alguns factos: nas lesões psoriáticas, o filo *Firmicutes* está sobrerrepresentado e o *Actinobacteria* está subrepresentado⁴⁰⁻⁴²; há também um aumento do *S. aureus* em relação aos controlos, tendo sido demonstrado em modelos murinos que esta bactéria desencadeia uma resposta Th17 que está sobrerregulada nos doentes com PS.

Relativamente aos fungos, a taxa de culturas positivas para *Malassezia* é superior em lesões psoriáticas do couro cabeludo em comparação com controlos saudáveis e episódios de exacerbação da

doença estão associados a concentrações aumentadas destes fungos, em particular *M. globosa*.⁴³ É possível provocar lesões novas em doentes com psoríase aplicando suspensões de *Malassezia ovalis* em pele aparentemente normal.^{44,45} Gomes-Moyano *et al* detetaram que as alterações do microbioma do couro cabeludo são dependentes da gravidade da doença: *M. restricta* era o mais frequente na PS do couro cabeludo ligeira e *M. globosa* nos casos moderados a graves e em pacientes com exacerbações no último mês.⁴³ Além disso, casos refratários de psoríase do couro cabeludo foram tratados com sucesso com imidazóis, seguindo-se de uma redução do número de colónias fúngicas, o que suporta a teoria do papel da *Malassezia* como factor agravante na PS do couro cabeludo.⁴⁴ A libertação de citocinas através dos TLR2, a elevação de TGF- β 1 (fator de crescimento transformador beta 1), ativação do complemento e recrutamento dos neutrófilos são alguns dos processos imunológicos desencadeados pelas leveduras que podem exacerbar a PS.⁴⁶

A microbiota intestinal, também parece ser disbiótica nos paciente com psoríase, sendo caracterizada por uma redução da diversidade microbiana com depleção de determinadas espécies e aumento de outras, em particular com diminuição do rácio *Bacteroidetes/Firmicutes*, assim como achados recentes de aumento da permeabilidade intestinal que suporta o conceito do “eixo intestino-pele” na psoríase.⁴⁷⁻⁵⁰ Em modelos murinos é possível induzir lesões psoriáticas através da alteração da composição da microbiota intestinal.⁵¹ É interessante notar que também as comorbilidades associadas à psoríase parecem ter relação com determinadas alterações no microbioma intestinal.^{47,48,52} Esta disbiose parece ter também impacto com a resposta à terapêutica biológica, como mostrou o estudo de Yeh *et al*.⁵³ Alguns autores sugerem que um conhecimento da microbiota intestinal nos doentes com psoríase poderá guiar as opções terapêuticas e hipoteticamente ajudar a prevenir o início de comorbilidades associadas através de intervenções capazes de modular a flora intestinal.²³

Alopécia Androgenética

Poucos estudos comparam a flora existente em pacientes com alopecia androgenética (AGA) com grupos controlo. As maiores diferenças entre grupos parecem ocorrer no terço mais profundo do folículo, que é também a zona com maior diversidade bacteriana.⁵⁴

Habitualmente, espécies dos géneros *Propionibacterium* e *Staphylococcus* estão mais presentes nas zonas mais superficiais do folículo, *Burkholderia* no terço médio, enquanto o terço mais profundo se caracteriza por uma maior diversidade bacteriana. Em doentes com AGA, cabelos miniaturizados do vértex mostraram aumento do *Propionibacterium acnes* nos compartimentos mais profundos dos folículos enquanto os cabelos não miniaturizados de outras regiões eram comparáveis aos dos indivíduos saudáveis. Atendendo que o terço inferior é mais vascularizado e tem uma maior exposição ao sistema imunitário, postula-se que a disbiose nesta zona possa desencadear um aumento de citocinas pro-inflamatórias e consequentemente microinflamação. Um aumento da abundância do *P. acnes* nos folículos miniaturizados poderia estar associada a um aumento da resposta imunitária.

