

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA E ACNE

PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS AND ACNE

Camyle Zavatto BERBEL¹; Karina Fernandes Ruiz FERREIRA²; Luciana Renata Stinghen Garcia SAMPAIO³; Clísia Mara CARREIRA⁴; Audrey Alesandra Stinghen Garcia LONNI^{4*}

1 - Pós-Graduação Residência Multiprofissional em Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil.

2 - Sociedade Brasileira de Educação - Núcleo de Nutracêuticos e Nutricosméticos, Campinas, São Paulo, Brasil.

3 - Nutricionista Clínica, Cianorte, Paraná, Brasil.

4 - Universidade Estadual de Londrina, Depto de Ciências Farmacêuticas, Londrina, Paraná, Brasil.

*Autor correspondente: Audrey Alesandra Stinghen Garcia Lonni – Universidade Estadual de Londrina – Depto. de Ciências Farmacêuticas/ Centro de Ciências da Saúde. Av. Robert Koch, nº 60, Hospital Universitário - Vila Operária. Londrina/Paraná. CEP: 86038-350. Fone: +55 43 3371-2475. E-mail: audreylonni@uol.com.br

RESUMO:

Atualmente, observa-se um aumento progressivo das afecções cutâneas, como doenças alérgicas, acne, entre outras. Assim, novas alternativas preventivas e de tratamento têm sido buscadas. Neste âmbito, nota-se o crescimento no número de pesquisas que são destinadas a investigar se a suplementação com probióticos seria capaz de reduzir a incidência e a gravidade das atopias clínicas, bem como seus possíveis efeitos como estratégia de tratamento. O termo probiótico tem origem grega e significa “pró-vida”; assim, os probióticos têm sido considerados pela Organização Mundial de Saúde uma terapêutica alternativa mais importante que os antibióticos, uma vez que não induzem resistência. São definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem conferir benefícios à saúde do hospedeiro. Atualmente, os probióticos são comercializados na forma de nutracêuticos, nutricosméticos e de alimentos funcionais. Desta forma, este trabalho tem como objetivo elucidar o conceito dos probióticos, bem como apresentar estudos clínicos que comprovam a eficácia no tratamento de dermatites atópicas e acne.

Palavras-chaves: Probióticos; dermatite atópica; acne.

ABSTRACT:

Nowadays there is a progressive increase of skin disorders, such as allergic diseases, acne, among others. Therefore, new preventive alternatives and treatment have been searched. In this context, we can observe the growth in the number of researches that investigate if supplementation with probiotics would be capable of reduce the incidence and gravity of atopic diseases, as well as their possible effects like treatment strategy. The term probiotic has a greek origin and it means pro- life. The probiotics has been considered by the World Health Organization a therapeutic alternative more important than antibiotics as the probiotics doesn't cause resistance. They are defined as living microorganisms whom, when managed in the proper quantity, can bring benefits to the

health of the host. Currently, the probiotics are commercialized in the form of nutraceuticals, nutricosmetics and functional food. Thus, this study aims to elucidate the concept of probiotics and to present clinical studies that prove the effectiveness in the treatment of atopic dermatitis and acne.

Key words: Probiotics; atopic dermatitis; acne.

1. INTRODUÇÃO

O termo “probiótico” tem origem grega e significa “pró-vida” e, segundo a Organização de Alimentos e Medicamentos das Nações Unidas (FAO) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2002; RUIZ, 2012).

Os probióticos foram introduzidos pela primeira vez em 1907, quando o imunologista russo Elie Metchnikoff sugeriu que as bactérias produtoras de ácido láctico em leite fermentado poderiam conferir benefícios à saúde humana, e assim, abriu-se o caminho para pesquisas sobre os seus potenciais efeitos benéficos (RUIZ, 2012).

Desde então, mais de um século se passou e os probióticos continuam a chamar a atenção de pesquisadores de todo o mundo. Em 1965, Lilly & Stillwell definiram probióticos como substâncias produzidas por um microrganismo que estimulam o crescimento de outros tendo um efeito oposto aos antibióticos. Com o passar do tempo, esta denominação teve diferentes acepções. Em 1974, Parker definiu probióticos como “organismos ou substâncias” que contribuem para o equilíbrio microbiano intestinal. Em 1989, Roy Fuller considerou os probióticos como suplementos alimentares e enfatizou o requisito de viabilidade destes, introduzindo a ideia de que probióticos “promovem um efeito benéfico para o hospedeiro”, favorecendo o equilíbrio de sua microbiota intestinal. No entanto, em 1992 Havenaar e colaboradores consideraram que os probióticos são culturas únicas ou mistas de microrganismos que, quando administrados a animais ou humanos, produzem efeitos benéficos no hospedeiro por incremento das propriedades da microbiota nativa (COPPOLA, GIL-TURNES, 2004 RUIZ, 2012).

Em 2011, o *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM) definiu probióticos como microrganismos vivos, na maioria dos casos bactérias, que apresentam benefícios similares aos microrganismos encontrados no intestino humano, e esse conceito persiste até os dias atuais (RUIZ, 2012).

Segundo alguns autores, para que um microrganismo possa ser considerado

probiótico, este deve ser viável, benéfico à saúde humana, apresentar propriedades não patogênicas, ser resistente ao processamento tecnológico, apresentar-se como células vivas e em quantidades adequadas, resistir às condições adversas do trato gastrintestinal, sobrevivendo aos efeitos do ácido clorídrico e dos sais biliares produzidos pelo sistema digestório, colonizar o intestino, mesmo que temporariamente, produzir substâncias antimicrobianas e apresentar influência sobre o sistema imunológico e nas atividades metabólicas (OLIVEIRA *et al.*, 2002; BRANDÃO, 2013).

Entre os microrganismos mais utilizados como probióticos, encontram-se as espécies de *Lactobacillus* ssp. e *Bifidobacterium* ssp., no entanto, a levedura *Saccharomyces cerevisiae* e algumas espécies de *Escherichia coli* e *Bacillus* também têm sido utilizadas. *Lactobacillus*, *Lactococcus* e *Streptococcus thermophilus* estão incluídas no grupo das bactérias ácido-láticas, que pertencem a uma classe funcional de bactérias Gram-positivas fermentadoras, não patogênicas e não toxicogênicas, caracterizadas por produzir ácido lático a partir de carboidratos, o que as tornam úteis para a fermentação de alimentos. Para assegurar que os alimentos probióticos disponíveis no mercado possuam de fato viabilidade no intestino humano, a ANVISA (2008) determina que a quantidade mínima viável para os probióticos deve estar na faixa de 10^8 a 10^9 UFC (Unidades Formadoras de Colônia) na recomendação diária do produto pronto para o consumo (ANVISA, 2008; MARIA *et al.*, 2014).

