

## USO DE PROBIÓTICOS PARA TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### *USE OF PROBIOTICS FOR TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS: A REVIEW*

Danielly Honorato dos Santos<sup>1</sup>

Christiane Curi Pereira<sup>2</sup>

**RESUMO:** A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória da pele que pode ser causada por fatores ambientais, imunológicos, defeitos da barreira cutânea, entre outros, podendo afetar em qualquer faixa etária independente do sexo. Geralmente o tratamento da DA é realizado com corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina, anti-histamínicos e imunossuppressores sistêmicos, sendo assim há um receio do uso prolongado desses medicamentos por ocasionar efeitos adversos, o que resulta na busca de novas alternativas, como os probióticos. Assim este artigo de revisão tem como objetivo apresentar como os probióticos agem no organismo utilizando o mecanismo de ação imunomodulador, demonstrando os principais probióticos e formas farmacêuticas utilizadas. Reuniu-se 19 artigos sobre o uso de probióticos em pacientes com DA. Os mais usados nos estudos foram os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Entre esses, 16 estudos foram realizados com crianças e 3 com adultos. Vários métodos de avaliação foram usados, como o SCORAD, níveis de IgE, contagem de eosinófilos, análise de citocinas e quimiocinas, análise de perda da água transepidermica, e sequenciamento do gene RNA ribossômico 16S. O método SCORAD foi o mais utilizado, sendo realizado em 16 estudos, e nestes, 13 estudos obtiveram diminuição no índice. Através dos resultados dos métodos secundários, houve indícios que o uso dos probióticos podem influenciar as interleucinas, os níveis de IgE, e eosinófilos, o que mostra seu forte potencial como imunomodulador. Com esse trabalho pode-se perceber que o uso dos probióticos é segura e benéfica trazendo boas expectativas com formulações mais úteis no tratamento da DA.

**Palavras-chave:** Dermatite Atópica. Probióticos. Imunomodulador.

**ABSTRACT:** Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disease that can be caused by environmental and immunological factors, skin barrier defects, among others, and can affect any age group, regardless of gender. The treatment of AD is usually performed with topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, antihistamines and systemic immunosuppressants, so there is a fear of prolonged use of these drugs for causing adverse effects, which results in the search for new alternatives, such as probiotics. Thus, this review article aims to present how probiotics act in the body using the immunomodulatory mechanism of action, demonstrating the main probiotics and pharmaceutical forms used. We gathered 19 articles on the use of probiotics in AD patients. The most used in the studies were *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Among these, 16 studies were carried out with children and 3 with adults. Several evaluation methods were used, such as SCORAD, IgE levels, eosinophil counts, cytokine and chemokine analysis, transepidermal water loss analysis, and 16S ribosomal RNA gene sequencing. The SCORAD method was the most used, being performed in 16 studies, and in these, 13 studies had a decrease in the index. Through the results of the secondary methods, there were indications that the use of probiotics can influence interleukins, IgE levels, and eosinophils, which shows their strong potential as an immunomodulator. With this work, it can be seen that the use of probiotics is safe and beneficial, bringing good expectations with more useful formulations in the treatment of AD.

**Keywords:** Atopic Dermatitis. Probiotics. Immunomodulator.

## 1. INTRODUÇÃO

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Farmácia no Centro Universitário Salesiano- ([danielly.honorato13@gmail.com](mailto:danielly.honorato13@gmail.com)).

<sup>2</sup> Farmacêutica. Mestre em Doenças Infecciosas. Professora e Coordenadora do Curso de Farmácia - ([cpereira@salesiano.br](mailto:cpereira@salesiano.br)).

Os probióticos são considerados microrganismos vivos. Eles atuam protegendo o organismo contra patologias (LEITE, 2021). Em 1907, o imunologista Elie Metchnikoff propôs que os probióticos poderiam ser benéficos para saúde humana, assim iniciou-se pesquisas sobre seu uso e mecanismo de ação (RUIZ, 2012).

Esses microrganismos oferecem equilíbrio, mostrando sua capacidade de selecionar determinadas bactérias da microbiota intestinal, por desempenhar a função de um substrato seletivo no nível do cólon (MELO, 2004). São utilizados como probióticos os que pertencem ao grupo das bactérias ácido-láticas, classificados em *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus salivares*, como descrito na resolução RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002, sendo capazes de transformar quimicamente os alimentos, melhorando a qualidade digestiva (BRASIL, 2002).

A microbiota intestinal tem uma influência importante sobre o sistema imune do hospedeiro promovendo proteção contra patógenos externos e respostas imunoprotetoras. Sendo assim, qualquer alteração no microbioma intestinal pode provocar o desenvolvimento de doenças autoimunes ou inflamatórias em órgãos distantes do intestino, como a pele (SAAD, 2006). Estão sendo desenvolvidos constantemente a fim de tornar mais compreensível a importância desses microrganismos para o nosso organismo, definindo seus mecanismos de ação, funções e possíveis benefícios (LEITE; LEAL; ROSSI, 2021).

Entre os mecanismos de ação desses microrganismos está a atividade imunomoduladora que está interligado com estímulo de expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- $\beta$ ), e como a produção de IgA e a ativação de células T reguladoras (JUIZ; RIBEIRO; PASSOS, 2017). Os probióticos aumentam a resposta imunológica pois ativam a produção e liberação de quimiocinas e citocinas. Algumas espécies de *Lactobacillus spp* tem essa função, ativando assim células apresentadoras de antígenos pela sinalização via TLR-2 (Toll like receptor 2), o que faz regular processos inflamatórios (GUERREIRO, 2010).

Hoje em dia, as formas farmacêuticas dos probióticos comercializados são encontrados como cápsulas, xaropes (formas oleosas) e cremes de uso tópico (RUIZ, 2012; COZZOLINO, 2012). Nos últimos anos, tem aumentado a quantidade de evidências que mostram uma correlação de doenças dermatológicas inflamatórias comuns com a disbiose intestinal. Entre essas doenças, a dermatite atópica (DA) se destaca como uma das principais patologias estudadas (LEITE; LEAL; ROSSI, 2021).

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória da pele. Essa doença pode afetar em qualquer faixa etária independente do sexo, porém, há relatos que a DA tem uma prevalência maior entre lactentes e crianças na forma aguda da doença. Os estudos que envolvem a dermatite atópica não são totalmente esclarecidas, porém, é demonstrado que quase metade dos casos, tem uma origem alérgica (CASTRO, 2012; BAPTISTA; ACCIOLY; CARVALHO, 2013).

O uso de probióticos orais e tópicos tem sido uma possibilidade que gera bons resultados junto ao tratamento convencional, já que mostra uma redução significativa na resposta inflamatória, diminuindo os efeitos colaterais dos tratamentos habituais. Dessa forma, é de grande importância as informações reunidas neste artigo para entender como ocorre a atuação dos probióticos em pacientes de diferentes faixas etárias em relação a diminuição dos

sintomas da Dermatite Atópica (DA) através da atividade imunomoduladora sobre a microbiota intestinal.

Deste modo, este artigo tem como objetivo identificar os tipos de probióticos utilizados no tratamento da dermatite atópica; demonstrar quais são as formas farmacêuticas utilizadas que contribuem com a melhora da colonização das bactérias consideradas probióticas; definir como os probióticos agem no organismo utilizando o mecanismo de ação imunomoduladora.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. PROBIÓTICOS

Os probióticos são considerados microrganismos vivos. Seu uso em tratamento de doenças dermatológicas tem crescido e os estudos demonstram que se usados em quantidade adequada, os resultados são positivos tendo capacidade de imunomodulação (LEITE, 2021). Com isso, os probióticos atuam protegendo o organismo de doenças, assim eles criam uma barreira na camada epitelial do intestino, bloqueando o crescimento de colônias de bactérias patogênicas (OLIVEIRA et al., 2002). Assim alguns fatores devem ser levados em consideração na formação da microbiota, como o tipo de parto e a alimentação das crianças, pois estes podem interferir no desenvolvimento da microbiota intestinal desencadeando doenças alérgicas (ROCHA, 2011).

Levando em consideração o trato gastrointestinal, é possível ver que a microbiota do feto é estéril, enquanto em um adulto é abrigado por cerca de quatrocentas espécies diferentes de bactérias. No parto vaginal, o bebê tem contato com microbiota fecal da mãe e posteriormente tem contato com bactérias através de alimentos e com o ambiente, entretanto no parto cesáreo, o bebê tem seu primeiro contato com bactérias com meio ambiente, isso faz com que essas crianças tenham menos colônias de *Lactobacillus* e *bifidobactérias* comparando com as que nasceram de parto normal (ROCHA, 2011).

As *bifidobactérias* e os *Lactobacillus* são as principais bactérias usadas como probióticos tendo a capacidade de elevar o valor nutritivo e terapêutico dos alimentos, aumentando os níveis de vitaminas do complexo B e aminoácidos, além da absorção de cálcio, ferro e magnésio fazendo que o sistema imunológico seja fortalecido (ROLFE, 2000; COUDRAY et al., 2005; SNELLING, 2005). No gênero *Bifidobacterium*, destacam-se as bactérias: *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. thermophilum* e *B. animalis*. No gênero *Lactobacillus*, temos as bactérias: *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. casei* – *subsp. paracasei* e *subsp. Tolerans*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. johnsonii* e *L. reuteri* (SANTOS, 2010).

#### 2.1.1. Microrganismos com ação probiótica

As bactérias mais pesquisadas que produzem ácido láctico são os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* (ROLFE, 2000). Entre os benefícios encontrados através dos probióticos, incluem-se:

- Produção de vitaminas como niacina, ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12, riboflavina e tiamina;
- Maior absorção de minerais;

- Aumento na produção de imunoglobulina A, assim aumentando na resposta imune;
- Aumento da produção de ácido acético e ácido lático, diminuindo a colonização de patógenos;
- Reduz a intolerância à lactose;
- Estabilidade na microbiota intestinal, principalmente na utilização de antibióticos e após estresses intestinais;
- Alívio da constipação;

As *bifidobactérias* se caracterizam, como microrganismos Gram-positivos, anaeróbios, catalase-negativos, não formadores de esporos, sem flagelos, apresentando formas variadas, que podem ser encontrados como bacilos curtos e curvados, ou até mesmo na forma de bacilos bifurcados (HOLT et al., 1994). Por terem a capacidade de metabolização, estão inclusos na família das bactérias ácido lácticas, sendo filogeneticamente distintas (ROLFE, 2000).

Para o auxílio da identificação das espécies de *bifidobactérias*, é realizado um perfil de fermentação de carboidratos. Sendo assim, todas as espécies fermentam glicose, galactose, frutose e lactose, exceto a *Bifidobacterium gallicum* por não utilizar a lactose (TESHIMA, 2001).