Em cerca de 50% dos doentes com AGA encontramos um infiltrado de células mononucleares. Filaire *et al* mostraram uma abundância relativa de *Cutibacterium acnes* e *Stenotrophomonas geniculata* em doentes com AGA, e uma diminuição de *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia restricta* e *Malassezia globosa*.⁵⁵ Por outro lado, Huang *et al*. mostraram uma correlação positiva entre a *Malassezia* e a AGA.⁵⁶ Porfirinas que estimulam a produção do complemento,

produzidas por *Cutibacterium* spp. foram identificadas na unidade pilosebácea em 58% dos doentes com AGA em comparação com 12% do grupo controlo.

Alguns estudos mostram que a aplicação de antimicrobianos parece melhorar esta doença.⁵⁷ Relativamente ao uso de cetozonazol em específico, estudos recentes têm suportado a sua eficácia na AGA: em modelos murinos, verificou-se um aumento do crescimento do cabelo em áreas desnudas; em humanos, objetivou-se um aumento do diâmetro da haste pilosa e um aumento dos cabelos em anafase. O cetozonazol parece exercer a sua ação anti-inflamatória através da inibição da 5-lipooxigenase e, ao controlar a população de *Malassezia*, ocorrerá uma redução da inflamação local com desaceleração da miniaturização e deflúvio. Além disso, este fármaco bloqueia a síntese de testosterona, diminuindo a 5 α -dihidrotestosterona.⁵⁸

É interessante notar que doentes com episódios agudos de AGA também exibem características de dermatite seborreica do couro cabeludo.⁵⁹ Estes argumentos sugerem uma possível relação de AGA com a microflora do couro cabeludo.

Alopécia Areata

A fisiopatologia da alopecia areata (AA) envolve a ativação local de células Th1 e Th17 com libertação de citocinas pró-inflamatórias e consequente inflamação peribulbar que resulta na perda do cabelo. Os fatores que desencadeiam esta autoimunidade não estão ainda esclarecidos, embora a predisposição genética seja o principal.⁶⁰

Existem alguns factos que sugerem que a microbiota poderá ter um papel relevante na patogénese desta doença. Estes pacientes, quando comparados com controlos, têm na porção mais profunda do folículo mais bactérias do género *Propionibacterium* e menos *S. epidermidis*, sem diferenças no *S. aureus*.⁶¹ Foi também proposta uma possível relação entre a colonização do couro cabeludo por *Alternaria* spp. e o desenvolvimento de AA, uma vez que fungos deste género foram encontrados em 20% dos doentes em comparação com 13,3% dos controlos.⁶²

Uma prevalência mais alta de dermatite atópica (DA) em doentes com AA e a sua associação a um curso mais grave de AA leva a pesquisa de mecanismos fisiopatológicos comuns a ambas as doenças. De acordo com alguns estudos recentes a disbiose com sobrecrecimento de *S. aureus* e diminuição de outras bactérias comensais como *Cutibacterium*, *Corynebacterium* ou *Streptococcus* pode influenciar a gravidade da DA. A produção de superantígenos, proteases e outras toxinas produzidas pelo *S. aureus* e a interação direta das bactérias com o sistema imunitário pode contribuir para a inflamação e disfunção da barreira, que por sua vez pode facilitar a penetração de micróbios nos compartimentos mais profundos do folículo. Alguns autores sugerem que esta alteração do microbioma cutâneo poderá estar também presente em doentes com AA.¹²

Relativamente à microbiota intestinal, um estudo em doentes com alopecia areata universal mostrou um aumento relativo das espécies *Erysipelotrichaceae* e de *Lachnospiraceae*. Estas alterações foram já descritas em outras doenças autoimunes, como a colangite esclerosante, espondilite anquilosante e dermatite atópica.^{63,64} Além disso, existem relatos de doentes com alopecia areata universal de longa duração que receberam transplante fecal para tratamento de doença intestinal associada e que iniciaram reponte significativo das áreas de alopecia com persistência a longo prazo.⁶⁵ Xie *et al* reportaram uma observação comparável num doente com alopecia areata que teve crescimento persistente de cabelo após transplante fecal por

diarreia não infecciosa.⁶⁶ Um aumento da permeabilidade intestinal devido a disbiose e/ou inflamação pode ser fator desencadeante do sistema imunitário em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Estes achados realçam que não só o fenómeno imunopatogénico pode ser influenciado pela microbiota intestinal, como a normalização da microbiota intestinal pode ter efeito terapêutico nesta doença. Bord *et al* consideram que é a inflamação intestinal que desencadeia a desregulação do sistema imunitário que leva à destruição do folículo. Nesse sentido, embora seja importante controlar a inflamação local e o privilégio imunológico em volta dos folículos, qualquer inflamação crónica, mais comumente localizada a nível intestinal, deve ser erradicada de forma a extinguir o elemento perpetuador da doença.²⁵