Recentemente, as pesquisas vêm mostrando que uso de probióticos não oferece apenas efeitos localizados no intestino, como alteração do pH local para criar um ambiente desfavorável aos patógenos e favoráveis à sua proliferação, mas também exercem efeitos sistêmicos, como redução da pressão arterial, diminuição dos níveis de colesterol, melhora da absorção de determinados nutrientes, melhor utilização de lactose e alívio dos sintomas de intolerância a esse açúcar, controle das infecções intestinais e estímulo da motilidade intestinal, com conseqüente alívio da constipação intestinal. Além disso, os probióticos promovem efeito anticarcinogênico e melhora do sistema imunológico, pelo estímulo da produção de anticorpos, aumento da secreção de interferon-gama (IFN- γ) em pacientes com dermatite atópica e com alergia ao leite de vaca, além da exclusão competitiva e da produção de compostos antimicrobianos (OLIVEIRA *et al.*, 2002; RUIZ, 2012).

Atualmente, a comercialização dos probióticos se faz na forma de nutracêuticos, nutricosméticos e alimentos funcionais. Os nutracêuticos são alimentos ou compostos bioativos isolados de alimentos com benefícios comprovados para a saúde em doses

que excedem aquelas que poderiam ser obtidas nos alimentos. Apresentam mecanismo de ação definido, provocando alterações no sistema biológico e, conseqüentemente, auxiliando na prevenção e no tratamento de distúrbios orgânicos. São fabricados na forma de pílulas, tabletes, pó, além de outras formas de apresentação (RUIZ, 2012; COZZOLINO, 2012).

Os mecanismos de ação dos probióticos ainda não foram totalmente elucidados; no entanto, são sugeridos vários processos que podem atuar independentemente ou associados, tais como: 1) competição por sítios de adesão, o que acaba formando uma barreira física contra as bactérias patogênicas; 2) competição com os patógenos por nutrientes; 3) estímulo do sistema imunológico; 4) produção de bacteriocinas contra patógenos; 5) auxílio na digestão, absorção e produção de nutrientes; 6) atuação sobre o metabolismo celular, reduzindo a concentração de amônia no organismo e liberação de enzimas como a lactase e, por fim, 7) efeitos anticarcinogênicos (COPPOLA, GIL-TURNES, 2004; MARIA *et al.*, 2014).

O método de pesquisa adotado neste estudo constituiu-se de uma revisão da literatura especializada, realizada entre fevereiro a dezembro de 2015. As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas: Scielo, Bireme, PubMed, Scopus, Web of Science e Lilacs. Foram incluídos todos os artigos originais indexados com delineamento experimental ou observacional, sendo selecionados artigos escritos em inglês e português.

Esta revisão tem como objetivo elucidar o conceito e os mecanismos de ação dos probióticos, bem como apresentar estudos clínicos que comprovem a sua eficácia no tratamento de dermatite atópica e acne.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DERMATITE ATÓPICA

Desde a Antiguidade, já existem descrições da dermatite atópica (DA). Como exemplo, nos textos de Hipócrates, citava-se a palavra prurido, que era um dos sinais mais importantes da DA para o diagnóstico da doença, datado do período entre os séculos IV e V a.C. O termo “atopia” surgiu pela primeira vez em 1933 em um artigo publicado por Wise e Sulzberg, que discutiam as diversas alterações cutâneas descritas na época, como subtipos do grupo das “neurodermites”, que variavam a nomenclatura, como neurodermite generalizada e prurido generalizado com liquenificação. Sendo assim,

a melhor denominação, segundo esses autores, é que prevalece até hoje, ou seja, a “dermatite atópica”. Somente em 1980 foram criados critérios diagnósticos de aceitação universal sobre a doença (LEITE, LEITE, COSTA, 2007).

A DA é uma doença inflamatória crônica ou recidivante da pele, que tem início na primeira infância, com períodos de exacerbações, alternando com remissão em vários graus. Todos os grupos etários são afetados, no entanto, entre lactentes e crianças predomina-se a forma aguda da doença com a presença de eritema, prurido intenso e bolhas que, em geral, aparecem no couro cabeludo, face, se estendendo para superfícies dos membros superiores e inferiores. Sua etiologia precisa, fisiopatologia e patogênese ainda não estão totalmente esclarecidas, no entanto, em quase metade dos casos, tem uma origem alérgica (CASTRO, 2012; DA COSTA BAPTISTA, ACCIOLY, DE CARVALHO, 2013).

A interação entre fatores genéticos e ambientais pode levar ao desenvolvimento da doença. Sintomas característicos incluem pele ressecada e prurido, o que causa escoriações no tecido, afetando, substancialmente, a qualidade de vida do paciente e seus familiares. A doença está associada a uma disfunção na barreira da pele e das células de resposta inflamatória, bem como o desequilíbrio das citocinas perfil Th1/Th2, com ativação predominante das citocinas Th2, resultando em aumento dos níveis de imunoglobulina IgE sérica total e o aumento de eosinófilos na circulação (MENEZHIN *et al.*, 2012)

O sistema imunológico normal conta com diferentes linhagens de linfócitos T auxiliares para manter seu equilíbrio. Os linfócitos T Helper (Th) se diferenciam em Th1 ou Th2 de acordo com as citocinas que são produzidas pelas células do sistema imune inato. Os linfócitos Th1 tendem a ativar macrófagos e são responsáveis pela resposta a ameaças infecciosas virais ou bacterianas, produzindo citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) por exemplo, estando envolvidas na imunidade celular e também na autoimunidade. Também se encontram aumentadas nos fenômenos alérgicos. Os linfócitos Th2, por sua vez, são estimulados por ameaças parasitárias, produzindo citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10, IL-13, além do fator transformador de crescimento- β (TGF- β) compondo a imunidade humoral; assim sendo, estão implicados nas alergias. Estas células promovem a mudança de classe para IgE, imunoglobulina com um papel fundamental na alergia, atividade eosinofílica e produção de muco nas vias aéreas e gastrointestinal (OLIVEIRA *et al.*, 2011; PEIXOTO, 2011).

