

USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA NA IDADE PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

PROBIOTICS USE IN THE TREATMENT OF PEDIATRIC ATOPIC DERMATITIS: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Autores:

Sofia Melo¹, Sara Fernandes¹, Bruno Melo², Joana Barbosa³

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica é uma doença inflamatória, com fatores de risco genéticos e ambientais, e prevalência entre 10% a 20%. A flora intestinal é fulcral no desenvolvimento da imunidade sistêmica, constatando-se que a sua composição difere nos lactentes com e sem doença alérgica. Assim, este estudo tem por objetivo rever a evidência sobre o efeito dos probióticos no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica.

Métodos: Pesquisa de normas de orientação clínica, ensaios clínicos aleatorizados e controlados, revisões sistemáticas e meta-análises, publicados entre 01/01/2007 e 31/08/2018, nas bases de dados *National guidelines Clearinghouse*, *National Institute for Health and Care Excellence*, *CMA infobase*, *Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier* e *PubMed* com os termos MeSH "Dermatitis, Atopic", "Probiotics" e "Pediatrics". Para atribuição do nível de evidência e força de recomendação, usou-se a *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)*, da *American Academy of Family Physicians*.

Resultados: Foram selecionados nove de 143 artigos: uma meta-análise, três revisões sistemáticas, quatro normas de orientação clínica, e um estudo clínico controlado e aleatorizado. A meta-análise refere benefício no uso dos probióticos, mas apenas visível na doença moderadamente grave. As revisões sistemáticas e normas de orientação clínica afirmam que os estudos são inconsistentes, não permitindo concluir o seu benefício. O estudo clínico controlado e aleatorizado recomenda o seu uso, constatando redução da severidade da doença.

Discussão: A heterogeneidade da evidência não permite auferir conclusões plausíveis, sendo necessárias pesquisas mais robustas e criteriosas nos probióticos usados.

Conclusão: Após esta revisão, verifica-se que não está recomendado o uso de probióticos no tratamento da dermatite atópica (SORT C).

Palavras-chave: dermatite atópica; probióticos; pediatria

Keywords: atopic dermatitis; probiotics; pediatrics

INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas são consideradas um grave problema de saúde, pois a sua alta e crescente prevalência acarreta elevados custos e efeitos indesejáveis na qualidade de vida dos doentes.¹ Destas, a dermatite atópica (DA) é a doença dermatológica crónica mais comum na idade pediátrica, sendo reportados valores de prevalência entre 10% a 20%.² A sua etiologia é complexa, contudo os principais fatores de risco são genéticos e ambientais.³

Nos últimos anos, os probióticos têm sido ponderados no tratamento das doenças alérgicas, sendo uma questão frequente dos pais.⁴ Esta hipótese vem da observação chave de que a composição intestinal difere entre crianças com e sem doença alérgica, sugerindo que essa diferença possa preceder o desenvolvimento das mesmas.⁴

O intestino é o maior órgão imunológico do organismo, sendo a sua homeostasia imunológica estabelecida pela relação entre a sua microbiota, os antigénios luminais e a barreira epitelial.⁵ A sua colonização começa imediatamente após o nascimento e é influenciada por diferentes fatores: tipo de parto, pois no parto vaginal o recém-nascido ingere um conjunto saudável de bactérias maternas vaginais que não ocorre na cesariana eletiva; dieta infantil, em que o leite materno é composto por bifidobactérias e galacto-oligossacarídeos, e por isso a flora destes lactentes contém mais lactobacilos e bifidobactérias do que os alimentados com fórmulas; idade gestacional, dado que os recém-nascidos prematuros passam rapidamente pelo canal do parto, impedindo uma ingestão adequada da microbiota materna; o uso de antibióticos, quando administrados no período perinatal e neonatal, o que leva a que o processo de colonização inicial seja interrompido; fatores ambientais, entre outros.^{6,7} Neste processo, há um predomínio das células Th1, em detrimento das células Th2, que estão envolvidas nas respostas alérgicas.^{5,8}