Líquen Plano Pilar e Alopecia Fibrosante Frontal

Apesar de serem doenças distintas, o líquen plano pilar (LPP) e a alopecia fibrosante frontal (AFF) têm características histológicas similares. Os poucos estudos que avaliaram a microbiota cutânea nestas doenças fizeram-no em conjunto e com achados equivalentes entre ambas. Constantinou *et al*, investigaram a composição do couro cabeludo e folículos em doentes com AFF, LPP e indivíduos saudáveis.¹⁴ O principal género isolado em doentes com AFF e LPP foi *Staphylococcus* em comparação com *Lawsonella* em indivíduos saudáveis. Foram também encontradas diferenças entre o *ratio Firmicutes/Actinobacteria* no couro cabeludo de indivíduos saudáveis e áreas lesionais e não lesionais de AFF e LPP. Esta disbiose na proximidade do bulbo estava associada a um aumento da expressão de H β D1 e H β D2 (beta-defensina 1 e 2) nos locais afetados, que se sabe serem responsáveis pela atração de células T e células dendríticas.

Foliculite Decalvante

Na maioria dos doentes com foliculite decalvante (FD), o *S. aureus* pode ser isolado no exame bacteriológico e este, em conjunto com uma resposta imunitária alterada, tem já um papel reconhecido na patogénese.⁶⁷ Além disso, mesmo nos doentes nos quais não se encontra esta bactéria, existe um infiltrado neutrofílico crónico que parece dever-se à disbiose.⁹ Sabe-se que os antibióticos podem controlar parcialmente a doença, em particular as tetraciclina (que têm uma ação anti estafilocócica), sendo que a melhoria clínica frequentemente ocorre após o desaparecimento de *S. aureus*.^{9,68} O *P. acnes* parece também estar envolvido na patogénese da doença.⁶⁹

Existem um subgrupo de indivíduos que apresentam uma transição de alopecia cicatricial neutrofílica, FD, para alopecia cicatricial com infiltrado linfocítico do tipo LPP, sendo a este espectro denominado FDLPPPS (*folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum*). É interessante notar que níveis aumentados de *S. aureus* são encontrados em doentes com padrão de FD típico em comparação não só com indivíduos saudáveis, mas também em comparação com indivíduos com FDLPPPS.⁷⁰ Neste estudo, em doentes com FD neutrofílica típica, o *Staphylococcus* foi o melhor biomarcador microbiológico para distinguir FD de FDLPPS. Tendo em conta os achados, os autores sugerem que nas fases mais agudas e neutrofílicas da FD, deve ser dada prioridade aos antibióticos, por outro lado na FDLPPPS os fármacos anti-inflamatórios devem ser a primeira escolha.

Matard *et al* encontraram na parte mais profunda do folículo destes pacientes um biofilme de bactérias comensais anormal, permanente, que poderia ser responsável pela perpetuação do processo inflamatório e recorrência da doença na FD.⁷¹ A persistência da doença apesar de um efeito eficaz transitório do antibiótico, a infiltração de neutrófilos, que são capazes de destruir o folículo mas não

o biofilme, são argumentos que favorecem este conceito. Postula-se que um biofilme inicialmente não patogénico poderia tornar-se mais extenso, tornando-se patogénico e capaz de criar inflamação.^{12,72} O tratamento antibiótico poderia matar algumas bactérias libertadas pelo biofilme, melhorando temporariamente os sintomas, mas as restantes células do biofilme constituiriam um nicho para infeção crónica.⁷³ O tratamento antibiótico melhoraria os pacientes por controlo de bactérias patogénicas como *S. aureus* e melhoraria a inflamação, no entanto não acabaria com a disbiose na parte mais profunda do folículo. Em concordância com este conceito, Trueb *et al* sugerem que a excisão em bloco na fase inicial da doença poderia funcionar uma vez que todo o bloco excisado contém a área de disbiose.⁷⁴