Após o nascimento, o sistema imunológico não é apropriadamente maduro, predominando a linhagem Th2, que estimula a produção de IgE pelos linfócitos B, aumentando o risco de reações alérgicas, conseqüente à estimulação de mastócitos. Após o nascimento, o crescente estímulo de microrganismos da microbiota intestinal tende a reverter a produção de Th2 para linfócitos do tipo Th1 e Th3, que estão relacionados ao equilíbrio das funções Th1 e Th2, por meio da liberação de mediadores específicos, tais como o TGF- β . Tanto os linfócitos Th1 como os linfócitos Th3, na regulação da resposta imunológica, funcionam como fatores de estímulo para a produção de IgA pelas células B. A IgA contribui para a proteção do ambiente gastrintestinal contra microrganismos patogênicos e algumas substâncias liberadas pelos linfócitos Th1, denominadas citocinas, reduzem processos inflamatórios locais e estimulam a tolerância do organismo aos antígenos comuns. A normalidade do indivíduo se dá pelo equilíbrio desses diferentes tipos de células. O aumento exacerbado de qualquer um deles pode levar a doenças alérgicas (Th2) ou autoimunes (Th1) (STRACHAN, 2000; SOUZA *et al.*, 2010; MENECHIN *et al.*, 2012).

Estima-se que o intestino humano seja colonizado por mais de 400 espécies microbianas, que são responsáveis pelo desenvolvimento do sistema imunológico do recém-nascido, além de associados à indução da maturação de células responsáveis pela regulação das respostas imunológicas. Após o reconhecimento das bactérias pelas células dendríticas, por meio de alguns receptores denominados *toll-like*, a ação da microbiota intestinal na imunorregulação acontece (STRACHAN, 2000; SOUZA *et al.*, 2010; MENECHIN *et al.*, 2012).

Atualmente, a incidência de doenças alérgicas vem aumentando e estão se tornando cada vez mais comuns. Aproximadamente 45% dos novos casos de DA têm ocorrido nos primeiros seis meses de vida, 60% no primeiro ano de vida e 85% antes dos cinco anos de idade. A sua prevalência varia nas diversas regiões do mundo. Nos Estados Unidos e Europa, a prevalência situa-se entre 15% e 20% das crianças. Resultados de uma avaliação de prevalência, obtida no estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), na América Latina, houve variação entre 5% e 15%.

Já no Brasil, a primeira fase do ISAAC entre os adolescentes, mostrou prevalência do diagnóstico entre 10% (Curitiba) e 14% (São Paulo). A média nacional foi de 8,2% em crianças entre 6 e 7 anos, com variações entre 5,3% e 15%. Estudos têm revelado que entre 50% e 80% das crianças com DA desenvolvem posteriormente quadros de rinite

e/ou asma e que os pacientes com as formas moderada/grave da doença na infância são aqueles com maior predisposição a persistirem com a doença na vida adulta (CASTRO, 2012).

Em 1989, David Strachan formulou a primeira hipótese para explicar o fenômeno do aumento da incidência de doenças alérgicas, chamada "teoria da higiene", que sugere que as causas para o desenvolvimento das alergias poderia ser devido à diminuição da exposição aos microrganismos. O melhor acesso ao saneamento básico, a vacinação, o uso disseminado de antibióticos e o consumo de alimentos "estéreis" são outros fatores que modificariam a exposição do ser humano a esses microrganismos, o que pode ter levado à amplificação da resposta Th2, característica dos processos alérgicos (STRACHAN, 2000; SOUZA *et al.*, 2010; MENEGHIN, 2012).

O método preconizado para evitar o aparecimento de doenças alérgicas, no passado, era a restrição de potenciais alérgenos na fase precoce da vida. Esse método não obteve sucesso, pois a indução à tolerância, por meio da exposição aos antígenos, parece ser uma opção mais apropriada do que sua restrição. Ao nascer, o trato gastrointestinal (TGI) do feto é estéril, no entanto, após o seu nascimento a microbiota neonatal se desenvolve como um resultado de diferentes fatores intrínsecos e extrínsecos, como por exemplo, a colonização por microrganismos que vem da mãe através do parto e do próprio ambiente. A duração desse processo varia de 6 a 12 meses, até que uma microbiota semelhante à de um adulto se instale (SOUZA *et al.*, 2010; MENEGHIN *et al.*, 2012; RUIZ, 2012).

Probióticos podem desempenhar uma influência considerável no que diz respeito ao processo de colonização intestinal do bebê, uma vez que a microbiota intestinal materna é transmitida ao recém-nascido durante o parto normal, o que não ocorre nos partos cesáreos, reduzindo, neste grupo, o estabelecimento de bactérias anaeróbias. Outros fatores que também contribuem para colonização intestinal do bebê são o colostro e o leite humano, já que na sua composição há uma carga microbiana secundária variável, originada do mamilo, ductos lactíferos, peles circundantes e mãos. Sendo assim, crianças que recebem aleitamento materno aumentam rapidamente o número de bífidobactérias em seu TGI ("efeito bifidogênico"), chegando as bífidobactérias e os lactobacilos a representar mais de 90% da microbiota intestinal já nos primeiros dias de vida (HARMSSEN *et al.*, 2010; RUIZ, 2012).

A etapa de desenvolvimento da microbiota no recém-nascido é considerada crucial, já que se associa intimamente com a função de barreira do intestino, que reflete

na modulação imune. Todo este processo está envolvido na ativação da imunidade inata e adaptativa, sendo o estímulo microbiano contínuo da microbiota necessário para a maturação bem-sucedida do sistema imune na mucosa intestinal. Como consequência, a falta ou estímulo inadequado da microbiota resulta em alteração dos padrões enzimáticos e de barreira da mucosa, redução da área de superfície mucosal, prejuízo do sistema IgA e perda de tolerância oral, que é a capacidade de tolerar antígenos não-patogênicos encontrados previamente nas superfícies das mucosas (STRACHAN, 2000; MENEZHIN *et al.*, 2012).

O órgão mais importante do organismo relacionado à função imune é o intestino, pois aproximadamente 60% das células imunológicas do corpo humano estão presentes na mucosa intestinal. Há ainda as Placas de Peyer, formadas por um grande número de estruturas linfoides organizadas na mucosa do intestino delgado, cujo epitélio é especializado em capturar amostras de antígenos e, como contêm centros germinais linfoides em toda extensão da sua mucosa, neste local a indução de respostas a partir da imunidade adquirida pode ocorrer (RUIZ, 2012).