Atualmente, a etiologia e os mecanismos fisiopatológicos das doenças alérgicas permanecem ambíguos, sendo a hipótese da higiene a mais consensual. Em 1994, *Martinez*⁹ propunha a hipótese de que as

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Bracara Augusta, ACES Cávado I - Braga

2. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Braga Norte, ACES Cávado I - Braga

3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Cristelo, ACES Tâmega II - Vale do Sousa Sul

infecções recorrentes na fase inicial da infância conduziriam a uma seleção preferencial das células Th1, em detrimento das Th2, com consequente diminuição da resposta alérgica. Porém, posteriormente, surgiram estudos que a refutaram, tal como o desenvolvido por Flynn¹⁰, levando a que a “Hipótese da Higiene”, que surgiu pela primeira vez, em 1989, por Strachan¹¹ fosse, até hoje, a mais unânime. Esta justifica a epidemia de DA nas últimas décadas, pela redução da exposição infantil aos alérgenos, traduzindo-se numa resposta aberrante pelos linfócitos Th2, com consequente ativação de citocinas como interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 e aumento de imunoglobulina (Ig) E.^{8,12}

Por sua vez, a administração de probióticos ao alterar a microbiota intestinal promove uma alteração na secreção de citocinas e potencialmente poderá modular os receptores *toll-like* e as proteínas de reconhecimento de glicoproteínas dos enterócitos, levando à ativação de células dendríticas e uma resposta Th1.⁵

Os probióticos, definidos pela *World Health Organization* (WHO) e pela *Food and Agriculture Organization of the United Nations* como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem efeitos benéficos de saúde no hospedeiro², têm capacidades de imunomodulação.⁶ Eles reduzem o pH do cólon, produzem compostos antimicrobianos e antitoxinas e, também, competem com outras bactérias para os nutrientes e recetores de adesão.

Assim, o presente estudo tem por objetivo rever a evidência sobre o efeito dos probióticos no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica, ensaios clínicos aleatorizados e controlados, revisões sistemáticas e meta-análises, publicados entre um de janeiro de 2007 e 31 de agosto de 2018, nas principais bases de dados, nomeadamente, *National guidelines Clearing House*, *National Institute for Health and Care Excellence*, *CMA infobase*, *Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier* e *PubMed* usando os termos *MeSH* “dermatitis, atopic”, “probiotics” e “pediatrics”. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram: população-alvo constituída por população de idade pediátrica, entre zero e 18 anos de idade, com dermatite atópica moderada a grave; intervenção terapêutica com uso de probióticos em comparação com placebo ou nenhum tratamento e *outcome* relacionado com a melhoria dos sintomas da dermatite. Os critérios de exclusão foram: estudos não-randomizados, artigos repetidos, artigos de opinião, artigos de revisão clássica de tema, sumários de sítios na *Internet*, artigos discordantes do objetivo da revisão, artigos não redigidos na língua portuguesa

ou inglesa. Para estratificar o nível de evidência dos estudos e a atribuição da força de recomendação, recorreu-se à escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.¹³

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica realizada, obteve-se um total de 143 artigos, tendo sido selecionados nove para leitura integral, após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão previamente definidos pelos autores. Destes, incluiu-se uma meta-análise, três revisões sistemáticas, quatro normas de orientação clínica e um ensaio clínico aleatorizado e controlado. O fluxograma de seleção dos artigos está explícito na Figura 1 e os resultados obtidos dos artigos analisados encontram-se resumidos nos Quadros I, II e III.