Para utilizar as *bifidobactérias*, como um agente probiótico (FULLER, 1989) devem seguir alguns critérios de seleção, que inclui uma boa tolerância aos metabólitos tóxicos como o Fenol, ao ácido, e sais (GOMES; MALCATA, 2002). Esses critérios de seleção de cepas resistentes ao ácido e aos sais biliares é muito importante, já que as bactérias probióticas necessitam de atravessar o estômago antes de atingir o intestino, seu habitat natural (TESHIMA, 2001).

Assim com as *bifidobactérias*, os *Lactobacillus* são muito utilizados com probióticos, sendo isolado pela primeira vez por moro em 1900 segundo Becker (2006), através de fezes de recém-nascidos com amamentação de leite materno. Estes microrganismos se caracterizam como gram-positivos, não formadores de esporos, sem flagelos, com formato de bacilos ou cocobacilos podendo ser anaeróbio ou aerotolerantes (BUGLIONE et al.; 2008).

Os *Lactobacillus* são fermentativos, assim o controle da população desses microrganismos no intestino vai depender das condições físico-químicas presentes. Os *lactobacilos* são capazes de produzir substâncias antimicrobianas no intestino, contribuindo na proteção contra o ataque de patógenos, sendo a espécie *Lactobacillus acidophilus*, uma das mais importante do gênero (HAMMES; WEISS; HOLZAPFEL, 1992).

Segundo Badaró et al.; (2009) o consumo desses microrganismos é indicado por trazer algumas vantagens como:

- Auxílio na recolonização de microrganismos na microbiota intestinal e vaginal destruída por antibióticos ou doenças;
- Auxílio na digestão, diminuindo as bactérias causadoras de doenças;
- Auxilia a ativação do sistema imune;
- Diminuição de sintomas de intolerâncias alimentares.
- Diminuição de sintomas da síndrome do intestino irritável;

- Prevenção ou redução de ocorrências de infecções vaginais causadas por leveduras patogênicas, incluindo a *Candida albicans*;
- Facilita no aumento da absorção de minerais;
- Facilita a síntese de ácidos graxos de cadeia curta;
- Prevenção e tratamento de diarreias;

### 2.1.2. Tratamento com probióticos

A dosagem dos probióticos dependerá da função da cepa. Apesar dos produtos disponíveis serem vendidos com a dosagem de 1 a 10 bilhões de UFC/dose, alguns probióticos mostram-se mais eficazes em níveis mais baixos, e outros podem necessitar de administrar níveis maiores, além disso o tempo de tratamento dependerá da patologia. Então, sabendo que os *Lactobacillus* e *Bifidobactérias* são colonizadores normais do corpo humano, entende-se que existe baixo risco de infecção com sua utilização (WGO, 2017).

Porém poucas literaturas analisam o risco na utilização dessas bactérias, sendo que em alguns casos o uso pode ser prejudicial à saúde, isso pode ocorrer caso a barreira intestinal esteja danificada, o que significa que os probióticos podem ser prejudiciais assim como qualquer outra bactéria. Em alguns relatos de pacientes com intestino curto ou cateter venoso central, o uso de cepas de *Lactobacillus rhamnosus* mostrou-se correlacionado a infecções em casos raros como endocardite, bacteremia ou abscessos (SNYDMAN, 2008).

Além disso, os probióticos podem estar relacionados a toxicidade de produção de metabólitos, assim como a D-lactato que ocorre durante a fermentação bacteriana responsável pela acidose láctica. Essa acidose pode ser prejudicial em pacientes com síndrome do intestino curto, o que pode resultar em encefalopatia ou hiperventilação (CONNOLLY; ABRAHAMSSON; BJORKSTÉN, 2005).

Em alguns casos os probióticos podem causar inicialmente alterações gastrointestinais, por isso é importante o acompanhamento médico para ajustar doses ou a troca de cepas utilizadas (JEON, 2022).

## 2.2 NOÇÕES DE SISTEMA IMUNE

O sistema imune corresponde em células e proteínas circulantes, onde fazem o reconhecimento de patógenos ou substâncias estranhas, ocorrendo uma resposta contra esse corpo estranho (DUARTE, 2007). As principais características do sistema imunológico são:

- Especificidade, que significa a capacidade de reconhecer e reagir a uma determinada molécula;
- Tolerância;
- Amplificação, repetição do contato;
- Memória adquirida que ocorre após o primeiro contato com o antígeno, provocando uma resposta mais rápida a esse antígeno;

A formação do sistema imune é constituída por órgãos linfóides primários (timo e medula óssea) e órgãos linfóides secundários (linfonodo, baço, aparelho respiratório, aparelho

digestivo, tecido linfóide). Esse sistema é composto por dois tipos de imunidade que caracterizam em respostas diferentes: a imunidade inata e imunidade adquirida ou adaptativa (DUARTE, 2007).

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo, sendo uma resposta não específica, rápida e limitada contra corpos estranhos. As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK). Os mecanismos mais importantes dessa imunidade são a liberação de mediadores inflamatórios, citocinas, quimiocinas, fagocitose, ativação de proteínas do sistema complemento (DUARTE, 2007).

A imunidade adquirida ou adaptativa é ativada pelo contato com agentes infecciosos sua resposta é aumentada a cada vez que é exposta ao mesmo invasor. A imunidade adquirida é dividida em dois tipos: a imunidade humoral e a imunidade celular. A resposta da imunidade humoral é mediada por moléculas no sangue e nas secreções da mucosa, conhecidas como anticorpos, que são produzidos pelos linfócitos B. O sistema de imunidade humoral é composto por moléculas que são produtos de diferenciação dos linfócitos B em células plasmáticas. A sua produção ocorre quando células B são expostas a um antígeno, que é reconhecido de forma específica. Todas as células B expostas ao antígeno secretam imunoglobulinas, tendo a sua região de interação com o antígeno semelhante. As regiões constantes das imunoglobulinas podem-se identificar em cinco tipos: IgA, IgM, IgG, IgE e IgD (DUARTE, 2007).

Na imunidade celular, a resposta é mediada pelos linfócitos T. Quando ocorre a sobrevivência ou proliferação de microrganismos intracelulares dentro das células hospedeiras, as células T promovem a destruição do microrganismo ou a morte das células infectadas, para eliminação da infecção (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

Os linfócitos T recebem receptores e moléculas CD4 e CD8. Como os linfócitos T apresentam as duas moléculas, é preciso passar por um processo de seleção natural, onde ocorre o reconhecimento do seu ligante - complexo de histocompatibilidade (MHC) - nas células apresentadoras de antígeno (APC). Nesse processo, os linfócitos T que reconhecerem seu ligante continuarão ativos e outros que não reconhecerem, morrerão por apoptose (SHINNA, INOKO, KULSKI, 2004).

O MHC pertence a um grupamento gênico localizado no cromossoma 6, que se refere também às proteínas que foram codificadas por ele e se apresentam na membrana da maioria das células de um indivíduo no qual o papel é contribuir com a realização da resposta imunológica (SHINNA, INOKO, KULSKI, 2004).

Em humanos, os genes MHC de Classe I e II codificam proteínas fortemente imunogênicas e por isso são identificados como antígenos leucocitário humano (HLA). Segundo Abbas, Lichtman, Pillai (2012):

“O sistema gênico HLA possui 3 regiões diferentes encontrado no braço curto do cromossomo 6, referidas como HLA de classe I, HLA de classe II e HLA de Classe III, sendo que somente os genes localizados nas duas primeiras regiões codificam as proteínas HLA apresentadoras de antígenos para linfócitos T, indicando ataques virais ou neoplasias celulares para as células Natural Killer. Os genes localizados na região HLA de Classe III codificam para outras proteínas não apresentadoras de

antígenos, mas que exercem na resposta imune ou em outras funções celulares não imunes.”

### 2.2.1. Ação Imunomoduladora dos probióticos

A atividade imunomoduladora dos probióticos está interligado com estímulo de expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF-  $\beta$ ), e com a produção de IgA e a ativação de células T reguladoras (JUIZ; RIBEIRO; PASSOS, 2017).

A imunoglobulina A (IgA) é produzida através de células apresentadoras de antígenos localizadas na submucosa. Estas células apresentam peptídeos antigênicos de microrganismos invasores aos linfócitos TCD4, que é realizada pela via do Complexo Principal de Histocompatibilidade da classe II. Essa interação com receptores é capaz de estimular as células T produtoras de TGF-  $\beta$  e células, que vai ser diferenciada em plasmócitos produtores de IgA. Todo esse processo desenvolve a proteção das mucosas intestinais (GUERREIRO, 2010).

Os probióticos aumentam a resposta imunológica pois ativam a produção e a liberação de quimiocinas e citocinas. Algumas espécies de *Lactobacillus spp* têm essa função, ativando assim células apresentadoras de antígenos pela sinalização via TLR-2 (Toll like receptor 2), o que faz regular processos inflamatórios (GUERREIRO, 2010).

Vários estudos demonstram como o efeito dos probióticos está sendo eficaz no tratamento de patologias alérgicas e inflamações na pele, em especial a DA (JUIZ; RIBEIRO; PASSOS, 2017).

### 2.3. DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória da pele. Há registros que datam textos antigos de Hipócrates que relatam sobre as doenças dermatológicas pruriginosas crônicas. Mas foi apenas mencionado como dermatite atópica pela primeira vez na literatura por Suetonius, com o caso do imperador Augusto, que apresentava doença pruriginosa de pele associada a queixas respiratórias sazonais (LARA et al., 2015).

Essa doença pode afetar em qualquer faixa etária independente do sexo, porém, há relatos que a DA tem uma prevalência maior entre lactentes e crianças na forma aguda da doença apresentando sinais como prurido intenso, eritema, e bolhas que podem aparecer na face couro cabeludo, nos membros inferiores e superiores (CASTRO, 2012; BAPTISTA; ACCIOLY; CARVALHO, 2013).

Em geral, quase metade dos casos de Dermatite Atópica é causada por alergia mostrando-se uma propensão hereditária entre os pacientes que apresentam essa doença, aumentando a resposta de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos da classe IgE. Assim essas pessoas podem desenvolver outras doenças como asma e rinite alérgica (JUIZ; RIBEIRO; PASSOS, 2017). Fatores genéticos associados com fatores ambientais podem levar ao desenvolvimento da DA que é causada por alteração da barreira da pele e das células de resposta inflamatória, levando o desequilíbrio das citocinas do tipo Th1 e Th2, porém com maior ativação das citocinas Th2, ocasionando a elevação de eosinófilos e dos níveis de imunoglobulina IgE sérica total (MENEHIN et al., 2012).

Existem diferentes linhagens de linfócitos T auxiliares que mantem o equilíbrio do nosso sistema imunológico normal. As células do sistema imune inato produzem citocinas. Dependendo dessas citocinas os linfócitos T Helper (Th) pode se diferenciar em Th1 ou Th2. Os linfócitos Th1 são responsáveis pela ativação de macrófagos e pela resposta e infecções bacterianas e virais, produzindo citocinas como as interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 e o fator de necrose tumoral- alfa (TNF- alfa). Os linfócitos Th2, são produzidos por ameaças parasitárias, liberando citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10, IL-13. Esses linfócitos também envolvem o fator transformador de crescimento- beta (TGF- beta) que compõe a imunidade humoral. (OLIVEIRA et al., 2011; PEIXOTO, 2011).