Na idade precoce, a microbiota intestinal direciona o ajuste à resposta imunológica por afetar o desenvolvimento do tecido linfático associado ao intestino (GALT). Além disso, vários estudos têm demonstrado que a exposição apropriada do bebê aos agentes microbianos pode alterar favoravelmente a microbiota e reduzir o risco de atopia (MENEZHIN *et al.*, 2012).

2.2 PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA (DA)

Tendo em vista as implicações que as doenças alérgicas podem trazer tanto em nível individual quanto social, faz-se necessário o desenvolvimento de novos métodos de prevenção, detecção, diagnóstico e tratamento. Sendo assim, o uso dos probióticos como uma alternativa de tratamento e prevenção de doenças alérgicas tem sido alvo de pesquisadores, uma vez que estes foram capazes de reduzir as citocinas inflamatórias e a permeabilidade intestinal, *in vitro*, o que seria desejável no manejo das atopias. Muitos estudos estão sendo desenvolvidos para examinar a eficácia de probióticos em várias condições alérgicas, tais como: dermatite atópica, rinite alérgica, asma e alergias alimentares (MARIA *et al.*, 2014). Numerosos estudos têm avaliado os benefícios potenciais dos probióticos em crianças afetadas por doenças alérgicas, e em particular pela DA, no entanto, ainda encontram-se resultados contrastantes (PEIXOTO, 2011).

Para o uso de probióticos por seres humanos, estes necessitam: 1) serem seguros (baixo risco de infecção sistêmica e de produção de toxinas deletérias, não oferecendo estímulo excessivo à resposta imunológica e não possibilitando a transferência de genes entre microrganismos); 2) apresentarem-se como células vivas e em quantidades adequadas; 3) a bactéria precisa ter identificação internacionalmente conhecida (espécie e subespécie da cepa); 4) exercerem benefícios clinicamente comprovados ao usuário, demonstrados *in vivo* e *in vitro* por meio de uma dose conhecida; 5) sobreviverem aos ataques do ácido gástrico e dos sais biliares, assegurando que estejam vivos e ativos ao chegarem ao sítio de ação e 6) possuírem a garantia da manutenção da viabilidade até o momento do consumo na forma de cápsula, pó ou quando adicionada a produtos lácteos (SOUZA *et al.*, 2010; RUIZ, 2012).

Dentre as várias utilidades dos probióticos, pode-se citar a capacidade de equilibrar a microbiota intestinal, restaurando a permeabilidade intestinal normal, melhorar a função imunológica da barreira intestinal e diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL 1, 2, 6, 7 e TNF). Além disso, sugere-se que os efeitos benéficos de probióticos contra doenças atópicas estejam associados com a estimulação dos receptores *Toll-like* (TLRs). As células epiteliais do intestino produzem vários receptores padrões de reconhecimento aos antígenos microbianos, também chamados de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Uma classe destes receptores são os TLRs. Até então, foram identificados 11 TLRs em mamíferos, cujo padrão de expressão é do tipo de células específicas. A estimulação dos TLRs por vários PAMPs induz a diferenciação das células T, em células Th1, que medeiam as respostas celulares e reações inflamatórias e as células Th2, que medeiam a resposta humoral, a defesa antiparasitária e as reações alérgicas (PEIXOTO, 2011).

Os mecanismos exatos não são completamente estabelecidos (Figura 1), no entanto, presumindo-se que sua ação seja devida à modulação da microbiota intestinal, esta acontece, principalmente, quando os probióticos competem por sítios de adesão, formando uma barreira física às bactérias patogênicas, à promoção da competição por nutrientes, diminuindo a nutrição de microrganismos piogênicos e à produção de bacteriocinas contra os patógenos. Além disso, os probióticos melhoram a barreira da mucosa intestinal, impedindo a passagem dos antígenos para a corrente sanguínea. A modulação direta do sistema imunológico pode ser secundária à indução de citocinas anti-inflamatórias ou pelo aumento da produção de IgA secretora. É importante salientar

que, para garantir o efeito contínuo, os probióticos devem ser ingeridos diariamente. A dose necessária varia de acordo com a cepa e o produto, podendo promover benefícios em doses muito baixas ou muito altas, sendo necessários estudos clínicos que mostrem os benefícios à saúde (RUIZ, 2012; MARIA *et al.*, 2014).

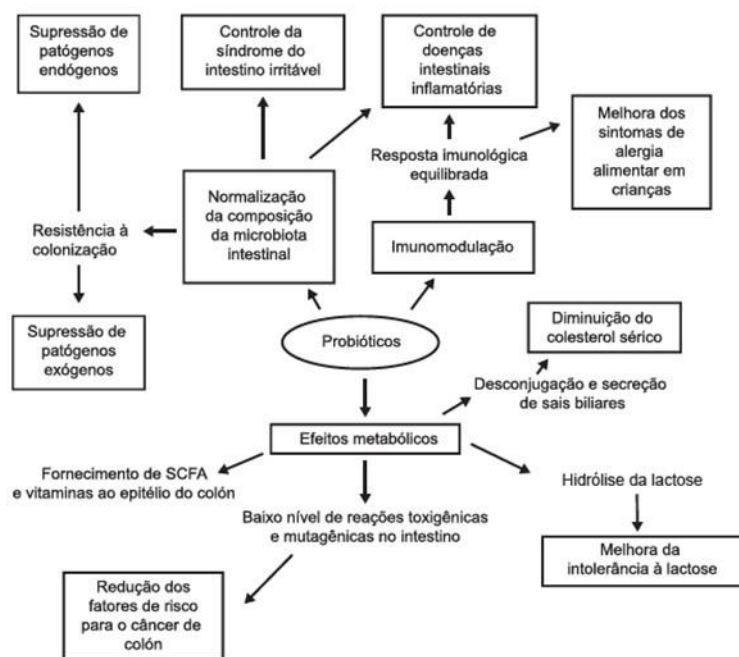


FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS MECANISMOS DE AÇÃO DOS PROBIÓTICOS. Fonte: (RUIZ, 2012).

Em 1997, um grupo de autores finlandeses, Majamaa e Isolauri, pela primeira vez, mostraram os benefícios do uso de probióticos em crianças que apresentavam eczema atópico e histórico de alergia ao leite de vaca. Os pacientes foram submetidos a uma dieta sem leite de vaca e um grupo de pacientes recebeu uma fórmula baseada em soro de leite hidrolisado contendo *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) e o outro grupo uma fórmula sem o microrganismo. Além disso, a suplementação foi administrada a 11 mães que estavam amamentando. Os resultados mostraram uma melhora significativa na classificação SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) apenas no grupo que recebeu o probiótico, após um mês da suplementação. Esta classificação avalia a extensão do eczema, intensidade e importância do prurido e perturbações do sono (MAJAMA, ISOULARI, 1997).