Possíveis Intervenções Terapêuticas

Transplante Capilar

No transplante de cabelo é transportada microbiota e atualmente desconhece-se o impacto que este transporte de microbiota de uma zona do couro cabeludo para outra pode ter. Sabe-se que quando existem doenças inflamatórias descamativas do couro cabeludo, como a dermatite seborreica ou a psoríase, antes de realizar um transplante capilar, é importante reequilibrar a microbiota através do uso, por exemplo, de um champô com derivado imidazólico uma vez que a inflamação excessiva poderá determinar um aumento do TNF-alfa, indutor de catagénese, o que poderia resultar num maior eflúvio autoimune pós transplante.⁷⁵ Finalmente, a longo prazo, o controlo da disbiose reduziria a microinflamação associada a alopecia androgenética, reduzindo assim o risco de progressiva miniaturização do cabelo não transplantado.⁷⁶

Transplante Fecal

Como referido acima foram reportados 3 casos de doentes masculinos com alopecia areata, dois deles com padrão de AA universal com reponte significativo e resposta mantida após transplante fecal por patologia intestinal.^{65,66} O transplante fecal poderá representar uma potencial terapêutica para doentes com AA refratária. São necessários, no entanto, mais estudos para confirmar o papel desta intervenção.

Pós-bióticos

Probióticos são suplementos/alimentos que contêm microorganismos viáveis que alteram a microflora do hospedeiro; pré-bióticos contêm ingredientes não digeríveis que estimulam o crescimento ou atividade das bactérias indígenas; pós-bióticos contêm metabólitos bacterianos não viáveis ou produtos metabólicos de microorganismos probióticos que desencadeiam atividade biológica no hospedeiro.

Dados os estudos crescentes que sugerem uma relação entre disbiose do couro cabeludo e patologia do mesmo foi sugerido um possível papel terapêutico para pós-bióticos. Rinaldi *et al* estudaram o impacto da administração de um preparado pós-biótico (plan-taricina A, *Lactobacillus kunkei* e extratos de *Tropaeolum majus*) em 160 doentes com AA tendo obtido uma regressão completa em 47,5% dos indivíduos com doenças versus 5% no grupo controlo.⁷⁷ Um outro estudo, envolvendo 80 doentes, mostrou melhoria da seborreia do couro cabeludo no grupo de doentes que tomaram um pré-biótico *Triphala* em comparação com o grupo controlo.⁷⁸

Outros

Alguns autores sugerem que os polifenóis e terpenos têm um efeito positivo sobre o crescimento folicular, intensificando a proliferação celular ao nível das papilas dérmicas e aumentando a

concentração de fatores de crescimento, nomeadamente IGF-1 e VEGF, com redução do stress oxidativo. Num pequeno estudo com 12 doentes com AGA foi aplicado localmente um extrato de *Lindera strychnifolia* numa parte do couro cabeludo, sendo comparada com a zona não tratada. Na área onde foi aplicado o extrato, ao 84º dia de tratamento, verificou-se uma reposição da microbiota acompanhada de crescimento capilar.⁷⁹

O papel dos imidazóis na AGA, eczema seborreico e psoríase foi também já acima referido.

CONCLUSÃO

O estudo da microbiota tem tido um interesse crescente na Dermatologia, uma vez que alterações da microbiota são comuns em doenças de mediação imune. A disbiose, quer cutânea quer intestinal, pode determinar ou contribuir para o exacerbar de doenças do couro cabeludo. Existem ainda dúvidas se a disbiose representa um processo primário que desencadeia a doença, ou secundário por alterações desencadeadas por um mecanismo fisiopatológico da doença. No futuro poderão estar disponíveis melhores formas de corrigir a disbiose, seja através do uso de antibióticos ou antifúngicos mais seletivos, quer através da reposição da flora normal, sendo necessários mais estudos nesta área. É ainda desconhecido se tais terapêuticas terão um impacto positivo no controlo das doenças.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte Financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.



