

USO DE PROBIÓTICOS NA DERMATITE ATÓPICA

Use of probiotics in atopic dermatitis

Resumo

Introdução

A dermatite atópica (DA) é um problema que afeta um grande número de pessoas, e que traz fortes impactos a saúde e qualidade de vida destas. A busca por tratamentos alternativos a esta patologia, incluindo o uso de probióticos, tem sido tema de diversos estudos.

Objetivos

Realizar revisão sistemática sobre a utilização de probióticos e suas possíveis vantagens no tratamento de casos de dermatite atópica.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Revisão sistemática de literatura na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de 2015 a 2020, utilizando os seguintes descritores: “dermatites”, “probiotics” e “atopic”.

Resultados

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente no uso de probióticos na modulação da microbiota intestinal para o manejo da dermatite atópica, proporcionando resultados positivos na prevenção e tratamento.

Conclusões

Há fortes evidências de que o uso de probióticos apresenta importantes vantagens na prevenção e no tratamento da dermatite atópica. Apesar disto, mais estudos mostram-se necessários para que se possa solucionar questões como quais as cepas mais indicadas e qual o tempo de uso para melhores resultados.

Abstract

The aim of this study was to highlight the use of probiotics and their possible advantages in the treatment of atopic dermatitis. As a methodology, we opted for the literature review, elaborated through data collection carried out from secondary sources, through bibliographic survey. It was concluded that, in fact, there is strong evidence that the use of probiotics has important advantages both in preventing and treating cases of atopic dermatitis. In spite of this, more studies are necessary in order to resolve issues that have not yet been fully clarified, such as which strains are most suitable and how long to use them to achieve better results.

Autora/Orientador

Fernanda Ferreira Rodrigues
Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Byron José Figueiredo Brandão
Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Dermatite atópica. Probióticos.
Dermatite.

Keywords

Atopic dermatitis. Probiotics. Dermatitis.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é representada pelo complexo ecossistema microbiano do intestino, tendo papel importante no processo metabólico do organismo e na modulação do sistema imune. Nas últimas décadas, a hipótese de que a manipulação através do uso de probióticos, prebióticos e simbióticos, da colonização intestinal, tem estimulado uma série de novas e importantes pesquisas ⁽¹⁾.

O uso de probióticos é um novo avanço na medicina, uma vez que podem ser úteis na prevenção e tratamento de várias patologias gastrointestinais, constituindo uma ferramenta a ser explorada. Pode haver uma relação existente entre a dermatite atópica e o tratamento com o emprego de probióticos ⁽²⁾.

Sabe-se que a dermatite atópica é uma patologia que acomete um número grande de pessoas, trazendo fortes impactos à saúde e qualidade de vida destas. Embora se acredite que a disfunção da barreira cutânea e as anormalidades imunológicas contribuam para o seu desenvolvimento, o mecanismo patogênico ainda precisa ser elucidado. Há uma possível relação com a poluição do ar em determinados casos ^(3,4).

Nestas situações, o paciente apresenta como principais sinais clínicos um intenso prurido, pele seca, lesões eczematosas ocorrendo antes dos dois anos de idade e eczema presente. A dor também é um sinal intenso entre os acometidos. Acredita-se que a inflamação crônica da pele esteja ligada a disfunções da barreira cutânea. Estudos realizados ao longo dos últimos anos tem demonstrado que a administração de probióticos tem sido associada à regulação imunológica e mudanças na composição da microbiota intestinal, com efeitos na dermatite atópica ⁽⁵⁻⁷⁾.

O objetivo deste estudo é destacar a utilização de probióticos, e suas possíveis vantagens no tratamento de casos de dermatite atópica.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Como metodologia, optou-se pela revisão de literatura, elaborada através da coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico. A primeira etapa foi a busca por documentos primários, através da base de dados da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e que engloba os principais periódicos e bases de dados cientificamente conceituadas em todo o mundo.

Para levantamento dos artigos foram usados os seguintes descritores em inglês: Probiotics; Atopic; Dermatitis.

A estratégia de busca utilizou a combinação das palavras-chave, a saber: (probiotics) AND (atopic) AND (dermatitis).

Os critérios de inclusão dos artigos foram: 1) quanto ao conteúdo relacionado à temática; 2) quanto ao período de publicação: artigos publicados entre 2015 a 2020; 3) publicações na íntegra; e 4) publicações escritas nas línguas portuguesa e inglesa. Além disto, para a construção da discussão, também foi utilizado o banco de dados do Google Acadêmico, buscando ampliar o conteúdo abordado.