Isolauri e colaboradores (2000) realizou outro estudo, no qual avaliou 27 crianças, que deveriam ser alimentadas exclusivamente com leite materno. As crianças

recrutadas foram divididas em três grupos e receberam, aleatoriamente, uma fórmula baseada em soro de leite hidrolisado com *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) ou *Bifidobacterium lactis* Bb-12 ou placebo, durante 4 semanas. Após dois meses, houve uma melhora significativa na classificação SCORAD nos grupos que receberam probióticos e estes apresentaram maior alívio dos sintomas de inflamação intestinal, além de melhora da função barreira do intestino (ISOULARI *et al.*, 2000).

Em 2002, Kirjavainen e colaboradores realizaram dois ensaios clínicos. O primeiro avaliou crianças com início precoce de DA. Estas crianças foram divididas em dois grupos, nos quais um grupo receberia uma fórmula contendo *Bifidobacterium lactis* Bb-12 e o outro grupo receberia placebo. Já o segundo estudo também avaliou crianças com início precoce de DA, porém estas receberam uma fórmula com outro microrganismo, o *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) inativado pelo calor ou placebo. Os resultados mostraram que a suplementação com probióticos modulou a composição da microbiota intestinal, aliviando a inflamação alérgica e concluíram que apenas cepas probióticas seguras e viáveis podem ser úteis para o tratamento de DA (KIRJAVAINEN *et al.*, 2002).

Nos anos de 2003 e 2004, Rosenfeldt e colaboradores realizaram ensaios clínicos avaliando o efeito da mistura de *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 e *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 em crianças com DA moderada à grave. Os resultados demonstraram que com a administração da mistura houve uma redução na gravidade de DA, e que a suplementação com probiótico pode estabilizar a função da barreira intestinal (ROSENFELDT *et al.*, 2003; ROSENFELDT *et al.*, 2004).

Em 2005, Weston e colaboradores realizaram um estudo clínico para avaliar o efeito do *Lactobacillus fermentum*. Foram selecionadas 56 crianças, com idade entre 6 e 18 meses, portadoras de DA moderada à grave. Elas receberam o suplemento probiótico por 8 semanas, e os resultados mostraram que este era benéfico na melhora da extensão e da gravidade de DA e estes efeitos persistiam após o término da suplementação (WESTON *et al.*, 2005).

Sistek e colaboradores, em 2006, encontraram resultados semelhantes em um estudo clínico controlado por placebo, que avaliou 59 crianças com DA. Elas foram suplementadas, por 3 meses, com uma mistura de *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium lactis* (2×10^{10} UFC/g). Os resultados mostraram diminuição na gravidade da DA apenas no subgrupo de crianças com suspeita de alergia alimentar (SISTEK *et al.*, 2006).

Gerasimov e colaboradores, em 2010, avaliaram 90 crianças, com idade entre 1 e 3 anos portadoras de DA moderada à grave, por 8 semanas, após a suplementação de uma mistura de *Lactobacillus acidophilus* DDS-1, *Bifidobacterium lactis* UABLA-12 e frutooligosacarídeos (5×10^9 UFC, 2 vezes ao dia). Os resultados demonstraram melhora na gravidade clínica da doença de maneira superior quando comparados ao placebo (GERASIMOV *et al.*, 2010).

Woo e sua equipe (2010) selecionaram 75 crianças com DA e administraram, por 12 semanas, uma fórmula contendo *Lactobacillus sakei* KCTC 10755BP. Os resultados demonstraram melhora clínica significativa e diminuição dos níveis de quimiocinas. Sabe-se que as quimiocinas são consideradas potentes mediadores e reguladores da inflamação, auxiliando no recrutamento e ativação de subpopulações específicas de leucócitos (WOO *et al.*, 2010). Portanto, sua redução pode correlacionar-se à melhora do quadro de patologias alérgicas e inflamatórias.

Em 2012, Yesilova e colaboradores publicaram um estudo no qual avaliaram a suplementação de uma mistura de probióticos contendo *Bifidobacterium bifidum*, *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. salivarius* em 40 crianças com DA moderada a grave, por 8 semanas. As crianças foram divididas em dois grupos, sendo que metade delas receberam a mistura contendo probióticos e a outra metade, placebo. Os resultados obtidos mostraram redução significativa no índice SCORAD tanto no grupo que recebeu a mistura de probióticos como no grupo placebo, porém os níveis de redução foram maiores no grupo que recebeu a mistura de probióticos. Houve também uma redução dos níveis de citocinas IL-5, IL-6 e IFN- γ , além de imunoglobulinas E (IgE) total. Houve evidências de que os probióticos bloquearam a resposta alérgica Th2 através da estimulação da resposta Th1 e regularam tanto a imunidade local quanto a sistêmica, aliviando assim, os sintomas clínicos mais graves (YESILOVA *et al.*, 2012).

Considerando que, ao nascimento, o sistema imunológico não está apropriadamente maduro, pois há um predomínio do perfil de células Th2 responsável por estimular a produção de IgE pelos linfócitos B, aumentando o risco de reações alérgicas como a DA, o estímulo do crescimento saudável da microbiota intestinal por meio dos probióticos tende a reverter a produção de células Th2 para linfócitos do tipo Th1 e Th3, os quais contribuem para a proteção do ambiente gastrintestinal contra microrganismos patogênicos e substâncias liberadas pelos linfócitos Th1, como as citocinas. Dessa maneira, pode haver a redução de processos inflamatórios locais e estímulo da tolerância do organismo aos antígenos comuns (SOUZA *et al.*, 2010).

Os probióticos demonstraram ser bem tolerados pelos pacientes e podem ser considerados um tratamento eficaz em crianças com DA (LAWRENCE, EICHENFIELD, 2006).