Francisca Morgado: <https://orcid.org/0000-0001-5006-4334>
Rui Oliveira Soares: <https://orcid.org/0000-0001-5972-2743>

Corresponding Author: Francisca Morgado

Address: Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Praceta, R. Prof. Mota Pinto, 3004-561 Coimbra
E-mail: fjacomemorgado@gmail.com

© Author(s) (or their employer(s)) 2021 SPDV Journal. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2021 Revista SPDV. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

REFERENCES

1. Barquero-Orias D, Muñoz Moreno-Arrones O, Vañó-Galván S. Alopecia and the Microbiome: A Future Therapeutic Target? *Actas Dermosifiliogr.* 2021;18:S0001-7310(21)00005-3. doi: 10.1016/j.ad.2020.12.005.
2. Inquimbert C, Bourgeois D, Bravo M, Viennot S, Tramini P, Llodra JC, et al. The Oral Bacterial Microbiome of Interdental Surfaces in Adolescents According to Carious Risk. *Microorganisms.* 2019;7:319. doi: 10.3390/microorganisms7090319.
3. Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'écuyer A, Savoie M, Franco M, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* Cl1285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind study. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:732-6. doi: 10.1155/2007/720205.
4. Constantinou A, Kanti V, Polak-Witka K, Blume-Peytavi U, Spyrou GM, Vogt A. The Potential

Relevance of the Microbiome to Hair Physiology and Regeneration: The Emerging Role of Metagenomics. *Biomedicines.* 2021;9:236. doi: 10.3390/biomedicines9030.

5. Migacz-Gruszka K, Branicki W, Obtulowicz A, Pirowska M, Gruszka K, Wojas-Pelc A. What's New in the Pathophysiology of Alopecia Areata? The Possible Contribution of Skin and Gut Microbiome in the Pathogenesis of Alopecia - Big Opportunities, Big Challenges. *Int J Trichology.* 2019;11:185-8. doi: 10.4103/ijt.ijt_76_19.
6. Langan EA, Griffiths CEM, Solbach W, Knobloch JK, Zillikens D, Thaçi D. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment selection? *Br J Dermatol.* 2018;178:1020-27. doi: 10.1111/bjd.16081.
7. Shibagaki N, Suda W, Clavaud C, Bastien P, Takayasu L, Iio E, et al. Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria. *Sci Rep.* 2017;7:10567. doi: 10.1038/s41598-017-10834-9.
8. Prescott SL, Larcombe DL, Logan AC, West C, Burks W, Caraballo L, et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J.* 2017;10:29. doi: 10.1186/s40413-017-0160-5.
9. Mataró B, Meylheuc T, Briandet R, Casin I, Assouly P, Cavelier-balloy B, et al. First evidence of bacterial biofilms in the anaerobe part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis decalvans. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:853-60. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04591.x.
10. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:244-53. doi: 10.1038/nrmicro2537. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:626.
11. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez Viera M, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:2038-47. doi: 10.1111/jdv.13965.
12. Polak-Witka K, Rudnicka L, Blume-Peytavi U, Vogt A. The role of the microbiome in scalp hair follicle biology and disease. *Exp Dermatol.* 2020;29:286-94. doi: 10.1111/exd.13935.
13. Blume-Peytavi U, Vogt A. Human hair follicle: reservoir function and selective targeting. *Br J Dermatol.* 2011;165 Suppl 2:13-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10572.x.
14. Constantinou A, Polak-witka K, Tomazou M, Oulas A, Kanti V, Schwarzer R, et al. Dysbiosis and Enhanced Beta-Defensin Production in Hair Follicles of Patients with Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia. *Biomedicines.* 2021;9:266. doi: 10.3390/biomedicines9030266.
15. Campbell DJ, Koch MA. Living in Peace: Host-Microbiota Mutualism in the Skin. *Cell Host Microbe.* 2017;21:419-20. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.012.
16. Nagy G, Huszthy PC, Fossum E, Kontinen Y, Nakken B, Szodoray P. Selected aspects in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:351732. doi: 10.1155/2015/351732.
17. Lloyd-Price J, Abu-Ali G CH. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8:51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.
18. Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, Bassanelli C, De Santis A, Gasbarrini A. The human gut microbiota and virome: potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis.* 2015;47:1007-12. doi: 10.1016/j.dld.2015.07.008.
19. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 2012;337:1115-9. doi: 10.1126/science.1225152.
20. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207-14. doi: 10.1038/nature11234.
21. Kocic H, Damiani G, Stamenkovic B, Tirant M, Jovic A, Todorovic D, et al. Dietary compounds as potential modulators of microRNA expression in psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319864805. doi: 10.1177/2040622319864805.
22. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases—an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:455-64. doi: 10.1111/jdv.15951.
23. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. *Front Microbiol.* 2018;9:1459. doi: 10.3389/fmicb.2018.01459.
24. Colucci R, Moretti S. Implication of Human Bacterial Gut Microbiota on Immune-Mediated and Autoimmune Dermatological Diseases and Their Comorbidities: A Narrative Review. *Dermatol Ther.* 2021;11:363-84. doi: 10.1007/s13555-021-00485-0.
25. Borde A, Åstrand A. Alopecia areata and the gut—the link opens up for novel therapeutic interventions. *Expert Opin Ther Targets.* 2018;22:503-511. doi: 10.1080/14728222.2018.1481504.
26. Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A, Todd G, Hordinsky M, Hay RJ, Wang X, Zachariae C, Kerr KM, Henry JP, Rust RC, Robinson MK. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis - towards a more precise definition of scalp health. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:131-7. doi: 10.2340/00015555-1382.
27. Heng MC, Henderson CL, Barker DC, Haberfelde G. Correlation of *Pityosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:82-6. doi: 10.1016/0190-9622(90)70191-j. PMID.
28. Park HK, Ha MH, Park SG, Kim MN, Kim BJ, Kim W. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-affected human scalps. *PLoS One.* 2012;7:e32847. doi:

- 10.1371/journal.pone.0032847.
29. Xu Z, Wang Z, Yuan C, Liu X, Yang F, Wang T, et al. Dandruff is associated with the conjointed interactions between host and microorganisms. *Sci Rep*. 2016;6:24877. doi: 10.1038/srep24877.
30. Perez Perez GI, Gao Z, Jourdain R, Ramirez J, Gany F, Clavaud C, et al. Body Site Is a More Determinant Factor than Human Population Diversity in the Healthy Skin Microbiome. *PLoS One*. 2016;11:e0151990. doi: 10.1371/jour.
31. Brinkac L, Clarke TH, Singh H, Greco C, Gomez A, Torralba MG, et al. Spatial and Environmental Variation of the Human Hair Microbiota. *Sci Rep*. 2018;8:9017. doi: 10.1038/s41598-018-27100-1.
32. Hald M, Arendrup MC, Sveigaard EL, Lindskov R, Foged EK, Saunte DM; Danish Society of Dermatology. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:12-9. doi: 10.2340/00015555-1825.
33. Soares RC, Zani MB, Arruda AC, Arruda LH, Paulino LC. Malassezia intra-specific diversity and potentially new species in the skin microbiota from Brazilian healthy subjects and seborrheic dermatitis patients. *PLoS One*. 2015;10:e0117921. doi: 10.1371/journal.pone.0117921.
34. Saxena R, Mittal P, Clavaud C, Dhakan DB, Hegde P, Veerangaiah MM, et al. Comparison of Healthy and Dandruff Scalp Microbiome Reveals the Role of Commensals in Scalp Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:346. doi: 10.3389/fcimb.2018.00346.
35. Clavaud C, Jourdain R, Bar-Hen A, Tichit M, Bouchier C, Pouradier F, et al. Dandruff is associated with disequilibrium in the proportion of the major bacterial and fungal populations colon. *PLoS One*. 2013;8:e58203. doi: 10.1371/journal.pone.0058203.
36. Wang L, Clavaud C, Bar-Hen A, Cui M, Gao J, Liu Y, et al. Characterization of the major bacterial-fungal populations colonizing dandruff scalps in Shanghai, China, shows microbial disequilibrium. *Exp Dermatol*. 2015;24:398-400. doi: 10.1111/exd.12684.
37. Park T, Kim HJ, Myeong NR, Lee HG, Kwack I, Lee J, et al. Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2017;26:835-8. doi: 10.1111/exd.13293.
38. Giancchetti E, Fierabracci A. Recent Advances on Microbiota Involvement in the Pathogenesis of Autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2019;20:283. doi: 10.3390/ijms20020283.
39. Gran F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current developments in the immunology of psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020;93: 97-110.
40. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 2012;304:15-22. doi: 10.1007/s00403-011-1189-x.
41. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One*. 2008;3:e2719. doi: 10.1371/journal.pone.0002719.
42. Benhadou F, Mintoff D, Schnebert B, Thio HB. Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. *Diseases*. 2018;6:47. doi: 10.3390/diseases6020047.
43. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Martínez-Pilar L, Godoy Diaz D, Martínez-García S, Lova Navarro M, et al. Do Malassezia species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J Mycol Med*. 2014;24:87-92. doi: 10.1016/j.mycmed.2013.10.007.
44. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*. 2018;6:154. doi: 10.1186/s40168-018-0533-1.
45. Narang T, Dogra S, Kaur I, Kanwar AJ. Malassezia and psoriasis: Koebner's phenomenon or direct causation? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1111-2. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02097.x.
46. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Agazzino M, Tufano MA, Donnarumma G. Possible role of Malassezia furfur in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *J Cutan Pathol*. 2004;31:35-42. doi: 10.1046/j.0303-6987.2004.0135.x.
47. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes an altered gut microbiota in psoriatic arthritis and resembles dysbiosis of inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:128-39. doi: 10.1002/art.38892.
48. Shapiro J, Cohen NA, Shalev Y, Uzan A, Koren O, Maharshak N. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol*. 2019;46:595-603. doi: 10.1111/1346-8138.14933.
49. Hidalgo-Cantabrana C, Go'mez J, Delgado S, Requena-Lo'pez S, Queiro-Silva R, Margolis A, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;181:1287-95. doi: 10.1111/bjd.17931.
50. Huang L, Gao R, Yu N, Zhu Y, Ding Y, Qin H. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2019;62:807-15. doi: 10.1007/s11427-018-9376-6.
51. Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I, et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by enhancing Th17 Response. *PLoS One*. 2016;11:e0159539. doi: 10.1371/journal.pone.0159539.
52. Codoner FM, Ramirez-Bosca A, Climent E, Carrión-Gutiérrez G, Guerrero M, Perez Orquín JM, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep*. 2018;8:3812. doi: 10.1038/s41598-018-22125-y.
53. Yeh NL, Hsu CY, Tsai TF, Chiu HY. Gut microbiome in psoriasis is perturbed differently during secukinumab and ustekinumab therapy and associated with response to treatment. *Clin Drug Investig*. 2019;39:1195-203. doi: 10.1007/s40261-019-00849-7.
54. Ho BS, Ho EXP, Chu CW, Ramasamy S, Bigliardi-Qi M, de Sessions PF, Bigliardi PL. Microbiome in the hair follicle of androgenetic alopecia patients. *PLoS One*. 2019;14:e0216330. doi: 10.1371/journal.pone.0216330.
55. Filaire E, Dreux A, Boutot C, Ranouille E, Berthon JY. Characteristics of healthy and androgenetic alopecia scalp microbiome: Effect of Lindera strychnifolia roots extract as a natural solution for its modulation. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42:615-21. doi: 10.1111/ics.12657.
56. Huang J, Ran Y, Pradhan S, Yan W, Dai Y. Investigation on Microecology of Hair Root Fungi in Androgenetic Alopecia Patients. *Mycopathologia*. 2019;184:505-15. doi: 10.1007/s11046-019-00345-8.
57. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commo S, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol*. 2000;39:576-84. doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00612.x.
58. Fields JR, Vonu PM, Monir RL, Schoch JJ. Topical ketoconazole for the treatment of androgenetic alopecia: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13202. doi: 10.1111/dth.13202.
59. Kibar M, Aktan S, Bilgin M. Scalp dermatoscopic findings in androgenetic alopecia and their relations with disease severity. *Ann Dermatol*. 2014;26:478-84. doi: 10.5021/ad.2014.26.4.478. Epub 2014 Jul 31.
60. Ito T, Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2014;23:787-91. doi: 10.1111/exd.12489.
61. Pinto D, Sorbellini E, Marzani B, Rucco M, Giuliani G, Id FR. Scalp bacterial shift in Alopecia areata. *PLoS One*. 2019;14:e0215206. doi: 10.1371/journal.pone.0215206.
62. Rudnicka L, Lukomska M. Alternaria scalp infection in a patient with alopecia areata. Coexistence or causative relationship? *J Dermatol Case Rep*. 2012;6:120-4. doi: 10.3315/jdcr.2012.1120.