No que diz respeito ao diagnóstico da DA, não existem testes laboratoriais definitivos para doença, mas existem alérgenos ambientais, que são constatados através dos testes cutâneos, medição dos níveis de IgE (PALLER; MANCINI; HURWITZ, 2015). A prevenção da dermatite atópica é feita através de cuidados na pele, realizando hidratação com cremes emolientes. No tratamento são utilizados corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina, anti-histamínicos e imunossuppressores sistêmicos. Há um receio dos pacientes com o uso prolongado de corticoides tópicos por ocasionar efeitos adversos. Assim, houve uma busca de novas alternativas, incluindo o uso de probióticos que tem sido amplamente estudado como terapia complementar à dermatite atópica (JUIZ; RIBEIRO; PASSOS, 2017).

### **2.3.1. Probióticos no tratamento de Dermatite Atópica**

O uso dos probióticos tem se tornado um meio de tratamento para doenças alérgicas, demonstrando capacidade de diminuir citocinas inflamatórias. Muitos estudos estão sendo desenvolvidos sobre o uso de probióticos para várias condições alérgicas, entre elas a dermatite atópica. A modulação da microbiota intestinal no tratamento da dermatite atópica, vem trazendo resultados positivos. Estudos demonstram que crianças com eczema associado a IgE possuem menor quantidade de *Bifidobactérias* e com pequena diversidade da microbiota na infância. Há também estudos que revelam que no segundo mês de vida, a colonização no intestino por *Escherichia coli* pode beneficiar a saúde ao longo prazo, tendo em vista que os pacientes estudados com idade de até 6 anos obtiveram menor incidência de DA (KALIL et al., 2020).

Foram avaliadas várias terapias integrativas e complementares em crianças e a suplementação de probióticos foi a mais bem-sucedida para o tratamento da Dermatite Atópica infantil. Entre os probióticos avaliados, os *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus fermentum* são os que demonstraram melhores resultados na diminuição das manifestações de dermatite atópica em crianças de 12 meses de idade, ou mais velhas (KALIL et al., 2020).

Existem evidências que os probióticos bloqueiam a resposta alérgica Th2 com a estimulação da Th1 que regulam a imunidade local e sistêmica, aliviando os sintomas clínicos da DA. Ocorre também uma redução significativa dos níveis de IgE total e das citocinas IL-5, IL-6 e IFN- $\gamma$ , e (YESILOVA et al., 2012).

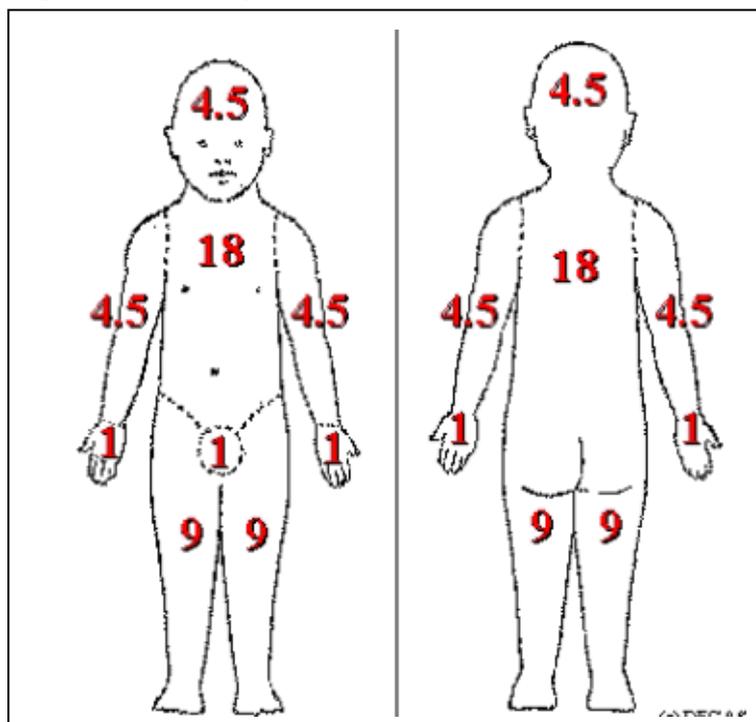
### **2.3.2. Utilização do Método Scrad para avaliação da Dermatite Atópica**

O SCORAD (Escore de Gravidade da Dermatite Atópica) é uma ferramenta clínica para avaliação do índice da Dermatite Atópica em pacientes acometidos com essa doença. Com esse método é possível pontuar como a doença se encontra depois de um certo período, podendo analisar a evolução do tratamento. A pontuação pode variar desde 0 a 103 pontos como demonstrado na imagem 1 (CARVALHO, 2017).

A classificação da dermatite atópica pode ser leve, moderada ou grave e é baseada através do aspecto da pele, na localização e extensão. Existem algumas ferramentas capazes de classificar os diversos graus da doença, sendo mais utilizado o SCORAD. São avaliados os sintomas subjetivos, como a qualidade do sono e intensidade do prurido. (EMERSON, 2021).

A avaliação é apresentada em pontuação que é dividida em 3 níveis: Abaixo de 20 – DA leve; Entre 20 e 40 – DA moderada (inflamação e prurido intensos); Acima de 40 – DA grave (crises prolongadas e frequentes, acompanhadas de inflamação) (CARVALHO, 2017).

Imagem 1 – Pontuação Utilizada no SCORAD



Fonte: GUIMARÃES (2009).

### 3. METODOLOGIA DA PESQUISA

O estudo realizado consiste em uma pesquisa de revisão bibliográfica exploratória quali-quantitativa.

Como critérios de inclusão foram considerados os estudos publicados nos últimos 5 anos, sobre efeito imunomodulador de probióticos no tratamento de dermatite atópica.

O estudo foi baseado com foco nos artigos onde a população-fonte foram humanos, considerando ambos os sexos e de toda faixa etária, no tema do uso de probióticos para tratamento de dermatite atópica.

Para a realização deste artigo foi realizada a busca na principal plataforma de dados científicos para a área da saúde, o PubMed, utilizando-se o termo de busca “probiotics” and “atopic dermatitis”. Foram excluídos deste trabalho as revisões de literatura, os artigos que não estavam disponíveis na íntegra (somente resumo disponível), artigos sobre outras doenças que não estão relacionadas ao estudo, e artigos de pesquisa in vitro.

A pesquisa dos artigos foi feita no dia 27 de agosto de 2022. Após a busca, foram encontrados 137 trabalhos. Destes, foram excluídos 118, restando 19, que foram utilizados para o atual estudo.

#### **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os principais dados encontrados nos 19 artigos selecionados para essa revisão de literatura estão apresentados no quadro 1.

QUADRO 1 – RESULTADOS DO USO DE PROBIÓTICOS PARA DERMATITE ATÓPICA

ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
2022	Simbiótico contendo fórmula extensivamente hidrolisada melhora a gravidade dos sintomas gastrointestinais e atópicos, o crescimento, a qualidade de vida do cuidador e o uso de assistência médica hospitalar em bebês com alergia ao leite de vaca.	Avaliar fórmulas extensivamente hidrolisadas (eHF) à base de soro de leite contendo simbiótico (SeHF) com galacto-oligossacarídeos, fruto-oligossacarídeos e <i>Bifidobacterium breve</i> M-16V em bebês com CMA.	Um estudo piloto de um braço de 31 dias em 29 crianças com CMA (idade média de 30,8 semanas [DP 11]) foi realizado, com resultados incluindo tolerância gastrointestinal, sintomas de dermatite atópica, ingestão dietética, crescimento, aceitabilidade SeHF, qualidade de vida e uso de saúde hospitalar. Melhorias significativas ( $p < 0,05$ ) na gravidade da dor abdominal (em 57%), arrotos (em 46%), flatulência (em 79%), constipação (em 14%), rinite (41%) e coceira nos olhos (73%), bem como dermatite atópica naqueles com sintomas basais graves (redução PO-SCORAD: 34,7-18,2 ( $p = 0,003$ ), $n = 6$ ) foram observados ao longo do tempo. Os escores de crescimento e qualidade de vida do cuidador aumentaram significativamente (+26,7%, $p < 0,05$ ) ao longo do tempo. As visitas ao hospital e os medicamentos reduziram significativamente (-1,61 e -2,23, respectivamente, $p < 0,005$ ) nos 6 meses após o início da SeHF. Foram observadas melhorias significativas na dor abdominal, arrotos, flatulência, constipação, rinite, coceira nos olhos, gravidade da DA naqueles com sintomas mais graves e crescimento, enquanto a qualidade de vida do cuidador também melhorou. Além disso, a SeHF foi associada à redução do uso de assistência médica hospitalar nos 6 meses após o início nesta coorte.
2022	Efeitos terapêuticos do probiótico <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> GG em crianças com dermatite atópica. Os resultados do ensaio ProPAD	Investigar os efeitos terapêuticos do probiótico <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> GG (LGG) em crianças com DA.	100 pacientes com DA com idade entre 6 e 36 meses foram inscritos no estudo randomizado, duplo-cego e controlado para receber placebo (Grupo A) ou LGG ( $1 \times 10^{10}$ UFC/dia) (Grupo B) por 12 semanas. O desfecho primário foi a avaliação da eficácia da suplementação de LGG na gravidade da DA comparando o índice Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) na linha de base (T0) e em 12 semanas (T12). Uma redução de $\geq 8,7$ pontos no índice SCORAD foi considerada como diferença mínima clinicamente importante (MCID). Os desfechos secundários foram a avaliação do índice SCORAD em 4 semanas (T16) após o término do tratamento com LGG. A taxa de indivíduos que atingiram MCID em T12 e em T16 foi maior no Grupo B ( $p < 0,05$ ) e permaneceu maior em T16 ( $p < 0,05$ ). O número de dias sem medicamentos de resgate foi maior no Grupo B. IDQOL melhorou em T12 no Grupo B ( $p < 0,05$ ). Uma modulação benéfica do microbioma intestinal e da pele foi observada apenas nos pacientes do Grupo B. O probiótico LGG pode ser útil como terapia adjuvante na DA pediátrica. Os efeitos benéficos na gravidade da doença e na qualidade de vida foram paralelos a uma modulação benéfica do microbioma intestinal e da pele.
2021	Farinha de arroz fermentada com <i>Lactobacillus</i>	Avaliar os efeitos de uma farinha de arroz fermentada obtida	58 bebês e crianças pequenas (6-36 meses de idade), preenchendo os critérios de inclusão. O estudo não comprovou a eficácia de uma farinha de arroz fermentada obtida de <i>Lactobacillus paracasei</i> CBA L74 tratado termicamente como uma abordagem complementar na redução significativa da gravidade da DA. O índice