2.3 ACNE

A acne vulgar é uma doença do folículo pilossebáceo e apresenta como características fundamentais a hiperprodução de sebo glandular, aumento da colonização por *Propionibacterium acnes*, hiperqueratinização folicular e liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente. A bactéria *P. acnes* é Gram-positiva, anaeróbia, do gênero *Corynebacterium* e faz parte da microbiota normal residente da pele. A proliferação desta bactéria ocorre quando há hiperprodução sebácea pela glândula, favorecendo o aparecimento da acne. Nos pacientes acneicos, a *P. acnes* pode chegar a 120.000 espécimes/cm² na superfície cutânea. *P. avidum* e *P. propionicum* também estão presentes em grande quantidade na pele de indivíduos acneicos (COSTA, ALCHORNE, GOLDSCHMIDT, 2008; MONTAGNER, COSTA, 2010).

A acne constitui um dos problemas de pele mais comuns entre os jovens, podendo também se estender a outras faixas etárias. Há grande evidência de que a acne persista na idade adulta em cerca de 50% dos indivíduos. A acne apresenta padrão de recidiva e curso prolongado; manifesta-se como erupção aguda ou pode apresentar início insidioso, promovendo impacto psicológico e social, podendo levar à depressão e ansiedade; sendo assim, seu tratamento é de extrema importância (MONTAGNER, COSTA, 2010; COSTA, BAGATIN, 2013).

2.4 PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA ACNE

Em 1961, foi publicado o primeiro relato clínico oficial sobre os possíveis benefícios dos lactobacilos no tratamento da acne. O médico Robert H. Siver, em Baltimore, selecionou 300 pacientes com acne para conduzir um estudo no qual foi administrada uma formulação contendo um mix de probióticos disponível no mercado, que continha *L. acidophilus* e *L. bulgaricus*. No estudo clínico, os pacientes foram suplementados com probióticos por dois períodos de 8 dias, separados por uma pausa de 2 semanas entre os ciclos. Os resultados demonstram que 80% dos pacientes apresentaram algum grau de melhoria clínica, e que a intervenção foi mais significativa nos

casos de acne inflamatória. No entanto, o fato de o estudo não ter sido placebo-controlado, houve certa limitação quanto aos seus resultados. Apesar disso, o Dr. Siver concluiu que há uma possível ligação entre as manifestações cutâneas da acne vulgar e processos metabólicos no trato intestinal (BOWE, LOGAN; 2011).

A partir desse momento, estudos foram sendo publicados a respeito do uso dos probióticos no tratamento da acne vulgar e diversos mostraram resultados interessantes.

Um estudo italiano envolvendo 40 pacientes acrescentou um suplemento oral contendo 250 mg de *L. acidophilus* e *B. bifidum* como adjuvante ao tratamento padrão em pacientes com acne. No estudo, 50% dos pacientes receberam apenas o tratamento padrão, baseado em antibióticos, e os outros 50% receberam, além dos antibióticos, a suplementação probiótica. Os pesquisadores relataram melhor tolerância em relação aos antibióticos e melhores resultados clínicos entre os pacientes suplementados com probióticos (MARCHETTI, CAPIZZI, TULLI, 1987).

Um estudo russo comprovou os benefícios da associação de probióticos ao tratamento padrão em pacientes com acne. Segundo o estudo, 114 pacientes com acne vulgar (94 e 20 com acne pápulo-pustular e nódulo-cística, respectivamente), receberam o tratamento coadjuvante. Os resultados obtidos foram satisfatórios, uma vez que foi observada uma melhora significativa do quadro e uma a resposta ao tratamento mais rápida (RUIZ, 2012).

Outro estudo clínico, dessa vez envolvendo 56 pacientes com acne mostrou que o consumo de bebidas industrializadas de laticínios fermentados com *Lactobacillus* melhorou os aspectos clínicos da acne após 12 semanas. Uma parte dos pacientes recebeu leite fermentado com 200 mg de lactoferrina (uma proteína anti-inflamatória do leite), enquanto a outra parte recebeu apenas o leite fermentado. Especificamente, o consumo da bebida contendo probióticos (fermentada) promoveu reduções significativas no número total de lesões associadas à redução acentuada na produção de sebo. Embora a adição de lactoferrina na bebida industrializada tenha proporcionado uma maior eficácia na redução das lesões inflamatórias (56% versus 32,2%), os benefícios da bebida apenas com probiótico mostra que estes têm um papel adjuvante para atuar no tratamento da acne (KIM *et al.*, 2010).

Estes estudos têm mostrado que pré e probióticos consumidos por via oral podem reduzir marcadores sistêmicos da inflamação e do estresse oxidativo. Considerando que a peroxidação lipídica local na acne é alta, a capacidade dos probióticos orais em limitar o estresse oxidativo sistêmico pode ser o caminho terapêutico para o tratamento

coadjuvante da acne. Além disso, o uso oral de probióticos pode regular a liberação de citocinas pró-inflamatórias no interior da pele; por exemplo, a redução específica dos níveis de IL-1 α certamente traria um potencial benéfico no tratamento da acne. Somado a isso, a utilização de probióticos orais tem o potencial de alterar a microbiota local e ainda oferecer efeitos benéficos além do TGI (BOWE, LOGAN, 2011).

Há ainda pesquisas de menor impacto e relatos a respeito do uso tópico de probióticos. Em 1912, foi publicado o primeiro relato do uso de probióticos diretamente na pele (uso tópico de *Lactobacillus bulgaricus*) que mostrou ser útil no tratamento da acne e seborreia. Os pesquisadores mostraram, especificamente, que as bactérias produtoras de ácido láctico, como a *Streptococcus thermophilus*, uma espécie encontrada na maioria dos iogurtes, pode aumentar a produção de ceramidas quando aplicadas sobre a pele por sete dias, na forma de creme. Foi descoberto ainda que alguns dos esfingolípídeos das ceramidas, mais notavelmente a fitoesfingosina, fornecem atividade antimicrobiana contra a *P. acnes*, além de atividade anti-inflamatória. Isso foi comprovado através de um estudo clínico, aonde a aplicação deste fosfolípídeo promoveu redução significativa de pápulas e pústulas após 2 meses de tratamento. No paciente com acne, os esfingolípídeos apresentam-se em baixos níveis, e em períodos sazonais, como no inverno, pode ocorrer a perda de ceramidas (DI MARZIO *et al.*, 1999).

Estudos adicionais evidenciaram o valor da terapia tópica com probióticos *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus paracasei* para atenuar a inflamação mediada pela substância P na pele. A substância P é um mediador primário de amplificação, induzida pelo estresse, que leva à inflamação e à produção de sebo na acne. De acordo com os resultados de um estudo clínico, o uso tópico de *Bifidobacterium longum* promoveu efeito antiinflamatório e diminuição significativa da vasodilatação, edema, desgranulação de mastócitos e liberação de TNF- α em relação ao grupo controle (PAVICIC *et al.*, 2007).