Como critérios de exclusão, foram excluídos da amostra todos os artigos que fugiram ao tema principal e objetivo deste estudo; apresentaram-se em idioma diferente do português e/ou inglês; disponibilizados em ano anterior a 2015; artigos disponibilizados apenas com seus resumos e artigos duplicados nas diferentes bases de dados.

A leitura do material inicialmente foi exploratória através de resumos dos artigos, seguida de leitura seletiva pelo conteúdo e posteriormente analítica, objetivando a identificação das informações e sintetizando através de fichamentos para fornecer um relatório parcial sobre o tema em estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através do cruzamento dos descritores e levando em conta os critérios de inclusão e exclusão, foi possível obter uma amostra final composta por 167 artigos. Por fim, destes, tendo em vista a quantidade excessiva de estudos, optou-se por trabalhar

com somente 7, cujos dados foram apresentados na forma de tabela, conforme observado na sequência.

Tabela 1 – Resultados e contribuições dos estudos selecionados.

AUTOR (ANO)	OBJETIVOS	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Tam-Lin, et al ⁽⁸⁾	Determinar a eficácia comparativa dos diferentes tipos de cepas probióticas, no tratamento da dermatite atópica pediátrica.	Busca sistemática e manual para todos os ensaios clínicos randomizados, disponíveis desde o início até 31 de janeiro de 2020. 22 estudos envolvendo 28 cepas probióticas, diferentes foram incluídos.	Em termos de segurança, a cepa com classificação mais alta é <i>Lactobacillus fermentum</i> VRI-003, enquanto a cepa com classificação mais baixa é <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG.	Determinadas preparações probióticas apresentam benefícios na redução dos sintomas alérgicos na dermatite atópica pediátrica.
Ahn, et al ⁽⁹⁾	Investigar os efeitos clínicos e imunológicos do <i>Lactobacillus pentosus</i> em crianças com dermatite atópica leve a moderada.	Crianças de 2 a 13 anos com dermatite atópica foram randomizadas para receber 1,0 × 10 ¹⁰ unidades formadoras de colônias de <i>L. pentosus</i> ou placebo, diariamente, por 12 semanas. 82 crianças foram recrutadas e 41 foram designadas para o grupo de intervenção com probióticos.	Em ambos os grupos, não houve diferenças significativas nos níveis de citocinas, diversidade microbiana ou abundância relativa da microbiota intestinal na semana 12 ^a , em comparação com os valores basais correspondentes.	Houve melhora dos sintomas nos grupos de probióticos e placebo, e não encontramos efeitos adicionais de <i>L. pentosus</i> na dermatite atópica. No entanto, as pontuações subjetivas médias dos índices SCORAD para o grupo de probióticos são significativamente melhoradas em comparação com as do grupo de placebo em dermatite atópica sensibilizado com alérgeno.
Bawany, et al ⁽¹⁰⁾	Apresentar uma visão geral dos estudos que investigam estratégias de prevenção primária para dermatite atópica e alergias alimentares.	Revisão de literatura.	As diretrizes atuais da Academia Americana de Pediatria, apoiam a ideia de que a amamentação por 3 a 4 meses pode diminuir a incidência de dermatite atópica em crianças menores de 2 anos.	Antes que conclusões definitivas possam ser feitas com relação a essas intervenções, estudos mais bem planejados, longitudinais e controlados randomizados, particularmente em populações de risco