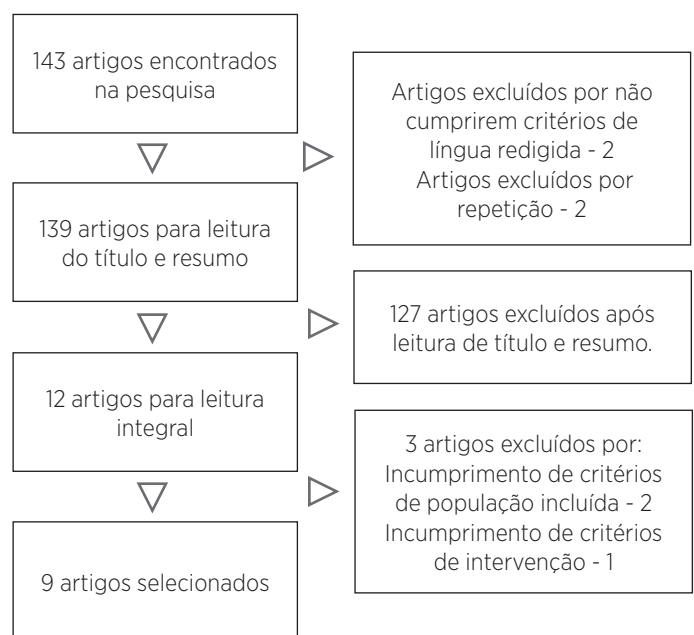


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.

Em 2008, foi publicada uma meta-análise de Michail *et al.*² (Quadro I), onde foram analisados os estudos publicados até janeiro de 2008, com o objetivo de determinar a eficácia dos probióticos no tratamento da dermatite atópica e averiguar se o tipo de probiótico utilizado, a duração do tratamento, a idade do doente, a gravidade da dermatite atópica e a sensibilização da IgE seriam fatores determinantes da sua eficácia. Assim, incluiu dados de dez estudos, com uma população total de 678 doentes. Porém, verificou-se uma disparidade na idade dos doentes, compreendendo idades inferiores a um ano até 13 anos de idade. Globalmente, os resultados demonstraram o papel benéfico dos probióticos no tratamento da dermatite atópica; no entanto, eles devem ser interpretados com cuidado, pois, na sua maioria, foi analisada uma amostra reduzida de participantes. Quanto à duração da terapêutica, ficou evidente que não tem

diferença significativa, inferior ou igual a seis semanas ou superior ou igual a oito semanas, até porque após o seu término os efeitos eram comparáveis aos do placebo. Em relação aos probióticos selecionados há, também, uma grande heterogeneidade, tendo sido utilizadas diversas estirpes e doses, sem que nenhuma fosse superior. De forma geral, esta meta-análise concluiu que os probióticos são mais eficazes

no tratamento da dermatite atópica moderadamente grave ($p = 0,01$) vs ligeira ($p = 0,65$); contudo, apesar de haver uma diferença estatisticamente significativa a favor dos probióticos na redução da escala *Scoring of Atopic Dermatitis* ($-3,01$; 95% IC, $-5,36$ a $-0,66$; $p < 0,01$), a sua significância clínica é ainda assim questionável.

Quadro I. Meta-Análise Michail et al. 2008²

Referência	Grupo Controlo (n)	Grupo Probiótico (n)	Resultados (controlo/probiótico)	Conclusão	NE
Majamaa e Isolauri, 1997 ¹⁴	14	13	Melhoria com probiótico 21 (14 - 31) / 26 (17 - 38)	O tratamento com probióticos mostrou uma diferença significativa na melhoria na pontuação obtida na escala SCORAD em comparação com os grupos controlo (diferença de $-3,01$; 95% IC, $-5,36$ a $-0,66$; $p < 0,01$)	1
Isolauri et al. 2000 ¹⁵	9	9, 9	Melhoria com probiótico 10 (6,5 - 26,5) / 13 (6,5 - 21,0)		
Kirjavainen et al. 2003 ¹⁶	8	14, 13	Melhoria com probiótico 13 (4 - 29) / 19 (4 - 47) / 15 (0 - 29)		
Rosenfeldt et al. 2003 ¹⁷	21	22	Efeito probióticos só visualizado no grupo IgE-sensibilizado 35 (15 - 66) / 40 (18 - 66)		
Viljanen et al. 2005 ¹⁸	74	80, 76	Efeito probióticos só visualizado no grupo IgE-sensibilizado 29,9 (12,2) / 34,3(17,2) / 33,3 (15,0)		
Weston et al. 2005 ¹⁹	27	26	Melhoria com probiótico 44,0 (10,4) / 40,8 (6,8)		
Brouwer et al. 2006 ²⁰	17	16, 17	22,5 (9,0 - 39,2) / 19,9 (3,5 - 59,1) / 14,2 (3,7 - 41,1)		
Folster-Holst et al. 2006 ²¹	27	26	Sem melhoria 41,4 / 43,3		
Sistek et al. 2006 ²²	30	29	Efeito probióticos só visualizado no grupo IgE-sensibilizado 35,1 (28,9 - 42,8) / 26 (21,9 - 30,8)		
Gruber et al. 2007 ²³	48	54	Sem melhoria 23,6 (7,8) / 24,6 (8,8)		