Bowe e Logan (2011) sugeriram que vários probióticos de bactérias produtoras de ácido láctico podem fornecer atividade antimicrobiana *in vitro* contra *P. acnes*. Os resultados mostraram que a aplicação tópica de uma cepa de *Enterococcus faecalis*, durante 8 semanas, reduziu as lesões inflamatórias em mais de 50% quando comparada à aplicação de placebo (BOWE, LOGAN, 2011).

Sabe-se que os antibióticos fazem parte do tratamento convencional da acne vulgar na maioria dos pacientes, e estes apresentam inúmeros efeitos adversos à saúde humana, entre eles a resistência bacteriana e a alteração da microbiota.

Pesquisas recentes têm demonstrado que microrganismos presentes na microbiota normal produzem substâncias diversas, entre elas, péptidos antimicrobianos, chamadas bacteriocinas, que inibem o crescimento de *P. acnes*. A *Streptococcus salivarius*, um membro proeminente da microbiota oral de seres humanos saudáveis, secretam essa substância que apresenta efeito inibidor sobre a *P. acnes* (GUÉNICHE *et al.*, 2010). Além da atividade antimicrobiana, tem-se investigado a atuação de *S. salivarius* como moduladores imunitários através da inibição de uma série de vias inflamatórias. Um estudo utilizando cepas de *S. salivarius* K12 comprovou isto, ao notar que esta cepa inibia a produção de IL-8 em células epiteliais e queratinócitos, provavelmente através da inibição da via NF- kappaB (BOWE *et al.*, 2006).

Da mesma forma, cepas de *Lactococcus* sp. HY 449 exibem atividade antimicrobiana e inibem o crescimento de *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *P. acnes* através da secreção de bacteriocinas (OH *et al.*, 2006; COSSEAU *et al.*, 2008). Por fim, a aplicação de bactérias probióticas selecionadas para a pele pode oferecer um efeito protetor, semelhante a uma barreira física, assim chamada de interferência bacteriana, através da inibição competitiva de sítios de ligação, como forma de prevenir a colonização por outras cepas bacterianas patogênicas (OH *et al.*, 2006; GUÉNICHE *et al.*, 2010).

Pesquisas mais recentes têm descoberto mais terapias alternativas ao tratamento da acne, como o Glucomannan (*Amorphophallus konjak*), uma fibra solúvel, com efeito prebiótico, que estimula o sistema imunitário, *in vitro* e *in vivo*. Recentemente, foi descoberto que hidrolisados de Glucomannan podem estimular o crescimento de microrganismos probióticos, como bactérias produtoras de ácido láctico, além de inibir o crescimento de microrganismos indesejáveis, tais como *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogens* e *Propionibacterium acnes* (BATENI *et al.*, 2013). Um estudo avaliou a eficácia de formulações tópicas (*spray*) contendo hidrolisados de Glucomannan para o tratamento de acne vulgar. Os resultados mostraram uma capacidade significativa de hidrolisados de Glucomannan em melhorar o índice de gravidade da acne em casos leves e moderados, podendo ser considerados adjuvantes no tratamento de acne vulgar grave (OH *et al.*, 2006; AL-GHAZZEWI; TESTER, 2010).

Os hidrolisados de Glucomannan não apresentam efeitos adversos como os medicamentos convencionais e, além disso, podem ser utilizados diariamente, até mesmo como um produto profilático. Tem sido relatados que os gluco- oligossacarídeos da Glucomannan modulam a proliferação bacteriana na pele e normalizam a função de

barreira (BATENI *et al.*, 2013).

Al-Ghazzewi e Tester (2010) informaram sobre a capacidade simbiótica de dos hidrolisados de Glucomannan na inibição do crescimento da bactéria *P. Acnes*, *in vitro*. Os autores concluíram que todas as cepas de probióticos testadas tinham a capacidade de inibir o crescimento desta espécie de bactéria da pele, no qual a inibição foi significativamente melhorada pela presença dos prebióticos hidrolisados de Glucomannan (AL-GHAZZEWI; TESTER, 2010).

Um mecanismo adicional pelo qual os probióticos podem influenciar a acne é através da regulação do controle glicêmico. Tem-se investigado uma possível relação entre as dietas de alto índice glicêmico (IG) e a exacerbação da acne. Pesquisas recentes têm mostrado que a microbiota intestinal alterada contribui para a tolerância à glicose, e que a administração, por via oral, de *Bifidobacterium lactis* pode melhorar os níveis de insulina em jejum e as taxas de glicose, mesmo na presença de uma dieta rica em gordura. Embora seja necessária mais investigação, os mecanismos parecem envolver a capacidade das bifidobactérias em evitar o efluxo de endotoxinas lipopolissacarídeo (LPS) da circulação sistêmica, reduzindo a reatividade de tais endotoxinas. Especificamente, a perda de bifidobactérias intestinais devido a escolhas alimentares inadequadas, tais como a ingestão de alto teor de gordura e açúcares, leva ao aumento da permeabilidade intestinal e à invasão de endotoxinas LPS através da barreira intestinal que, por sua vez, promove a inflamação, o estresse oxidativo e a resistência à insulina (Ruiz, 2012; KUMAR, MAHAJAN, KAMRA, 2014).

3. CONCLUSÃO

De acordo com diversos estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos, o conceito de probióticos, bem como seus principais mecanismos de ação no manejo de afecções cutâneas como a dermatite atópica e a acne foram elucidados, ainda que outros estudos sejam necessários para promover maiores detalhes quanto à aplicação clínica de cepas diversas no manejo dessas e de outras patologias cutâneas.

Foi possível demonstrar, através da seleção de diversos estudos, que várias cepas de probióticos podem atuar como coadjuvante no tratamento da dermatite atópica e da acne em pacientes de diferentes faixas etárias, sendo eficazes, seguros e bem tolerados.

4. REFERÊNCIAS

AL-GHAZZEWI, F. H.; TESTER, R. F. Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium *Propionibacterium acnes* in vitro. *International Journal Cosmetic Science*. v.32, n. 2, p. 139 – 142, 2010.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde do Brasil. Alegações de propriedade aprovadas. Brasília: ANVISA, 2008. Acesso em 16/11/2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm

BATANI E., TESTER R., AL-GHAZZEWI F., BATANI S., ALVANI K., PIGGOTT J. The use of konjac glucomannan hydrolysates (gmh) to improve the health of the skin and reduce acne vulgaris. *American Journal Dermatology Venereology*. v. 2, n.2, p. 10-14, 2013.