	<i>paracasei</i> CBA L74 no tratamento da dermatite atópica em lactentes: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	de <i>Lactobacillus paracasei</i> CBA L74 em lactentes com dermatite atópica moderada a grave.	SCORAD diminuiu ao longo do período de tratamento em ambos os grupos. A diferença na alteração do SCORAD foi de -2,1 (-5,5 a 1,3; $p = 0,223$ ) para o grupo experimental vs. placebo, não atingindo a diferença clínica mínima de 8,7 unidades. O uso de esteróides tópicos, medidos em unidades de pontas dos dedos, diminuiu de 4 para 16 semanas, em ambos os grupos; a redução foi significativamente maior no grupo experimental do que no grupo placebo (valor $p$ do teste de soma de classificação de Wilcoxon = 0,031). Não foram observadas diferenças significativas para os níveis de citocinas entre os grupos. A composição da microbiota intestinal nos níveis taxonômicos de filo e classe resultou muito semelhante, no início e após a intervenção, em ambos os grupos. De forma similar, não foram observadas diferenças significativas na abundância relativa de gêneros bacterianos entre os grupos. <i>No entanto, Lactobacillus paracasei</i> CBA L74 morto aquecido mostrou um efeito poupador de corticosteróides além do período de tratamento.
2021	Eficácia de um suplemento probiótico em pacientes com dermatite atópica: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Avaliar a eficácia de um suplemento alimentar contendo cepas selecionadas de probióticos na melhora dos sintomas de DA e condições da pele em voluntários adultos.	80 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 50 anos, com DA leve a moderada com base no índice SCORAD, foram inscritos de acordo com uma lista de critérios de inclusão e exclusão, e divididos igualmente em dois grupos (40 sujeitos do grupo ativo e 40 do grupo placebo), onde receberam uma cápsula/dia de suplemento alimentar ou placebo por 56 dias. A composição do suplemento alimentar contendo a mistura probiótica foi a seguinte: $1 \times 10^9$ UFC <i>L. plantarum</i> PBS067, $1 \times 10^9$ UFC <i>L. reuteri</i> PBS072 e $1 \times 10^9$ UFC <i>L. rhamnosus</i> LRH020, excipientes como amido de milho (26 mg) e estearato de magnésio vegetal (1 mg). A composição do placebo foi a seguinte: 99 mg de amido de milho e 1 mg de estearato de magnésio vegetal. O tratamento resultou em uma melhora geral no índice SCORAD em ambos os grupos, no entanto, uma diminuição estatisticamente significativa e progressiva no índice SCORAD foi medida para o grupo de suplemento alimentar durante todo o período de administração (de $20,9 \pm 0,5$ em $T_{0d}$ para $16,9 \pm 0,5$ em $T_{28d}$ e para $13,7 \pm 0,6$ em $T_{56d}$ ), além disso, a melhora no índice SCORAD permaneceu favorável após um mês de descontinuação do produto ( $14,8 \pm 0,6$ em $T_{84d}$ ).
2021	Mistura probiótica reduz inflamação intestinal e disbiose microbiana em crianças com dermatite atópica.	Investigar os efeitos de uma mistura probiótica na gravidade clínica da DA, marcadores inflamatórios intestinais e alterações na disbiose do microbioma em crianças com DA.	Um total de 25 indivíduos foram incluídos neste estudo e administrados com uma mistura de cepas probióticas consistindo de <i>Lactobacilos</i> e <i>Bifidobactérias</i> por 4 semanas. A eficácia clínica da mistura probiótica foi avaliada usando o índice SCORAD e TEWL. Os níveis de calprotectina fecal foram medidos como um marcador de inflamação intestinal. A composição e a diversidade do microbioma intestinal foram analisadas usando pirosequenciamento de 16S rRNA. O SCORAD ( $38,9 \pm 17,2$ vs $29,0 \pm 15,4$ , $P < 0,001$ ) e TEWL ( $58,3 \pm 12,5$ vs $27,3 \pm 8,7$ g/m <sup>2</sup> /h, $P = 0,028$ ) foram significativamente diminuídos após 4 semanas de administração da mistura probiótica. O nível de calprotectina fecal ( $121,5$ [27,7–292,9] vs $37,0$ µg/g [12,6–108,9 µg/g], $P = 0,038$ ) foi significativamente diminuído. A diversidade $\alpha$ e a composição do microbioma intestinal não foram alteradas significativamente, mas a diversidade $\beta$ aumentou após 4 semanas.

2021	Banhos probióticos para dermatite atópica.	Investigar a eficácia de um aditivo de banho probiótico nos sintomas clínicos e microbioma da pele de pacientes com DA.	22 pacientes com pelo menos 5 anos de idade, aplicaram um banho parcial de 10 minutos com $4,5 \times 10^9$ ou $9 \times 10^9$ unidades formadoras de colônia (UFC) de bactérias lácticas viáveis por litro diariamente durante um período de 14 dias. Além disso, swabs de pele foram coletados para extração subsequente de ácido nucleico para reação em cadeia da polimerase de <i>Staphylococcus aureus</i> quantitativa e análise de microbioma usando sequenciamento amplicon. Houve uma redução significativa nas pontuações SCORAD (início do estudo: 63,04) e SCORAD local (14,68) no dia 7 (SCORAD 47,09, SCORAD local 10,99) e dia 14 (SCORAD 35,26, SCORAD local 8,54). Além disso, os parâmetros de ressecamento e coceira da pele avaliados pelo paciente melhoraram significativamente ao longo do período de tratamento. Ao mesmo tempo, o número médio de cópias do gene de <i>S. aureus</i> diminuiu cerca de 83% e as análises de microbioma mostraram um aumento na riqueza da comunidade bacteriana.
2021	A eficácia das cepas probióticas de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Lactobacillus casei</i> em crianças com dermatite atópica e alergia à proteína do leite de vaca: um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Avaliação da eficácia de uma preparação probiótica compreendendo <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LOCK 0900, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LOCK 0908 e <i>Lactobacillus casei</i> LOCK 0918 em crianças menores de 2 anos de idade com DA e proteína do leite de vaca (CMP) alergia.	O estudo envolveu 151 crianças com idade inferior de 2 anos, que, além de serem tratadas com uma dieta de eliminação de CMP, foram randomizadas para receber a preparação probiótica na dose diária de $10^9$ bactérias ou um placebo por três meses, com um acompanhamento subsequente de nove meses. Após a intervenção de três meses, tanto o grupo probiótico quanto o placebo mostraram uma diminuição significativa ( $p < 0,0001$ ) nos escores SCORAD, que se manteve nove meses depois. A porcentagem de crianças que apresentaram melhora foi significativamente maior no grupo probiótico do que no grupo placebo (odds ratio (OR) 2,56; intervalo de confiança de 95% (IC) 1,13-5,8; $p = 0,012$ ) após três meses. O nível médio de IgE total no início do estudo foi semelhante nos grupos probiótico e placebo em $57,0 \pm 98,0$ kU/mL e $64,0 \pm 95,4$ kU/mL, respectivamente. Após nove meses de acompanhamento, ambos os grupos de estudo apresentaram níveis de IgE total aumentados, que foram de $189 \pm 432,9$ kU/mL e $177,6 \pm 343,7$ kU/mL no grupo probiótico e placebo, respectivamente. Induz efeitos benéficos especialmente em pacientes sensibilizados por alérgenos. A suplementação da dieta das crianças com a preparação probiótica por três meses resultou em melhora significativa na gravidade dos sintomas da DA avaliada com o uso do índice SCORAD.
2020	Efeito benéfico da suplementação de <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 em adultos com dermatite atópica: um estudo controlado randomizado.	Avaliar o Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD), os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE), interleucina (IL)-4, interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), forkhead box P3 (Foxp3+) e IL-17 em adultos com DA leve e	Um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo comparando o probiótico microencapsulado ( $2 \times 10^{10}$ UFC/dia) e placebo (leite desnatado-Avicel) foi realizado em ambulatório em 30 adultos com DA leve e moderada. Os pacientes foram divididos em 2 grupos com 15 pacientes cada: intervenção e controle. A pontuação SCORAD foi significativamente menor no grupo probiótico do que no grupo placebo na 8ª semana. Os níveis de IL-4 e IL-17 foram significativamente mais baixos no grupo probiótico do que no grupo placebo. Os níveis de IFN- $\gamma$ e Foxp3+ foram significativamente maiores no grupo probiótico do que no grupo placebo. No entanto, os níveis de IgE permaneceram significativamente inalterados. A administração de LP IS-10506 é eficaz para aliviar os sintomas da DA em adultos devido aos seus efeitos imunomoduladores.

		moderada após suplementação com LP IS-10506.	
2020	O efeito de suplementos de simbióticos multicepas e vitamina D3 na gravidade da dermatite atópica em crianças menores de 1 ano de idade: um estudo clínico randomizado duplo-cego.	Avaliar o efeito de suplementos de simbióticos e vitamina D3 na gravidade da DA em crianças menores de 1 ano de idade.	Foi realizado em 81 indivíduos com DA em Sabzevar, Irã, em 2018. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos. Ao grupo simbiótico foi administrada uma dose de cinco gotas/dia de simbiótico além do tratamento de rotina. O grupo vitamina D3 recebeu 1.000 unidades (UI) de vitamina D3 diariamente, além do tratamento de rotina. O grupo controle acabou de receber tratamentos de rotina. A gravidade da DA foi avaliada usando SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) na linha de base e dois meses de acompanhamento. A média de idade dos sujeitos foi de $4,87 \pm 3,5$ e 59,26% ( $n = 48$ ) eram do sexo masculino. As pontuações médias do SCORAD foram substancialmente diminuídas no simbiótico ( $b_{xy}$ : -13,90, 95% CI, -20,99, -6,81; $p < 0,001$ ) e vitamina D3 ( $b_{xy}$ : -12,38, 95% CI, -19,33, -5,43; $p = 0,001$ ) grupos em comparação ao controle ao final de dois meses.
2020	Um estudo randomizado de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) para o tratamento da dermatite atópica.	Avaliar o efeito terapêutico e a segurança do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> tindalizado (IDCC 3201, isolado das fezes de um lactente coreano amamentado, tratado termicamente e incubado, RHT3201) em crianças com DA.	Foi administrado em crianças (1-12 anos) com DA moderada por 12 semanas. Foram analisados 33 indivíduos em cada grupo. A alteração da pontuação total SCORAD em 12 semanas (desfecho primário) desde o início foi significativamente maior no grupo RHT3201 ( $-13,89 \pm 10,05$ ) em comparação com o grupo controle ( $-8,37 \pm 9,95$ ). Os níveis de proteína catiônica eosinofílica (ECP) e interleucina (IL)-31 mostraram tendência a diminuir no grupo RHT3201 e diminuições significativas na análise de subgrupo na DA por $\geq 50$ meses. Para análise de segurança, um total de 100 indivíduos (50 no grupo tratado e 50 no grupo controle) foram avaliados e não houve diferenças significativas nos parâmetros de segurança entre os dois grupos. Em crianças com DA moderada, a administração oral de RHT3201 mostrou o efeito terapêutico na DA, os efeitos em parte correlacionados com a diminuição de ECP e IL-31, e o efeito foi mais notável na análise de subgrupo.
2020	Efeitos do <i>Lactobacillus pentosus</i> em crianças com dermatite atópica sensibilizada por alérgenos.	Investigar os efeitos clínicos e imunológicos do <i>Lactobacillus pentosus</i> em crianças com DA leve a moderada.	Crianças de 2 a 13 anos com DA foram randomizadas para receber $1,0 \times 10^{10}$ unidades formadoras de colônia de <i>L. pentosus</i> ou placebo, diariamente, por 12 semanas. A gravidade clínica da DA e a perda de água transepidérmica foram avaliadas. Contagens de eosinófilos no sangue, imunoglobulina E total sérica (IgE) e níveis de citocinas foram medidos. A diversidade e a composição da microbiota intestinal também foram analisadas. 82 crianças foram recrutadas e 41 foram designadas para o grupo de intervenção com probióticos. A pontuação média dos índices de dermatite atópica (SCORAD) no início do estudo foi de 30,4 e 34,3 para os grupos probióticos e placebo, respectivamente. Na semana 12, os índices médios foram 23,6 e 23,1 para os grupos probióticos e placebo, respectivamente. A gravidade clínica diminuiu significativamente ao longo do tempo em ambos os grupos, sem diferença significativa entre os dois grupos. Em ambos os grupos, não houve diferenças significativas nos níveis de citocinas, diversidade microbiana ou abundância relativa da microbiota intestinal na semana 12 em comparação com os valores basais correspondentes. As pontuações subjetivas