Legenda: IC - Intervalo de confiança; DA - Dermatite Atópica; SCORAD - *Scoring of Atopic Dermatitis*; NE - Nível de Evidência; IgE - Imunoglobulina E.

Quadro II. Revisão Sistemática

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Fiocchi A et al. 2012 ¹	28 estudos (14 sobre tratamento)	A maioria testou espécies de <i>Lactobacillus</i> , sozinhas ou em combinação.	Não há evidências que os probióticos sejam clinicamente eficazes. Nowak-Wegrzyn A et al. - revisão sistemática da <i>Cochrane</i> incluiu 5 dos 14 estudos, referindo um risco relativo de 0,82 (IC 95%, 0,70 - 0,95) atribuíveis ao tratamento probiótico. Lee J et al. - metanálise que incluiu 12 dos 14 estudos, refere um risco relativo de 0,79 (IC 95%, 0,67 - 0,92). Houve heterogeneidade significativa nos resultados do estudo destas metanálises (12, 64 e 31%).	1
ESPGHAN, 2011 ²⁴	22 estudos (um sobre dermatite atópica) (n = 253)	Avaliação da segurança e dos efeitos benéficos na saúde na administração de fórmulas infantis suplementadas com probióticos e/ou prebióticos.	Não há benefício no uso de fórmulas infantis suplementadas com probióticos, sendo os dados disponíveis limitados. Está apenas disponível um estudo que não encontrou diferença nas taxas de eczema. (RR 0,9, IC 95% 0,55 - 1,4).	2
Yao T-C et al. 2009 ⁴	14 estudos (12 com crianças e 11 com probióticos) (n = 748)	Quantificação da melhoria da dermatite atópica segundo a escala SCORAD. Um estudo aplicou a escala <i>Modified Kimata's</i> .	Não existe evidência significativa para a recomendação do uso de probióticos, devido a amostras de estudo demasiado reduzidas. Viljanen et al. - 230 crianças; não houve diferença entre 3 grupos; SCORAD diminuiu significativamente em todos os grupos. Na análise de subgrupo: em lactentes com associação de IgE eczema, grupo LGG apresentou maior redução no SCORAD do que o grupo placebo ($p = 0,036$). Weston et al. - 56 crianças; SCORAD diminuiu significativamente no grupo probióticos ($p = 0,03$), mas não no grupo placebo; contudo, a diferença entre dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p = 0,06$)	2

Legenda: ESPGHAN - *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*; SCORAD - *Scoring Atopic Dermatitis*; NE - Nível de Evidência; LGG - *Lactobacillus GG*.

Em contrapartida, as revisões sistemáticas incluídas são mais perentórias nas suas conclusões, não recomendando o uso dos probióticos no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica. Assim, *Fiocchi et al.*¹ (Quadro II), na voz da *World Allergy Organization*, em 2012, com o objetivo de rever a evidência sobre o uso de probióticos na prevenção e tratamento de doenças alérgicas, nomeadamente na dermatite atópica, faz a análise de 14 estudos que se debruçam sobre a sua possibilidade de uso no tratamento. Contudo, a grande heterogeneidade existente entre eles coloca o autor logo a priori a afirmar que são precisas mais investigações, nomeadamente, sobre o tipo de probióticos, quais os doentes que deverão ser selecionados para este tipo de tratamento e qual a melhor posologia para, assim, se poderem obter conclusões fidedignas.