BOWE W. P., FILIP J. C., DIRIENZO J. M., VOLGINA A. Inhibition of *Propionibacterium acnes* by bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*. *Journal Drugs Dermatology*. v. 5, n.9, p. 868-870, 2006.

BOWE W. P., LOGAN A. C. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathogens*. v. 3, n. 1, p. 1 - 11, 2011.

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

COPPOLA M. D M , GIL-TURNES C. Probióticos e resposta imune. *Ciência Rural*. v. 34, n.4, p. 1297–1303, 2004.

COSTA A., ALCHORNE M. M. A., GOLDSCHMIDT M. C. B. Etiopathogenic features of acne vulgaris. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. v. 83, n. 5, p. 451 – 9, 2008.

COSTA C. S., BAGATIN E. Evidências sobre o tratamento da acne. *Diagnóstico e Tratamento*. v. 18, n. 1, p. 10 – 4, 2013.

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

DA COSTA BAPTISTA IP, ACCIOLY E, DE CARVALHO PADILHA 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.

DI MARZIO L., CINQUE B., DE SIMONE C., CIFONE M. G. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on ceramide levels in human keratinocyte in vitro and stratum corneum in vivo. *Journal Investigal Dermatology*. v. 113, n.1, p. 98–106, 1999.

FAO/WHO. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, p. 1-11, 2002.

GERASIMOV S., VASJUTA V., MYHOVYCH O., BONDARCHUK L. I. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children. *American Journal Clinical Dermatologic*. v. 11, n. 5, p. 351–361, 2010.

GUÉNICHE A., BASTIEN P., OVIGNE J. M., KERMICI M., COURCHAY G., CHEVALIER V. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. *Experimental Dermatology*. v. 19, p. 1 – 8, 2010.

HARMSSEN H. J., WILDEBOER-VELOO A. C., RAANGS G. C., WAGENDORP A. A., KLIJN N., BINDELS J. G. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition*. v. 30, n.1, p. 61-7, 2000.

ISOULARI E., ARVOLA T., SUTAS T., MOILANEN E., SALMINEN S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical Experimental of Allergy*. v. 30, n. 11, p. 1604–1610, 2000.

KIM J., KO Y., PARK Y. K., KIM N. I., HA W. K., CHO Y. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*. v. 26, n.9, p. 902-9, 2010.

KIRJAVAINEN P. V., ARVOLA T., SALMINEN S. J., ISOLAURI E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*. v. 51,

n.1, p. 51–5, 2002.

KUMAR S., MAHAJAN B. B., KAMRA N. Future perspective of probiotics in dermatology: an old wine in new bottle. *Dermatology Online Journal*. v. 20, n. 9, p. 1-11, 2014.

LAWRENCE F., EICHENFIELD M. D. Evolving therapy in atopic dermatitis. *A Supplement to Family Practice News*, p. 8-9, 2006.

LEITE R. M. S., LEITE A. A. C., COSTA IMC. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na historia da dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. v. 82, n. 1, p. 71 – 8, 2007.

MAJAMA H., ISOULARI E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *Journal Allergy Clinical Immunology*. v. 99, n.2, p. 179–185, 1997.

MARCHETTI F., CAPIZZI R., TULLI A. Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris. *Clinical Teraphy*. v. 122, p. 339-43, 1987.

MARIA I., SIMÕES A. R., TOLEDO H. H., HENRIQUE J., PINTO P. O uso dos probióticos nas doenças alérgicas: revisão de literatura. *Revista Ciências em Saúde*. v. 4, n.2, p. 1 - 12, 2014.

MENEGHIN F., FABIANO V., MAMELI C., ZUCCOTTI G. V. Probiotics and atopic dermatitis in children. *Pharmaceuticals*. v. 5, n.7, p. 727–44, 2012.

MONTAGNER S., COSTA A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. v. 2, n.3, p. 205-13, 2010.

OH S., KIM S. H., KO Y., SIM J. H., KIM K. S., LEE S. H. Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria. *Food Chemistry Toxicological*. v. 44, n.8, p. 1184–90, 2006.

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.

OLIVEIRA M., SIVIERI K. ALEGRO J. H. A., SAAD S. M. I. Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v. 38, n.1, p. 1 - 21, 2002.

PAVICIC T., WOLLENWEBER U., FARWICK M., KORTING H. C. Antimicrobial and anti-inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. International Journal Cosmetic Science. v. 29, p. 181– 90, 2007.

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

ROSENFELDT V., BENFELDT E., NIELSEN S. D., MICHAELSENI K. F., JEPPESEN D. L., VALERIUS N. H., PAERREGAARD, A. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. Journal Allergy Clinical Immunology. v. 111, n. 2, p. 389 – 395, 2003.

ROSENFELDT V., BENFELDT E., VALERIUS N., PAERREGAARD A., MICHAELSEN K. F. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. Journal Pediatric. v. 145, n. 5, p. 612 – 616, 2004.

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

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? Clinical & Experimental Allergy Reviews. v. 36, n. 5, p. 629 – 633, 2006.

SOUZA F. S., COCCO R. R., SARNI R. O. S., MALLOZI M. C., SOLÉ D. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. Revista Paulista de Pediatria. v. 28, n. 1, p. 86 – 97, 2010.

STRACHAN D. P. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. Thorax Journal. v. 55, n. 1, p. 2 – 10, 2000.

BRANDÃO I. M. Utilização de prebióticos e probióticos em pediatria. *Scire Salutis*. v.3, n.2, p. 86 – 98, 2013.

WESTON S., HALBERT A., RICHMOND P., PRESCOTT S.L. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*. v. 90, n. 9, p. 892 – 897, 2005.

WINKLER P., GHADIMI D., SCHREZENMEIR J., KRAEHENBUHL J. P. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. *Journal of Nutrition*. v. 137, p. 756 – 772, 2007.

WOO S. I., KIM J. Y., LEE Y. J., KIM N.S, HAHN Y.S. Effect of *Lactobacillus sakei* supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. v. 104, n. 4, p. 343 – 348, 2010.

YESILOVA Y., CALKA Ö., AKDENIZ N., BERKTAS M. Effect of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis. *Annals of Dermatology*. v. 24, n. 2, p. 189 – 193, 2012.