			médias dos índices SCORAD após a intervenção para o grupo de probióticos foram significativamente menores do que as do grupo placebo na DA sensibilizada por IgE ( $P = 0,019$ ). As pontuações subjetivas médias dos índices SCORAD para o grupo de probióticos são significativamente melhoradas em comparação com as do grupo placebo na DA sensibilizada por alérgenos.
2019	Probiótico protetor de eczema altera a capacidade funcional do microbioma intestinal infantil, mas não a composição: análise de subamostra de um ECR.	Investigar o impacto da exposição ao probiótico no início da vida na composição e capacidade funcional da microbiota intestinal infantil desde o nascimento até os 2 anos.	Analisado Realizamos análise de sequenciamento metagenômico shotgun de 650 amostras fecais infantis, coletadas ao nascimento, 3, 12 e 24 meses, como parte de um estudo randomizado e controlado de 3 braços avaliando o efeito de <i>L. rhamnosus</i> HN001, <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> HN019 no desenvolvimento de eczema em 474 crianças. Houve uma redução de 50% no risco de eczema no grupo probiótico HN001 em comparação com o placebo. Ambas as mães (de 35 semanas de gestação até 6 meses pós-parto se amamentando) e bebês (do nascimento a 2 anos) receberam um placebo ou um dos dois probióticos, <i>L. rhamnosus</i> HN001 ( $6 \times 10^9$ ufc), ou <i>B. animalis subsp. lactis</i> HN019 ( $9 \times 10^9$ UFC). A suplementação com probiótico <i>L. rhamnosus</i> HN001 foi associada ao aumento da capacidade global de transporte de glicerol-3 fosfato e enriquecimento de <i>L. rhamnosus</i> . Não houve outras mudanças significativas na composição ou diversidade da microbiota intestinal infantil. O aumento da capacidade de transporte de glicerol-3-fosfato foi positivamente correlacionado com a abundância relativa de <i>L. rhamnosus</i> . As crianças que desenvolveram eczema apresentaram microbiota intestinal com maior capacidade de degradação de glicosaminoglicanos e montagem de flagelos, mas não apresentaram diferenças significativas na composição ou diversidade da microbiota. O uso do probiótico HN001 no início da vida está associado ao aumento de <i>L. rhamnosus</i> e ao aumento da capacidade funcional da microbiota intestinal infantil para transportar glicerol-3 fosfato.
2019	Perfil da microbiota intestinal em crianças acometidas por dermatite atópica e avaliação da persistência intestinal de uma mistura probiótica	Identificar biomarcadores bacterianos associados à doença e avaliar o efeito da ingestão de probióticos ( <i>Bifidobacterium breve</i> plus <i>Lactobacillus salivarius</i> ) na modulação da microbiota intestinal (MG) e na persistência do probiótico no MG.	Dezenove pacientes na faixa etária de 0 a 6 anos com diagnóstico de DA foram prospectivamente incluídos no estudo na Unidade de Dermatologia do Hospital Infantil Bambino Gesù em Roma, Itália. Os pacientes tomaram o probiótico (composto por <i>B. breve</i> BR03 e <i>L. salivarius</i> LS01) duas vezes ao dia ( $1 \times 10^9$ UFC/dose de cada espécie por 20 dias consecutivos). Embora os probióticos escolhidos para este estudo, não tenham moldado todo o perfil MG, podemos confirmar a capacidade dessas espécies de passar no gastrointestinal (GT) e persistir (apenas <i>B. breve</i> ) no MG. Também identificou uma redução ou ausência completa de alguns micróbios <i>ou seja</i> , ( <i>Bifidobacterium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Eubacterium</i> e <i>Propionibacterium</i> ) com efeitos anti-inflamatórios ou envolvidos na homeostase imunológica, que podem ter um papel protetor contra a DA.

2019	Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliando a administração oral de um suplemento de <i>Lactobacillus paracasei</i> tratado termicamente em bebês com dermatite atópica recebendo terapia com corticosteroides tópicos.	Abordagens inovadoras para reduzir a carga de DA e uso de corticosteróides em lactentes.	Bebês com idade entre 4 e 30 meses no momento da inclusão, com DA moderada ou grave e um SCORAD $\geq 20$ eram elegíveis. Ao todo, 126 indivíduos foram inscritos, com 64 atribuídos ao GM080 e 62 ao grupo placebo. Dois sujeitos no grupo GM080 e 1 sujeito no placebo grupo foram excluídos do conjunto de análise completa (FAS) porque não foram feitas medições pós-base. A média de idade ( $\pm$ DP) foi de 13,48 ( $\pm 7,72$ ) e 14,62 ( $\pm 7,88$ ) meses nos grupos GM080 e placebo, respectivamente. Havia mais bebês do sexo masculino em ambos os grupos (44 do sexo masculino e 18 feminino no grupo GM080, 37 meninos e 24 meninas no grupo placebo). A alteração da linha de base no nível total de IgE foi significativamente maior no grupo de tratamento GM080 ( $p = 0,038$ ). A IgE total mostrou uma correlação positiva fraca a modesta com o SCORAD geral ( $r = 0,36$ ), o SCORAD objetivo ( $r = 0,31$ ), a intensidade do subescore ( $r = 0,32$ ) e os sintomas subjetivos ( $r = 0,28$ ). Não houve correlação entre a IgE total e a extensão do subescore ( $r = 0,07$ ). Não houve correlação significativa entre IgE total e TEWL medido nos locais afetados ( $r = 0,18-0,28$ ). O probiótico <i>L. paracasei</i> não foi benéfico como abordagem complementar aos corticosteróides tópicos em lactentes com DA. No entanto, pequenos efeitos benéficos podem ter sido mascarados pelo corticóide de potência moderada.
2019	Os alimentos fermentados tradicionais protegem contra a dermatite atópica infantil.	Avaliação do consumo materno de alimentos fermentados turcos selecionados (FF) e outros fatores durante a gravidez afetam o desenvolvimento de DA durante os primeiros 2 anos de vida.	O grupo de estudo incluiu 84 pacientes com DA e mães (Grupo 1) e 56 controles e mães saudáveis (Grupo 2). Oitenta e dois (56,6%) das crianças eram do sexo feminino e 58 (43,4%) do sexo masculino. A mediana dos pacientes era de 3 meses (mínimo-máximo: 1-18 meses) em início dos sintomas e 7 meses (mínimo-máximo: 2-24 meses). A ingestão materna diária de iogurte e a diversidade de FF turco consumido durante a gravidez podem reduzir o risco de DA. A exposição materna à fumaça do tabaco está associada ao aumento do risco de DA infantil. O consumo materno diário de iogurte, azeitona fermentada e queijo no grupo controle foi significativamente maior do que no grupo AD ( $P < 0,001$ , $P = 0,017$ e $P = 0,011$ , respectivamente). A exposição ao tabagismo ambiental (ETS) foi mais comum no grupo AD do que no grupo controle ( $P = 0,025$ ). Na análise de regressão logística multivariada, a exposição materna ao ETS durante a gravidez foi associada ao aumento do risco de DA infantil, e o consumo diário de iogurte foi associado a um risco reduzido (odds ratio [OR]: 2,60, intervalo de confiança de 95% [CI]: 1,11- 6,1 e OR: 0,22, IC: 0,09-0,54, respectivamente). A diversidade de FF consumido durante a gravidez mostrou ter um efeito protetor contra a DA infantil (OR: 0,27, IC: 0,14-0,53).
2019	Os probióticos modulam a composição da microbiota intestinal e as respostas imunes em pacientes com dermatite atópica: um estudo piloto.	Determinar os efeitos dos probióticos nos sintomas clínicos, respostas imunes e microbiota intestinal em pacientes com DA.	109 pacientes foram divididos aleatoriamente em 4 grupos, incluindo grupo placebo, grupo oligossacarídeos, grupo <i>Bifidobacterium bifidum</i> CCFM16 e grupo <i>Lactobacillus plantarum</i> CCFM8610. Os resultados indicaram uma correlação positiva entre a diminuição do índice SCORAD e o tratamento com CCFM8610, e que o CCFM8610 regulou as respostas imunes em pacientes com DA. O tratamento com CCFM8610 influencia a composição da microbiota intestinal e as alterações funcionais. O <i>L. plantarum</i> CCFM8610 exerce os efeitos de melhoria específicos da cepa em pacientes com DA.