Por outro lado, a ESPGHAN²⁴ (Quadro II), em 2011, realizou uma revisão, tendo sido incluídos 22 estudos, mas apenas um sobre dermatite atópica, com o objetivo de avaliar a segurança e os efeitos benéficos na administração de fórmulas infantis suplementadas com probióticos. Neste apenas foi comparada a eficácia entre grupos a quem foram administradas fórmulas suplementadas com *B. longum* BL999 ou *L. rhamnosus* ou o grupo controlo, não tendo sido encontradas diferenças entre eles. Assim, o comité não recomenda o uso rotineiro de fórmulas suplementadas com probióticos em lactentes e salienta a falta de dados sobre os seus efeitos a longo prazo, nomeadamente se os seus possíveis efeitos benéficos persistem após o término da sua administração.

Por fim, a terceira revisão sistemática incluída desenvolvida por *Yao et al.*⁴ (Quadro II), em 2009, embora se debruce sobre 14 artigos, apenas 11 recorreram ao uso de probióticos na idade pediátrica, incluindo uma população de 748 doentes. Esta revisão sistemática incluiu todos os estudos avaliados na meta-análise de *Michail et al.* tendo sido assim avaliado apenas um estudo de novo. Este, desenvolvido por *Taniuchi et al.*²⁵ é de pequena escala, pois só avalia 17 crianças, com uma média de idades de nove 9,5 meses e que apresentam dermatite atópica

sem especificar o seu nível de gravidade. Os participantes foram subdivididos em dois grupos: num foi administrado uma fórmula de caseína que continha *Bifidobacterium*; no outro, não o continha, ao longo de três meses. Para avaliar os resultados, recorreram à escala *Modified Kimata's*. No final, verificou-se que havia uma melhoria significativa dos sintomas alérgicos no grupo com probióticos.

As normas de orientação clínica incluídas nesta revisão são consensuais entre si, afirmando que os estudos existentes são inconclusivos quanto ao benefício dos probióticos no tratamento da dermatite atópica e, por isso, não recomendam o seu uso para esta finalidade. A normas de orientação clínica da *Canadian Paediatric Society Nutrition and Gastroenterology Committee*⁶, atualizada em 2015, chega a referir que dois dos estudos iniciais demonstraram resultados promissores, ao utilizarem as estirpes *Lactobacillus rhamnosus* GG e *L. reuterii*, durante seis semanas, em crianças com dermatite atópica moderada a grave e que, apesar de não ter havido melhoria significativa nas medidas objetivas da doença, os doentes que usaram os probióticos afirmaram ter sentido melhoria significativa comparativamente ao placebo. Contudo, isto não se confirmou nos estudos subsequentes, pois as reduções na gravidade eram modestas e pouco prováveis de serem clinicamente significativas.

Nesta revisão baseada na evidência apenas foi incluído um estudo clínico aleatorizado e controlado, elaborado por *Gerasimov et al.* 2010²⁹, cuja população em estudo foi constituída por 90 crianças, com idades compreendidas entre um e três anos de idade com dermatite atópica moderada a grave. A intervenção consistiu na administração de *L. acidophilus* DDS-1 e *Bifidobacterium lactis* UABLA-12 com oligo-fruto-sacarídeos, na dosagem de cinco biliões de unidades de colónias, durante oito semanas, duas vezes por dia vs placebo. Como *outcome*, foi avaliado o efeito nas escalas *Scoring of Atopic Dermatitis*, *Infant Dermatitis Quality Of Life* e *Dermatitis Family Impact*; frequência e quantidade de corticoesteróide tópico usado e quantidade de linfócitos presentes no sangue periférico.