				são necessários.
Jeong, et al ⁽¹¹⁾	Avaliar o efeito terapêutico e a segurança de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> tyndalizado (IDCC) 3201, isolado das fezes de um bebê coreano amamentado, repetidamente tratado com calor e incubado.	RHT3201 em uma dose de 1,0 × 10 ¹⁰ CPU / d ou placebo foi administrado, em crianças (de 1 a 12 anos) com DA moderada por 12 semanas. Foram analisados 33 indivíduos em cada grupo. Para a análise de segurança, um total de 100 indivíduos (50 no grupo tratado e 50 no grupo controle) foi avaliado.	Não houve diferenças significativas nos parâmetros de segurança entre os dois grupos.	Em crianças com dermatite atópica moderada, a administração oral de RHT3201 mostrou o efeito terapêutico na DA, os efeitos em parte correlacionados com o decréscimo de ECP e IL-31, e o efeito foi mais notável na análise de subgrupo.
Jiang, et al ⁽¹²⁾	Avaliar o efeito dos probióticos na prevenção e tratamento da dermatite atópica, em crianças e para compreender melhor o papel dos probióticos nas intervenções na clínica.	Revisão de literatura onde foram pesquisados, as bases de dados PubMed / MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China National Knowledge Infrastructure e Wanfang . Um total de 25 estudos foram incluídos em nossa meta-análise.	Em estudos com duração de tratamento > 6 meses, a incidência de dermatite atópica diminuiu significativamente; um efeito semelhante foi alcançado quando a duração do tratamento foi <6 meses.	As intervenções com probióticos de cepas mistas tendem a ter melhores efeitos preventivos e curativos. Os probióticos administrados apenas a bebês pareceram produzir efeitos preventivos negativos. Diferentes durações de intervenção também podem afetar os resultados clínicos.
Prakoeswa, et al ⁽¹³⁾	Avaliar Índice de Dermatite Atópica de Pontuação, os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE), interleucina (IL) -4, interferon-gama (IFN- γ), forkhead box P3 (Foxp3 +) e níveis de IL-17 em adultos com dermatite atópica leve e moderada após a suplementação de <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506.	Um ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo comparando o probiótico microencapsulado (2 × 10 ¹⁰ UFC / dia) e o placebo (leite desnatado-Avicel), foi conduzido em uma clínica ambulatorial em 30 adultos com dermatite atópica leve e moderada.	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 menores no grupo probiótico do que no grupo placebo. Os níveis de IFN- γ e Foxp3 + foram significativamente mais elevados no grupo probiótico do que no grupo placebo. No entanto, os níveis de IgE permaneceram significativamente	Concluiu-se que a administração de LP IS-10506 é eficaz no alívio dos sintomas da dermatite atópica em adultos devido aos seus efeitos imunomoduladores.

		Os pacientes foram divididos em 2 grupos com 15 pacientes cada intervenção e controle.	inalterados.	
Kim, et al (14)	Investigar os efeitos imunomoduladores de β -1,3 / 1,6-glucano extraído de levedura e / ou Lactobacillus plantarum (L. plantarum) LM1004 contra sintomas semelhantes aos da dermatite atópica.	Para o efeito, β -1,3 / 1,6-glucano e / ou L. plantarum LM1004 foram administrados por via oral a modelos animais induzidos por dermatite atópica de rato (vasodilatação induzida por histamina) e ratinho (prurido e dermatite de contato) exibindo diferentes sintomas de DE. Em seguida, investigamos os efeitos do tratamento sobre os sintomas semelhantes à dermatite atópica, a expressão gênica de fatores relacionados ao sistema imunológico e os microbiomas intestinais.	A administração oral de β -1,3 / 1,6-glucano (0,01 g / kg de peso corporal inicial) e / ou 2×10^{12} células / g de L. plantarum LM1004 (0,01 g / kg de peso corporal inicial), para modelos animais induzidos por dermatite atópica mostrou vasodilatação significativamente reduzida no modelo de rato e prurido, edema e histamina sérica nos modelos de rato.	A suplementação dietética de β -1,3 / 1,6-glucano e / ou L. plantarum LM1004 tem um grande potencial para o tratamento da dermatite atópica, e da obesidade em humanos por meio de mecanismos que podem envolver a modulação do sistema imunológico do hospedeiro e microbiota intestinal.

Fonte: Elaborado pela autora.

A dermatite atópica é um problema que afeta um grande número de pessoas, e que traz fortes impactos a saúde e qualidade de vida destas. É uma patologia que apresenta uma variada incidência e prevalência por etnia, geografia, sexo e status socioeconômico, que variam em magnitude ao longo da vida⁽¹⁵⁾.

A busca por tratamentos alternativos a esta patologia tem sido tema de diversos estudos. Há relação entre o fator nutricional e a suplementação de determinados nutrientes como fator importante para a prevenção e tratamento de alguns casos⁽¹⁶⁾.

A utilização de probióticos tem sido uma alternativa ainda em crescente estudo, já comprovada em diversos deles, com bons resultados na prática.

De fato, nos últimos anos tem havido um interesse crescente no uso de probióticos na modulação da microbiota intestinal para o manejo da dermatite atópica. Muitos estudos de pesquisa mostraram que a administração de probióticos tem proporcionado resultados positivos na prevenção e tratamento ⁽¹⁷⁾.