2018	Efeito da suplementação de simbiótico em crianças com dermatite atópica: um estudo prospectivo observacional	Avaliar o efeito da suplementação de simbiótico por 8 semanas em crianças com dermatite atópica (DA).	O produto simbiótico continha <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , frutooligossacarídeo, galactooligossacarídeo e biotina. Os pacientes foram examinados no início e em 8 semanas. A eficácia do tratamento foi avaliada com o índice Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD). Um total de 320 crianças (idade média de 5,1 anos, faixa de 0 a 12 anos) foram incluídos. O índice SCORAD médio (SD) diminuiu de 45,5 (15,5) na linha de base para 19,4 (14,6) no final do tratamento ( $P < 0,001$ ), o escore VAS para prurido diminuiu de 5,7 (2,2) para 2,3 (2,2) ( $P < 0,001$ ), e o escore VAS para sono diminuiu de 3,1 (2,5) para 1,1 (1,8) ( $P < 0,001$ ). A porcentagem de crianças com doença moderada-grave diminuiu de 92,4% na linha de base para 28,1% na semana 8. Na análise de regressão linear múltipla, índice SCORAD inicial mais alto (OR 0,51; IC 95% 0,41–0,61) e maior adesão (OR 7,29; 95% CI 1,85–12,73) foram significativamente associados a uma maior diminuição no índice SCORAD.
2018	Uso de probióticos na dermatite atópica	Relatar o uso de probióticos em paciente com DA grave.	Paciente do sexo feminino, fototipo dois, 18 meses de idade, história prévia de dermatite atópica clássica com queilite ocasional. A pontuação do índice de dermatite atópica (SCORAD) foi de 60,15 <sup>3</sup> . A área de superfície corporal (ASC) com lesões foi de 60% e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Familiar (FDLQI) foi de 18. A IgE foi de 140 kU/L (normal <60 kU/L). Iniciou-se tratamento com probióticos ( <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001, <i>Lactobacillus paracasei</i> LPC-37) uma vez ao dia com manutenção de mometasona uma vez ao dia e hidratante após o banho. O paciente retornou após 2 semanas com melhora significativa das lesões. O exame físico não evidenciou áreas de eritema e resolução completa das lesões. SCORAD foi de 4,95, BSA foi de 5% e FDLQI foi de 8. Foi relatado alteração significativa nos escores de gravidade da dermatite atópica.
2018	Efeito da administração oral de uma mistura de cepas probióticas no índice SCORAD e uso de esteróides tópicos em pacientes jovens com dermatite atópica moderada: um ensaio clínico randomizado.	Determinar se uma mistura de probióticos orais é segura e eficaz no tratamento dos sintomas da DA e avaliar sua influência no uso de esteróides tópicos em uma população jovem.	Participaram 50 crianças (26 [50%] do sexo feminino; média [DP] idade, 9,2 [3,7] anos). Os participantes foram crianças de 4 a 17 anos com dermatite atópica moderada. Foram 12 semanas utilizando uma cápsula diária contendo pó liofilizado com 109 unidades formadoras de colônias totais das cepas probióticas <i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145, <i>B longum</i> CECT 7347 e <i>Lactobacillus casei</i> CECT 9104 e maltodextrina como carreador, ou placebo (maltodextrina- apenas cápsulas). Após 12 semanas de acompanhamento, a redução média do índice SCORAD no grupo probiótico foi 19,2 pontos maior do que no grupo controle (diferença média, -19,2; IC 95%, -15,0 a -23,4). Em termos relativos, foi observado uma mudança de -83% (IC 95%, -95% a -70%) no grupo probiótico e -24% (IC 95%, -36% a -11%) no grupo placebo ( $P < 0,001$ ). Encontramos uma redução significativa no uso de esteróides tópicos para tratar crises no braço probiótico (161 de 2.084 pacientes-dia [7,7%]) em comparação com o braço controle (220 de 2.032 pacientes-dia [10,8%])

Fonte: Elaboração própria (2022).

Após análise dos artigos, pode-se perceber que a maior parte dos casos de DA ocorrem em crianças. Geralmente os sintomas nessa população desencadeiam através de calor excessivo, alterações na temperatura, e baixa umidade do ar. O recém-nascido é extremamente suscetível a infecções, facilitadas pelas lesões da DA, e isso acontece pois a imunofisiologia ainda está imatura, o que resulta nas limitações dos mecanismos imunológicos inatos e adaptativos (RIZZON, 2011). Pode-se entender que por esse motivo, há maior ocorrência de DA em crianças.

Entre os agentes infecciosos, o *Staphylococcus aureus* é considerado como desencadeador de crises, pois a interação com a pele de pacientes com DA pode ativar a doença. Essa ativação ocorre através produção de enterotoxinas que atuam como superantígenos, que vão estimular os macrófagos e linfócitos T sem a interferência do complexo maior de histocompatibilidade. *S. aureus* também é capaz de liberar citocinas pró-inflamatórias, que estimulam o sistema imunológico cutâneo, aumentando as crises de DA (ALZOLIBANI, 2012; CASTRO, 2006).

Dentre os 19 estudos apresentados, 18 utilizaram como via de introdução dos probióticos, a oral, nestas as formas farmacêuticas usadas foram: cápsulas, sticks, sachês e alimentos fermentados. O outro estudo foi feito utilizando banho com probióticos. Entre 19 estudos, 16 foram com crianças, e três com adultos.

Os probióticos usados nesses estudos foram: *B. lactis*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *L. casei*, *L. rahnosus*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. pentosus*, *L. vulgaris*, *L. custhemophilus*, *L. lactis*, *L. salivarius* *S. thermophilus* e *Lactocaseibacillus rhamnosus*.

Alguns métodos de avaliação da doença foram utilizados, entre eles o SCORAD. Neste, 16 estudos utilizaram o método, sendo que 13 demonstraram diminuição do índice, desse modo houve melhora nos pacientes; dois artigos não obtiveram resultado significativo estatisticamente, porém foi observado melhora nos grupos que usaram probiótico; e um resultado não foi satisfatório pois o grupo placebo e probióticos tiveram resultados parecidos.

Em 7 estudos foram avaliados os níveis de IgE, sendo que um houve aumento ao longo do tratamento, e nos demais estudos não houve alteração significativa. Algumas literaturas demonstram que podem existir formas diferentes de Dermatite Atópica, sendo a extrínseca e a intrínseca. A extrínseca seria a alérgica, ou seja, estaria associada a doenças respiratórias e a fatores ambientais, como a alimentação. Já na DA intrínseca, não teria relação com alergias (LEITE, LEITE, COSTA, 2007). De acordo com Antunes (2017) a DA intrínseca ocorre entre 20% a 30% dos casos, sendo esta, isenta de detecção de sensibilidade alérgica. Isso demonstra que o exame de IgE não pode ser considerado relevante como diagnóstico da DA, pois na dermatite intrínseca, os níveis de IgE tentem a serem normais e na extrínseca, ocorre o aumento desta imunoglobulina, porém deve-se ressaltar que esses níveis também são aumentados diante de outras doenças alérgicas (FARIA et al., 2017).

As citocinas e quimiocinas também foram estudadas. Existem alguns distúrbios da DA que podem causar uma alteração da imunidade cutânea inata, como nos queratinócitos e células Langerhans, assim ativando linfócitos, causando um desvio de Th2. Além disso, na fase aguda da DA ocorre a produção de IL-4 e IL-13, que são responsáveis por induzir o aumento de Linfócitos B produtores de IgE. Essas mesmas interleucinas também são responsáveis pelo surgimento de espongiose e inibem a produção de peptídeos antimicrobianos (FARIA et al., 2017). Ainda na fase aguda, ocorre a ativação de Th22, que libera a IL-22, induzindo

hiperplasia epitelial, e em consequência ativam a IL-17, aumentando genes de diferenciação terminal. Outra interleucina envolvida nesta fase é a IL-31, que é responsável pela indução de prurido. Na fase crônica da DA, é desenvolvido uma maior dominância do Th1, aumentando INF- $\gamma$ , IL-12 e IL-5 (SIMÃO, 2014).

Entre os 19 artigos, 6 analisaram citocinas e quimiocinas. No primeiro estudo houve uma redução ligeiramente maior de IL-4, IL-5 e IL-13 no grupo probiótico. Sugerindo que isso pode ter ocorrido devido à baixa atividade das células Th2 no grupo probiótico. No segundo estudo, usou-se em um dos grupos o *L. plantarum*. Houve aumento dos níveis de IL-10, indicando que este *lactobacillus* pode induzir a diferenciação de células Treg, o que leva o aumento desta interleucina. A IL-10 é importante para regulação imunológica, e na prevenção de danos nos tecidos. No terceiro estudo houve redução no TNF-alfa, TARC (Quimiocina do timo regulada por ativação) e TSLP (Linfopoiética Estromal Tímica). Os mecanismos envolvidos na produção de TARC por macrófagos e monócitos é mediado pela produção de IL-4 e IL-13 e inibido por INF- $\gamma$ . Altas concentrações de TARC relacionam-se com DA (LIDDIARD et al., 2006).

A TSLP, em pacientes com DA, demonstrou ser prejudicial na FLG (Filagrina), proteína considerada importante na estabilidade da estrutura e funções do estrato córneo. A perda da FLG compromete a barreira epidérmica, induzindo o prurido (FARIA et al., 2017). O TNF-alfa estimula a expressão do gene da filagrina, permitindo maior migração linfocitária e eosinofílica para o sítio de inflamação. No quarto estudo houve a diminuição de IL-31 no grupo tratado com *L. rhamnosus*. No quinto estudo, níveis de IL-4 e IL-17 foram significativamente mais baixos no grupo probiótico e níveis de INF- $\gamma$  foram maiores. Apenas um dos estudos entre os 6, não obteve nenhuma alteração significativa nas citocinas, mas ressalta-se que alguns fatores podem influenciar os resultados, como a utilização de apenas uma cepa, média de idade, e tempo de estudo (RIBEIRO, 2021).

Alguns métodos secundários de avaliação da progressão da doença também foram utilizados como: TEWL (três estudos), sequenciamento do gene RNA ribossômico 16S (cinco estudos) e contagem eosinofílica (dois estudos). TEWL é um método que analisa a perda da água transepidermica (MICHELOTTI et al., 2021). Nos três estudos, foi observado a diminuição de perda da água com a administração de probióticos. Outro método utilizado, foi o sequenciamento de gene rRNA 16s, que tem sido utilizado como marcador para identificar ecologia microbiana e comunidade bacteriana, assim como posições filogenéticas (SCAQUITO, 2009). Com esse estudo, é possível verificar a diversidade alfa e beta da microbiota intestinal, onde alfa é o número de espécie em um habitat, e beta é a diferença e mudança de espécie (MARTINEZ; LEONE; CHANG, 2017).

Em dois estudos que usaram o sequenciamento, foi observado que a composição da microbiota intestinal nos níveis taxonômicos de filo e classe apresentaram resultados muito semelhante, no início e após a intervenção, em ambos os grupos. No terceiro, o suplemento com *Bifidobacterium bifidum* e grupo *Lactobacillus plantarum* influenciaram significativamente com aumento da diversidade alfa. No quarto estudo, a diversidade alfa e a composição do microbioma intestinal não foram alteradas significativamente, mas a diversidade beta aumentou após quatro semanas. E no quinto estudo, a microbiota intestinal dos pacientes comparado aos de controle mostrou um estado disbiótico caracterizado por um aumento de *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* e *Sutterella* e uma

redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) (*Bifidobacterium*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Eubacterium* e *Propionibacterium*).