Quadro III. Normas de Orientação Clínica

Referência	País	Resultado	FR
<i>Canadian Paediatric Society Nutrition and Gastroenterology Committee</i> , 2015 ⁶	Canadá	O uso de probióticos ainda não pode ser recomendado para o tratamento ou prevenção de doenças atópicas.	A
<i>Royal College of Paediatrics and Child Health</i> , 2011 ²⁶	Reino Unido	Não há evidência de benefício no uso de probióticos.	A
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> , 2011 ²⁷	Escócia	Nenhuma recomendação pode ser concluída.	A
<i>American Academy of Dermatology</i> , 2014 ²⁸	EUA	O uso de probióticos não pode ser recomendado neste momento.	A

Legenda: FR - Força de Recomendação; EUA - Estados Unidos da América.

Como principal resultado, este estudo clínico aleatorizado e controlado afirma que houve melhoria clínica significativa.

Embora este seja o único estudo clínico aleatorizado e controlado analisado, ele foi, curiosamente, o primeiro que avaliou não só os parâmetros clínicos, mas também os efeitos dos probióticos na qualidade de vida dos doentes com dermatite atópica. Assim, segundo *Gerasimov et al.*, as crianças que receberam probióticos evidenciaram um declínio mais rápido na escala *Scoring of Atopic Dermatitis* que no grupo placebo, nas semanas dois, quatro e oito, traduzindo uma diminuição da severidade da patologia para o grau ligeiro. Além disso, este efeito foi alcançado mais cedo no grupo probiótico com uma diminuição de 19% na semana 3,9, enquanto no grupo placebo foi alcançado apenas na semana 7,9. A percentagem de crianças que atingiu uma melhoria > 25% foi maior no grupo probiótico de 67,4% vs 36,2% ($p = 0,004$) no grupo placebo. No final do estudo, a variação de valores na escala SCORAD foi de 33,7% no grupo probióticos e 19,4% no grupo placebo ($p = 0,001$); ficou assim demonstrado que o efeito dos probióticos na escala SCORAD se mantém além do tratamento, $F(1,87) = 13,9$ ($p < 0,05$). Quanto à qualidade de vida dos doentes com dermatite atópica, as escalas de IDQOL e DFI tiveram uma variação de 33,0% e 35,2% no grupo probióticos e de 19,0% e 23,8% no grupo placebo ($p < 0,05$), demonstrando uma melhoria significativa. Porém, quanto ao uso de corticosteróides tópicos, relatado pelos pais, não houve diferença significativa. Já ao nível da correlação dos parâmetros clínicos e imunes, foi demonstrada uma associação significativa apenas entre a percentagem de CD4, CD25 e o número absoluto de CD25 e os valores de SCORAD ($r = 0,642$, $r = 0,746$, $r = 0,733$, respetivamente, $p < 0,05$) na semana oito no grupo probióticos refletindo, assim, um possível papel regulador da imunidade por parte dos probióticos.

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão são em pequeno número e apresentam muita heterogeneidade, dificultando a obtenção de conclusões plausíveis. Esta denota-se, por exemplo, na disparidade de amostras avaliadas, variando entre 17 a 230 crianças, sendo a sua idade outro fator de desigualdade, compreendendo idades entre um mês e os 13 anos.

As estirpes selecionadas também não são homogêneas, verificando-se uma grande diversidade de estirpes usadas, quer individualmente, quer em mistura, em diversas dosagens e com posologias diferentes. Quanto a efeitos adversos, estes nunca foram notificados.

Os intervalos de tempo de seguimento dos estudos analisados é bastante curto, maioritariamente,

inferior a um ano, exceto o de *Fiocchi et al.*, que durou dois anos. Devido a isto, não é possível prever os efeitos a longo prazo, sendo outra das limitações presentes.

Quanto à avaliação clínica de resultados, a maioria aplicou a escala *Scoring of Atopic Dermatitis*; porém, apenas um avaliou os efeitos dos probióticos na qualidade de vida dos doentes.