O uso dos probióticos especialmente na fase pediátrica demonstra ter importantes vantagens para a colonização e modulação deste sistema. Através do uso de probióticos é possível proporcionar o controle da microbiota intestinal, estabilização da microbiota intestinal após o uso de antibióticos; promoção da resistência gastrintestinal à colonização por patógenos; diminuição da população de patógenos através da produção de ácidos acético e lático, de bacteriocinas e de outros compostos antimicrobianos; promoção da digestão da lactose em indivíduos intolerantes a lactose; estimulação do sistema imune; alívio da constipação; aumento da absorção de minerais e produção de vitaminas ⁽¹⁸⁾.

Sobre o uso de probióticos no tratamento das dermatites atópicas moderadas e graves mediadas por IgE, pode haver vantagens, mas há a necessidade de mais estudos para confirmação. Há melhora dos sintomas nos grupos de probióticos e placebo, sem encontrarem eventos adversos com a administração de *L. pentosus*. Terapias probióticas, principalmente bactérias vivas, têm se mostrado eficazes no tratamento da dermatite atópica, com algumas controvérsias. Probióticos ou pós-bióticos mortos teriam efeito imunomodulador em doenças alérgicas, incluindo dermatite atópica. Também, no estudo de Ahn et al, os resultados foram bons, demonstrando na prática uma melhora dos sintomas nos grupos de probióticos e placebo, e não foram encontrados efeitos adversos com o uso destes compostos ^(9,11,19,20).

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, há fortes evidências de que o uso de probióticos apresenta importantes vantagens tanto na prevenção, quanto no tratamento de casos de dermatite atópica. Apesar disto, mais estudos mostram-se necessários para que se

possam solucionar questões ainda não totalmente esclarecidas como quais as cepas mais indicadas e qual o tempo de uso para alcançar melhores resultados.

REFERÊNCIAS

1. Villaizán Pérez V. Nutrición infantil: Presentación. Rev Pediatr Aten Primaria. [Internet]. 2011 Nov [Citado 2022 abr. 19];13(20):19-23. Disponível em: <https://pap.es/articulo/11536/nutricion-infantil-presentacion>
2. Alvarez-Calatayud G, Perez-Moreno J, Tolín M, Sánchez C. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. Nutr Hosp. [Internet]. 2013 Jun [Citado 2022 abr. 19];28(3):564-574. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112013000300003
3. Fujii M, Shimazaki Y, Nabe T. Diet-Induced Mouse Model of Atopic Dermatitis. Methods Mol Biol. [Internet]. 2021 [2022 abr. 19];2223:79-86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226588/>
4. Wang HL, Sun J, Qian ZM, Gong YQ, Zhong JB, Yang RD, et al. Association between Air Pollution and Atopic Dermatitis in Guangzhou, China: Modification by Age and Season. Br J Dermatol. [Internet]. 2021 Jun [Citado 2022 abr. 19];184(6):1068-1076. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19645>
5. Gascon MRP, Bonfim MC, Pedroso TG, Campos TR, Benute GRG, Aoki V, et al. Avaliação psicológica de crianças com dermatite atópica por meio do teste das fábulas de Duss. Estudos Interdisciplinares em Psicologia. [Internet]. 2012 Dez [Citado 2022 abr. 19];3(2):185-195. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2236-64072012000200004
6. Silverberg JI, Simpson EL, Guttman-Yassky E, Cork MJ, Bruin-Weller M, Yosipovitch G, et al. Dupilumab Significantly Modulates Pain and Discomfort in Patients With Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of 5 Randomized Clinical Trials. Dermatitis. [Internet]. 2021 Out [Citado 2022 abr. 19];1;32(1S):S81-S91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165005/>