Entre os dois estudos que usaram a contagem de eosinófilos, apenas um obteve diminuição nos números. O aumento dos eosinófilos deve-se à ativação das citocinas predominantes da Th2 como mencionado anteriormente, o que ocorre durante a manifestação da Dermatite Atópica.

Entre os estudos, houveram três que foram feitos com simbióticos, que são combinações de prebióticos, vitaminas e probióticos. Estes usaram o método SCORAD, onde foi observado nos três estudos a melhora dos sintomas da DA. Em um desses estudos, foi utilizada fórmula extensivamente hidrolisada contendo simbióticos e foi avaliada a tolerância gastrointestinal, onde ocorreu a melhora significativa na gravidade da dor abdominal, constipação, flatulência, rinite, coceira nos olhos e arrotos.

Apesar dos resultados serem positivos, deve-se levar em consideração que nesses três estudos, os probióticos não foram usados isoladamente, com isso não é possível identificar a eficácia apenas desse grupo. Para melhores resultados, sugere-se pesquisas com mais grupos de estudos, onde possa comparar a evolução dos pacientes que usam probióticos, com os que usam prebióticos ou vitaminas, além disso, é importante ter um grupo controle, para fazer uma melhor comparação dos resultados.

A relação entre DA e tabagismo foi mencionada em um dos estudos, onde a exposição materna ao ETS (exposição ao tabagismo ambiental) durante a gravidez foi associada ao aumento do risco de DA infantil. De acordo com KANTOR et al. (2016) a fumaça do tabaco tem vários efeitos nocivos no sistema imunológico. Apesar do efeito direto da fumaça do tabaco na pele não ser bem esclarecido, sabe-se que é prejudicial a barreira da pele através dos efeitos das espécies reativas de oxigênio nos queratinócitos. Através de uma pesquisa de KANTOR et al. (2016) o diagnóstico de DA tem mais chances de ocorrer quando há tabagismo ativo e exposição ao fumo passivo.

Além do probiótico, os esteroides foram usados em 7 estudos. Nesses casos, os pacientes já utilizavam o medicamento anteriormente. Foi observado em seis estudos uma diminuição do uso destes medicamentos no grupo probiótico.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos resultados houve indícios que o uso dos probióticos influenciam no aumento ou diminuição das interleucinas, considerando seu mecanismo imunomodulador. Entre os métodos demonstrados para avaliar a DA, o SCORAD foi o mais utilizado, mostrando-se uma ótima ferramenta para verificar clinicamente a melhora do paciente, indicando que os probióticos utilizados tiveram efeitos positivos durante o tratamento.

Os probióticos mais usados nos estudos foram os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e a via mais utilizada foi a oral e apenas uma de uso tópico. Devido a baixa quantidade de estudos com o uso da via tópica, não foi possível obter uma comparação entre os resultados. No que diz respeito a via oral, a grande parte das pesquisas estudadas neste artigo usaram como forma farmacêutica, a cápsula, devido a isso também não foi possível trazer resultados de comparação com outras formas farmacêuticas. Apesar de muitos estudos trazerem resultados positivos, acredita-se que devem ser feitos mais pesquisas abordando o assunto, considerando

mais grupos com adultos. Além disso, observou-se que dentre os estudos, nenhum utilizou pomadas ou cremes probióticos, o que sugere a realização de pesquisas com essas formas farmacêuticas.

Diante dos artigos estudados, acredita-se que a microbiota intestinal tem uma grande influência sobre a pele, demonstrando que o uso dos probióticos é segura e benéfica, contribuindo com a diminuição do uso de outros medicamentos, como os corticoides. Considerando essas informações, abre-se novas expectativas para área farmacêutica, criando um possível aumento de formulações probióticas, tendo em vista que os riscos de efeitos adversos sejam menores e em consequência, isso pode beneficiar outras áreas de saúde, pois a diminuição desses riscos traz uma menor ocorrência de idas dos pacientes em hospitais.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H., PILLAI, Shiv. *Imunologia Celular e Molecular*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- AHN S. H. et al. Effects of *Lactobacillus pentosus* in Children with Allergen-Sensitized Atopic Dermatitis. *J Korean Med Sci*. 2020 May 11;35(18):e128. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e128. PMID: 32383366; PMCID: PMC7211510. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383366/>> acesso em 27 de agosto, 2022.
- ALDAGHI M. et al. The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: a double-blind, randomized clinical trial study. *J Dermatolog Treat*. 2022 Mar;33(2):812-817. doi: 10.1080/09546634.2020.1782319. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32530339. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530339/>> acesso em 27 de agosto, 2022.
- ALZOLIBANI, A. A. et al. Documentation of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) among children with atopic dermatitis in the Qassim region, Saudi Arabia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2012;21(3):51-3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23267872/>> acesso em 29 de novembro, 2022.
- ANTUNES, A. A. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):131-156 Disponível em: <[http://aaai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=772](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=772)> acesso em 29 de novembro, 2022.
- AXT-GADERMANN, M.; CHUDOMIROVA, K.; NOLL, M. Probiotische Teilbäder bei atopischer Dermatitis [Probiotic baths for atopic dermatitis]. *Hautarzt*. 2021 Jun;72(6):549-556. German. doi: 10.1007/s00105-021-04789-2. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33730257; PMCID: PMC8169505. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730257/>> acesso em 27 de agosto, 2022.
- BADARÓ, A. C. L et al. Alimentos probióticos: aplicações como promotores da saúde humana. *Revista Digital de Nutrição*, v. 3, n. 4, p. 396-410, 2009.
- BAPTISTA, I.P.; ACCIOLY, E.; CARVALHO, P. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatites: a literature review. **Nutrition Hospital**. v. 28, n. 1, p. 16 - 26, 2013. Disponível em: <<http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6207.pdf>> acesso em 08 de abril, 2022.
- BUGLIONE C. C.; PEDROTTI, F.; VIEIRA, F. N. Avaliação de bacteriana e *Lactobacillus plantarum* frente à infecção experimental por *Vibrio harveyi* em pós-larvas de *Litopenaeus vannamei*. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 2, de 07 de janeiro de 2002. **Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde**. D.O.U. - Diário Oficial da União – Brasília, 09 de janeiro de 2002. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> acesso em 02 de maio, 2022.
- CARUCCI, L. et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Aug;33(8):e13836. doi:

10.1111/pai.13836. PMID: 36003050; PMCID: PMC9542056. Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36003050/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

CARVALHO, S.L.C et al. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida da família. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(3):305-310. Disponível em: <[http://aaai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=796](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=796)> acesso em 29 de agosto, 2022.

CASTRO, A. P. B. M. Dermatite atópica na Infância. *Revista Brasileira de Medicina.* v. 69, p. 2 -8, 2012.

CASTRO, A. P. M. et al. Practical guide for management of atopic dermatitis - conjunct opinion of allergologists from the Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia and Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2006;29(6):268-82. Disponível em:  
<[http://www.sbai.org.br/revistas/Vol296/ART\\_6\\_06\\_Guia\\_Pratico.pdf](http://www.sbai.org.br/revistas/Vol296/ART_6_06_Guia_Pratico.pdf)> acesso em 29 de novembro, 2022.

CELIK, V. et al. Do traditional fermented foods protect against infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Aug;30(5):540-546. doi: 10.1111/pai.13045. Epub 2019 Mar 31. PMID: 30801810. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801810/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

CONNOLLY, E.; ABRAHAMSSON, T.; BJORKSTÉN, B. Segurança de Bactérias Produtoras de Ácido D-Lático no Bebê Humano. *Revista de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica: Outubro de 2005 - Volume 41 - Edição 4 - p 489-492* doi: 10.1097/01.mpg.0000176179.81638.45. Disponível em:  
<[https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2005/10000/Safety\\_of\\_D\\_\\_\\_\\_Lactic\\_Acid\\_Producing\\_Bacteria\\_in.23.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2005/10000/Safety_of_D____Lactic_Acid_Producing_Bacteria_in.23.aspx)> acesso em 12 de dezembro, 2022.

COUDRAY, C. et al. Dietary inulin intake and age can significantly affect intestinal absorption of calcium and magnesium in rats: a stable isotope approach. *Nutrition Journal.* London, v. 4, n. 29, p. 117-122, 2005. Disponível em: <<http://www.nutritionj.com/content/4/1/29>> acesso em 09 de abril, 2022.

COZZOLINO, S. Nutracêuticos: o que Significa? *Abeso - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.* v. 55, p. 5 - 8, 2012.

CUKROWSKA, B. et al. The Effectiveness of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Nutrients.* 2021 Apr 1;13(4):1169. doi: 10.3390/nu13041169. PMID: 33916192; PMCID: PMC8066586. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33916192/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

D'AURIA, E. Rice flour fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 in the treatment of atopic dermatitis in infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacol Res.* 2021 Jan;163:105284. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105284. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33157233. Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33157233/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

DUARTE, P. F. Efeito de inibição de cepas de *Lactobacillus*, isolados de fezes humanas, frente a diferentes patógenos. **Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial.** Área de Concentração: Microbiologia Aplicada) – Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo, 2007.

EMERSON, M. F. E.; VALE, S. O. R.; PRADO, E. A. Dermatite atópica [livro eletrônico]: lendo e aprendendo. Recife, PE: Mariola Comunicação, 2021. Disponível em: < <https://asbai.org.br/wp-content/uploads/2015/12/Ler-Dermatite-at%C3%B3pica-ABRIL-2022.pdf>> acesso em 29 de agosto, 2022.

FANG, Z et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Eur J Nutr.* 2020 Aug;59(5):2119-2130. doi: 10.1007/s00394-019-02061-x. Epub 2019 Jul 24. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2021 Dec;60(8):4659. PMID: 31342226. Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342226/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

FARIA, M. E. et al. Biomarcadores na dermatite atópica. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(4):342-348. Disponível em: <[http://aaai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=834](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=834)> acesso em 29 de novembro, 2022.

GOMES, A. M. P.; MALCATA, F. X. Agentes probióticos em alimentos: aspectos fisiológicos e terapêuticos, e aplicações tecnológicas. *Boletim de Biotecnologia.* v. 101, p. 12-22, 2002.