Assim, são precisas mais pesquisas, com amostras mais homogêneas, com um maior número de participantes e seguimento mais prolongado. Além do mais, as estirpes usadas deverão ser equalizadas de forma a poder auferir-se conclusões, assim como a suas posologias e doses. Por isso, foi atribuída uma força de recomendação SORT C para o uso de probióticos no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica.

CONCLUSÃO

A ideia de que as bactérias ingeridas nos probióticos têm a capacidade de exercer um efeito num órgão tão remoto, como a pele, é intrigante.² Contudo, o seu uso tem vindo a ser alargado e generalizado e, por isso, é cada vez mais salutar uma compreensão do seu potencial.

Apesar da hipótese formulada de que os probióticos teriam um papel benéfico no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica, após esta revisão constata-se que não há consenso, não sendo, para já, recomendado o seu uso para este fim (SORT C).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. 2012;148-67.
- 2 - Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2008;101(5):508-16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60290-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60290-6)
- 3 - Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor MB, Garaiova I, et al. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. 2014.
- 4 - T-c Y, C-j C, Y-h H, Probiotics HJ. Probiotics for allergic diseases: Realities and myths. 2010;900-19.
- 5 - Tang RB, Chang JK, Chen HL. Can probiotics be used to treat allergic diseases? J Chinese Med Assoc [Internet]. 2015;78(3):154-7 - Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1726490114003074>
- 6 - Canadian Paediatric Society Nutrition and Gastroenterology Committee. Using probiotics in the paediatric population. 2015;1-18.
- 7 - Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017;82(3):387-95.
- 8 - Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Forno E. Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials. 2013.
- 9 - Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? Vol. 49, *Thorax*. England; 1994. 1189-91.
- 10 - Flynn MG. Respiratory symptoms of rural Fijian and Indian children in Fiji. *Thorax* [Internet]. 1994 Dec;49(12):1201-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC475323/>
- 11 - Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
- 12 - Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and atopic dermatitis: An overview. *Front Microbiol*. 2016;7(APR):1-7.

- 13 - Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, *et al.* Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician.* 2004;69(3):548-56.
- 14 - Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):179-85.
- 15 - Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1604-10.
- 16 - Kirjavainen P V, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(2):223-7.
- 17 - Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, *et al.* Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):389-95.
- 18 - Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, *et al.* Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy.* 2005;60(4):494-500.
- 19 - Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2005;90(9):892-7.
- 20 - Brouwer ML, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ, van der Heide S, Jansen DF, Hoiyer MA, *et al.* No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(7):899-906.
- 21 - Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmair I, Lenz T, *et al.* Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1256-61.
- 22 - Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy.* 2006;36(5):629-33.
- 23 - Gruber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy.* 2007;62(11):1270-6.
- 24 - Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, *et al.* Supplementation of Infant Formula With Probiotics and / or Prebiotics : A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. 2011;52(2):238-50.
- 25 - Taniuchi S. Administration of *Bifidobacterium* to Infants with Atopic Dermatitis: Changes in Fecal Microflora and Clinical Symptoms. 2005;5(2).
- 26 - Royal College of Paediatrics and Child Health. Allergy Care Pathways for Children Eczema Using the care pathway. :1-12.
- 27 - Intercollegiate S, Network G. Management of atopic eczema in primary care. (SIGN Guideline No 125). 2011;(March).
- 28 Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Kevin D, Silverman RA, Berger TG, *et al.* Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis Part 4: Prevention of Disease Flares and Use of Adjunctive Therapies and Approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2015;71(6):1218-33.
- 29 - Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovych OO, Bondarchuk LI. Probiotic Supplement Reduces Atopic Dermatitis in Preschool Children. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. 2010;11(5):351-61.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse a declarar.

CORRESPONDÊNCIA:

Ana Sofia Barbosa Melo
asofiabmelo@gmail.com

RECEBIDO: 21 de dezembro de 2018 | ACEITE: 09 de maio de 2019