63. Moreno-Arrones OM, Serrano-Villar S, Perez-Brocail V, Saceda-Corralo D, Morales-Raya C, Rodrigues-Barata R, et al. Analysis of the gut microbiota in alopecia areata: identification of bacterial biomarkers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:400-5. doi: 10.1111/jdv.15885.
64. Chua HH, Chou HC, Tung YL, Chiang BL, Liao CC, Liu HH, et al. Intestinal dysbiosis featuring abundance of Ruminococcus gnavus associates with allergic diseases in infants. *Gastroenterology*. 2018;154:154-67. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.006.
65. Rebello D, Wang E, Yen E, Lio PA, Kelly CR. Hair Growth in Two Alopecia Patients after Fecal Microbiota Transplant. *ACG Case Rep J*. 2017;4:e107. doi: 10.14309/crj.2017.107.
66. Xie WR, Yang XY, Xia HH, Wu LH, He XX. Hair regrowth following fecal microbiota transplantation in an elderly patient with alopecia areata: a case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019;7:3074-81. doi: 10.12998/wjcc.v7.i19.3074.
67. Chiarini C, Torchia D, Bianchi B, Volpi W, Caproni M, Fabbri P. Immunopathogenesis of folliculitis decalvans: clues in early lesions. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:526-34. doi: 10.1309/NG60Y7V0WNUFH4LA.
68. Yip L, Barrett TH, Harries MJ. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: a case series of biphasic clinical presentation and theories on pathogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45:63-72. doi: 10.1111/ced.13989.
69. Jahns AC, Lundskog B, Nosek D, Killasli H, Emestam L, Alexeyev OA. Microbiology of folliculitis decalvans: a histological study of 37 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1025-6. doi: 10.1111/jdv.12448.
70. Moreno-Arrones OM, Campo Rd, Saceda-Corralo D, Jimenez-Cauhe J, Ponce-Alonso M, Serrano-Villar S, Jaén P, Paoli J, Vañó-Galván S. Folliculitis decalvans microbiological signature is specific for disease clinical phenotype. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)32894-2. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.073.
71. Matard B, Donay JL, Resche-Rigon M, Tristan A, Farhi D, Rousseau C, et al. Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal subepidermal microbiota. *Exp Dermatol*. 2020;29:295-8. doi: 10.1111/exd.13916.
72. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest*. 2003;112:1466-77. doi: 10.1172/JCI20365. Erratum in: *J Clin Invest*. 2007;117:278.
73. Trüeb RM, Pericin M, Hafner J, Burg G. Bündelhaar-Follikulitis [Tufted hair folliculitis]. *Hautarzt*. 1997;48:266-9. doi: 10.1007/s001050050582. PMID: 9206717.
74. Rebora A. Telogen effluvium revisited. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149:47-54.
75. Magro CM, Rossi A, Poe J, Manhas-Bhutani S, Sadick N. The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:1404-11.
76. Rinaldi F, Trink A, Pinto D. Efficacy of postbiotics in a PRP-like cosmetic product for the treatment of alopecia area Celsi: a randomized double-blinded parallel-group study. *Dermatol Ther*. 2020;10:483-93. doi: 10.1007/s13555-020-.
77. Zareie E, Mansouri P, Hosseini H, Sadeghpour O, Shirbeigi L, Hejazi S, Emiazay M. Effect of oral administration of Triphala, a polyphenol-rich prebiotic, on scalp sebum in patients with scalp seborrhea: a randomized clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2020;20:1-6. doi: 10.1080/09546634.2020.1800568.
78. Filaire E, Dreux A, Boutot C, Volat F, Ranouille E, Demangeon J, et al. Androgenetic alopecia: microbiota landscape and role of Lindera strychnifolia roots extract as a natural solution for hairloss. *Sofw J*. 2020;5:16-22.