- GUERREIRO, A. S. **Probióticos**. 2010. Disponível em:  
<[https://www.sped.pt/imagens/Publicacoes\\_SPED/TemaRevisao\\_Probioticos\\_Jul10.pdf](https://www.sped.pt/imagens/Publicacoes_SPED/TemaRevisao_Probioticos_Jul10.pdf)> acesso em 10 de abril, 2022.
- HAMMES, W.P.; WEISS N.; HOLZAPFEL W. The Prokaryotes, vol II. Springer, Nova York Berlim, p. 1535-1594, 1992.
- HUBBARD, G. P. et al. Synbiotic containing extensively hydrolyzed formula improves gastrointestinal and atopic symptom severity, growth, caregiver quality of life, and hospital-related healthcare use in infants with cow's milk allergy. *Immun Inflamm Dis*. 2022 Jun;10(6):e636. doi: 10.1002/iid3.636. PMID: 35634950; PMCID: PMC9119008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35634950/>> acesso em 27 de agosto, 2022.
- IBÁÑEZ, M. D. et al. Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study. *Eur J Pediatr*. 2018 Dec;177(12):1851-1858. doi: 10.1007/s00431-018-3253-4. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30259127; PMCID: PMC6244656. Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259127/>> acesso em 27 de agosto, 2022.
- JEON, M. S. et al. Contribuições do microbioma para a inflamação intestinal em um intestino em um chip, *Nano Convergence*, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s40580-022-00299-6>> acesso em 10 de dezembro, 2022.
- JEONG, K. et al. A randomized trial of *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Oct;31(7):783-792. doi: 10.1111/pai.13269. Epub 2020 May 31. PMID: 32363613. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32363613/>> acesso em 27 de agosto, 2022.
- JUIZ, P. J. L.; RIBEIRO, B. K. A.; PASSOS, R. A. O estado da arte sobre a atividade antimicrobiana e imunomoduladora de probióticos. **Brazilian Journal of Food Research**, Campo Mourão, v. 8, n. 3, p. 141- 155, Jul./set. 2017. Disponível em: <<https://periodicos.utfpr.edu.br/rebrapa>> acesso em 09 de abril, 2022.
- KALIL, C. L et al. Uso dos probióticos em Dermatologia - Revisão. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 0-0, set. 2020. GN1 Genesis Network. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201233678>> acesso em 03 de abril, 2022.
- KANTOR, R. et al. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1119-1125.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.017. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27542586; PMCID: PMC5216172. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542586/>> acesso em 29 de novembro, 2022.
- LARA, M. F. et al. Há lugar para o uso de probióticos na prevenção e no tratamento da dermatite atópica pediátrica? *Rev Med Minas Gerais*, 2015.
- LEITE, L. C. C.; LEAL, L. S.; ROSSI, R. C. O uso de probióticos via oral na dermatite atópica. **Farmácia e Suas Interfaces Com Vários Saberes 2**, [S.L.], p. 108-120, 12 jun. 2021. Atena Editora. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.22533/at.ed.8142112069.>> acesso em 09 de abril, 2022.
- LEITE, R. M. S., LEITE, A. A. C. e COSTA, I. M. C. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na história da dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2007, v. 82, n. 1 [Acessado 23 outubro 2022], pp. 71-78. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962007000100010>>acesso em 29 de novembro, 2022.
- LIDDIARD, K. et al. Interleukin-4 induction of the CC chemokine TARC (CCL17) in murine macrophages is mediated by multiple STAT6 sites in the TARC gene promoter. *BMC Mol. Biol.*, v. 7, p. 45, 2006. Disponível em: <<https://bmcmolbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2199-7-45>> acesso em 29 de novembro, 2022.
- LISE, M., MAYER I., SILVEIRA M. Use of probiotics in atopic dermatitis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018 Nov;64(11):997-1001. doi: 10.1590/1806-9282.64.11.997. PMID: 30570050. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570050/>> acesso em 27 de agosto, 2022.
- MATSUMOTO, S. et al. **Probiotic *Lactobacillus*-induced improvement in murine chronic inflammatory bowel disease is associated with the down-regulation of pro-inflammatory cytokines in lamina propria**

**mononuclear cells.** Clinical and Experimental Immunology, Oxford, v. 140, n. 3, p. 417–426, 2005. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/7808730\\_Probiotic\\_Lactobacillus-induced\\_improvement\\_in\\_murine\\_chronic\\_inflammatory\\_bowel\\_disease\\_is\\_associated\\_with\\_the\\_down-regulation\\_of\\_proinflammatory\\_cytokines\\_in\\_lamina\\_propria\\_mononuclear\\_cells](https://www.researchgate.net/publication/7808730_Probiotic_Lactobacillus-induced_improvement_in_murine_chronic_inflammatory_bowel_disease_is_associated_with_the_down-regulation_of_proinflammatory_cytokines_in_lamina_propria_mononuclear_cells)> acesso em 09 de abril, 2022.

MELO, E. A. Efeitos benéficos dos alimentos probióticos e prebióticos. Revista de Nutrição Brasileira. p. 174-179. 2004.

MENEGHIN, F. et al. Probiotics and atopic dermatitis in children. Pharmaceuticals. v. 5, n.7, p. 727–44, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281709/>> acesso em 08 de abril, 2022.

MICHELOTTI, A. et al. Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eur J Dermatol. 2021 Apr 1;31(2):225-232. doi: 10.1684/ejd.2021.4019. PMID: 33871363. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871363/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

MURPHY, R. et al. Eczema-protective probiotic alters infant gut microbiome functional capacity but not composition: sub-sample analysis from a RCT. Benef Microbes. 2019 Feb 8;10(1):5-17. doi: 10.3920/BM2017.0191. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30574802. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574802/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

NAVARRO, L. V. et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2018 Jan 1;154(1):37-43. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3647. PMID: 29117309; PMCID: PMC5833582. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117309/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

OLIVEIRA, M. N.; SIVIERI, K.; ALEGRO, J. H. A.; SAAD, S. M. I. Aspectos tecnológicos de Alimentos Funcionais Contendo Probióticos. Res. Bras. Ciênc. Farm. v. 31. Jan./Mar. 2002. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbcf/a/rvzMDX5X9JB4pxjq4rFggrv/?format=pdf&lang=pt>> acesso em 10 de abril, 2022.

OLIVEIRA, C. M. B., SAKATA R. K., ISSY A. M., GEROLA L. R., SALOMÃO R. Citocinas e Dor. Revista Brasileira Anestesiologia. v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.

Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rba/a/xZBcm3rwxnkn94Gz9yq5Lq/?lang=pt&format=pdf>> acesso em 08 de abril, 2022.

ORANJE A.P. et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. Br J Dermatol. 2007 Oct;157(4):645-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x. Epub 2007 Aug 21. PMID: 17714568. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17714568/>> acesso em 29 de agosto, 2022.

PALLER, A. S., MANCINI, A. J. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence. Elsevier Health Sciences; 2015. Disponível em: <<https://www.elsevier.com/books/paller-and-mancini-hurwitz-clinical-pediatric-dermatology/abrams/978-0-323-54988-2>> acesso em 02 de abril, 2022.

PEIXOTO, R. P. L. S. A hipótese da higiene: sustentação científica. Dissertação de Mestrado, Universidade do Porto, Portugal, 2011. Disponível em:

<<https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/62298/2/A%20hipotese%20da%20higiene%20%20sustentacao%20cientifica.pdf>> acesso em 02 de abril, 2022

PELUSO, I. et al. **Lactobacillus paracasei subsp. paracasei B21060**

**suppresses human T-cell proliferation.** Infection and immunity, Washington, v. 75, n. 4, p. 1730-1737, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1865705/>> acesso em 10 de abril, 2022.

PRAKOESWA, C. R. S. et al. Beneficial effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. J Dermatolog Treat. 2022 May;33(3):1491-1498. doi: 10.1080/09546634.2020.1836310. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33040631. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33040631/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

REDDEL, S. et al. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Sci Rep.* 2019 Mar 21;9(1):4996. doi: 10.1038/s41598-019-41149-6. PMID: 30899033; PMCID: PMC6428866. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899033/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

RIZZON, D. O Sistema imune do recém-nascido: destacando aspectos fetais e maternos. - *Revista de Pediatria SOPERJ.* 2011;12(1):12-15. Disponível em: <[http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=564](http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=564)> acesso em 29 de novembro, 2022.

ROCHA, L. P. **Benefícios dos probióticos á saúde humana.** 2011. 31 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Departamento de Ciências da Vida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - Unijuí, Ijuí, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/123456789/527>> Acesso em 09 de abril, 2022.

ROLFE, R. D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. **Journal of Nutrition, Bethesda**, v. 130, n. 2, p. 396-402. 2000. Disponível em: <[https://www.semanticscholar.org/paper/The-role-of-probiotic-](https://www.semanticscholar.org/paper/The-role-of-probiotic-cultures-in-the-control-of-Rolfe/3587f3d0a3beb3f4ab5498f16751ec8aa37532d)

[cultures-in-the-control-of-Rolfe/3587f3d0a3beb3f4ab5498f16751ec8aa37532d](https://www.semanticscholar.org/paper/The-role-of-probiotic-cultures-in-the-control-of-Rolfe/3587f3d0a3beb3f4ab5498f16751ec8aa37532d)> acesso em 09 de abril, 2022.

RUIZ, K. **Nutracêuticos na Prática: Terapias baseadas em Evidências.** 1a ed. p. 153 – 168. Jundiaí: INNEDITA; 2012.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos o estado e a arte. **Res. Bras. Ciênc. Farm.** 42:1-16. 2006.

SANTOS, A. C. A. L. Uso de Probióticos na recuperação da flora intestinal. 2010. 39 f. **Monografia (Especialização) - Curso de Nutrição**, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

SHINNA, T.; INOKO, H.; KULSKI, J.K. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations. *Tissue Antigens.* Copenhagen, v. 64, p.631- 649, 2004.

SNELLING, A. M. Effects of probiotics on the gastrointestinal tract. **Current Opinions in Infectious Diseases**, Philadelphia, v. 18, p. 420-426, 2005.

SNYDMAN, D.R. The Safety of Probiotics, *Clinical Infectious Diseases*, volume 46, Issue Supplement\_2, fevereiro de 2008, páginas S104–S111. Disponível em:

<[https://academic.oup.com/cid/article/46/Supplement\\_2/S104/276784](https://academic.oup.com/cid/article/46/Supplement_2/S104/276784)> acesso em 12 de dezembro, 2022.

TESHIMA, E.D.S. Seleção de bactérias bífidas isoladas de lactentes e modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos, prebióticos e simbióticos. Viçosa. **Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)**. Universidade Federal de Viçosa. 2001.

World Gastroenterology Organization (WGO). Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2017. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probioticsand-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>> acesso em 10 de dezembro, 2022.

YAN, D. C. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Oral Administration of a Heat-Treated *Lactobacillus paracasei* Supplement in Infants with Atopic Dermatitis Receiving Topical Corticosteroid Therapy. *Skin Pharmacol Physiol.* 2019;32(4):201-211. doi: 10.1159/000499436. Epub 2019 May 22. PMID: 31117100. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117100/>> acesso em 27 de agosto, 2022.

YESILOVA, Y. et al. Effect of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis. **Annals of Dermatology.** v. 24, n. 2, p. 189 – 193, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346910/>> acesso em 08 de abril, 2022.

YOON, W. et al. Probiotic mixture reduces gut inflammation and microbial dysbiosis in children with atopic dermatitis. *Australas J Dermatol.* 2021 Aug;62(3):e386-e392. doi: 10.1111/ajd.13644. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34110005/>> acesso em 27 de agosto, 2022.