7. Kim WK, Jang YJ, Han DH, Jeon K, Lee C, Han HS, et al. Lactobacillus paracasei KBL382 administration attenuates atopic dermatitis by modulating immune response and gut microbiota. *Gut Microbes*. [Internet]. 2020 [Citado 2022 abr. 19];12(1): 1-14. Disponível em: [https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2020.1819156#:~:text=Research%20Paper-,Lactobacillus%20paracasei%20KBL382%20administration%20attenuates%20atopic%20dermatitis,immune%20response%20and%20gut%20microbiota&text=Administration%20of%20probiotics%20has%20been,on%20atopic%20dermatitis%20\(AD\)](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2020.1819156#:~:text=Research%20Paper-,Lactobacillus%20paracasei%20KBL382%20administration%20attenuates%20atopic%20dermatitis,immune%20response%20and%20gut%20microbiota&text=Administration%20of%20probiotics%20has%20been,on%20atopic%20dermatitis%20(AD))
8. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JCBV, Yen ECS, Recto MST, Sison OT, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. [Internet]. 2021 Jan [Citado 2022 abr. 19];32(1):124-136. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524647/>
9. Ahn SH, Yoon W, Lee SY, Shin HS, Lim MY, Nam YD, et al. Effects of Lactobacillus pentosus in Children with Allergen-Sensitized Atopic Dermatitis. *J Korean Med Sci*. [Internet]. 2020 Mai [Citado 2022 abr. 19];35(18): e128. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211510/>
10. Bawany F, Beck LA, Jarvinen KM. Halting the March: Primary Prevention of Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. [Internet]. 2020 Mar [Citado 2022 abr. 19];8(3): 860-875. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147139/>
11. Jeong K, Kim M, Jeon SA, Kim YH, Lee S. A randomized trial of Lactobacillus rhamnosus IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. [Internet]. 2020 Mai [Citado 2022 abr. 19];31(7):783-792. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/341122619_A_randomized_trial_of_Lactobacillus_rhamnosus_IDCC_3201_tyndallizate_RHT3201_for_treating_atopic_dermatitis
12. Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu IX, et al. The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatr Drugs*. [Internet]. 2020 Out [Citado 2022 abr. 19];22(5): 535-549. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32748341/#:~:text=Conclusion%3A%20Our%20updated%20meta%20analysis,%E2%89%A5%201%20year%20with%20AD>

13. Prakoeswa CRS, Bonita L, Karim A, Herwanto N, Umborowati MA, Setyaningrum T, et al. Beneficial effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* [Internet]. 2020 Nov [Citado 2022 abr. 19];8;1-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33040631/>
14. Kim IS, Lee SH, Kwon YM, Adhikari B, Kim JA, Yu D. et al. Oral Administration of β -Glucan and *Lactobacillus plantarum* Alleviates Atopic Dermatitis-Like Symptoms. *J Microbiol Biotechnol.* [Internet]. 2019 Nov [Citado 2022 abr. 19];28.29(11):1693-1706. Disponível em: <http://koreascience.kr/article/JAKO201907750244277.page>
15. Lusignan S, Alexander H, Broderick C, Dennis J, MCGovern A, Feeneey C, et al. The epidemiology of eczema in children and adults in England: A population-based study using primary care data. *Clin Exp Allergy.* [Internet]. 2021 Nov [Citado 2022 abr. 19];Mar;51(3):471-482. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179341/#:~:text=Eczema%20prevalence%20was%20highest%20in,in%20people%20of%20white%20ethnicity>
16. Mansour NO, Mohamed AA, Hussein M, Eldemiry E, Daifalla A, Hassanin S, et al. The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Pharmacol Res Perspect.* [Internet]. 2020 Dez [Citado 2022 abr. 19];8(6):e00679. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609811/>
17. Huidrom S. Therapeutic Approach of Probiotic in Children with Atopic Dermatitis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* [Internet]. 2021 [Citado 2022 abr. 19];20(1):2-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899681/>
18. Badaró ACL, Gutierrez APM, Rezende ACV, Stringheta PC. Alimentos probióticos: aplicações como promotores da saúde humana – parte 1. *NUTRIR GERAIS, Revista Digital de Nutrição.* [Internet]. 2008 Dez [Citado 2022 abr. 19];2(3). Disponível em: https://www.academia.edu/10911513/ALIMENTOS_PROBI%C3%93TICOS_APLICAC%C3%87%C3%95ES_COMO_PROMOTORES_DA_SA%C3%9ADE_HUMANA_PARTE_1_PROBIOTICS_FOODS_APPLICATION_AS_THE_PROMOTERS_OF_THE_HUMAN_HEALTH_PART_1
19. Souza FS, Cocco RR, Sarni RO, Mallozi MC, Solé D. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas: revisão. *Rev Paul Pediatr.* [Internet]. 2010 Mar [Citado 2022 abr. 19];28(1):86-97. Disponível em:

http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822010000100014&script=sci_arttext&lng=pt

- 20.** Baldeón ME, Naranjo G, Granja D. Effect of infant formula with probiotics on intestinal microbiota. Arch. latinoam. Nutr. [Internet]. 2008 Mar [Citado 2022 abr. 19];58(1): 5-11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18589566/>