

Probióticos podem ser uma alternativa no tratamento da dermatite atópica em adultos?

Can probiotics be an alternative in the treatment of atopic dermatitis in adults?

Resumo

Autora/Coautora/Orientador

Introdução

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica e recidivante, com etiologia multifatorial. Nos últimos anos, a literatura tem sugerido influência da alteração da microbiota intestinal no sistema imunológico. Assim, estudos têm sido conduzidos para avaliar a eficácia do uso de probióticos em seu tratamento.

Objetivos

Elaborar uma revisão sistemática sobre o uso de probióticos no tratamento de dermatite atópica em adultos, e a sua fisiopatologia a partir da literatura publicada sobre a temática.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Foram selecionados artigos publicados em inglês e disponíveis na plataforma Medline/PubMed, publicados entre os anos de 2011 e 2021 que analisaram a eficácia do uso de probióticos em adultos com dermatite atópica. Na busca foram utilizados os termos "atopic dermatitis" e "probiotics".

Resultados

Os probióticos no tratamento de dermatite atópica, agem como imunomoduladores, estimulando linfócitos Th1 e suprimindo ação de linfócitos Th2, dessa forma diminuindo a resposta inflamatória ocasionada na doença.

Conclusões

As evidências analisadas demonstram que o uso de probióticos por adultos diagnosticados com dermatite atópica pode ser benéfica. Não foram identificados efeitos adversos. No entanto, as características da doença demandam que sejam produzidos novos estudos, especialmente em adultos.

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic and relapsing inflammatory disease with a multifactorial etiology. In recent years, the literature has suggested the influence of changes in the intestinal microbiota on the immune system. Therefore, studies have been conducted to assess the effectiveness of using probiotics in their treatment. The aim of the present study is to analyze the effectiveness of the use of probiotics in the treatment of atopic dermatitis in adults and its pathophysiology through the analysis of previously selected studies. Articles published in English and available on the Medline/PubMed platform, published between 2010 and 2019, were selected and analyzed the effectiveness of the use of probiotics in adults with atopic dermatitis. Fifty-five studies were found, seven of which were selected to compose the object of analysis of this study. The analysis demonstrated that the use of probiotics in the management of atopic dermatitis in adults may be beneficial in some cases. No adverse effects were identified. However, the characteristics of the disease demand that new studies be produced, especially in adults.

Bruna Lahiz Ravanhane

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Andréa De Castro Silva Noronha

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Stephany De Castro Aragão

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Byron José Figueiredo Brandão

Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Microbiota. Intestino. Atopia.

Keywords

Microbiota. Gut. Atopy.

Trabalho submetido: 20/05/22. Publicação aprovada: 04/07/22. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

As doenças dermatológicas têm como característica comum a capacidade de gerar desconforto que impacte de maneira significativa a qualidade de vida do indivíduo acometido. A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica de início comum na infância, porém distribuição considerável entre os adultos e de origem multifatorial, isto é, envolve fatores imunológicos, como a disfunção da IgE tipo 1 e respostas imunes, componentes relacionados a integridade da barreira da derme e fatores genéticos e ambientais ⁽¹⁻⁶⁾.

Sabe-se que as manifestações mais comuns da doença são os quadros de prurido intenso, como consequência da perda da barreira epidérmica. Para além do prurido, existem outros sinais clínicos clássicos da DA, são eles o eritema, edema, pápulas, exsudato, escoriação e liquenificação ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Entre os aspectos mais relevantes relacionados ao desenvolvimento da DA, está a predisposição ao desenvolvimento de outras doenças de cunho atópico tais como asma, rinite alérgica e sinusite crônica. Isto é, a pessoa com DA não raramente convive, além das consequências da própria doença, com o fardo trazido por outras doenças associadas ⁽¹¹⁾.

Sabe-se que entre os comprometimentos mais limitantes causados pela doença está o impacto na higiene do sono, que comprovadamente reduz sobremaneira a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Acredita-se ainda que a gravidade do comprometimento do sono esteja relacionada com a gravidade da DA, e carga de medicamentos anti-inflamatórios ingeridos ⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Como mencionado, a perda da barreira epidérmica é uma marca da DA e sabe-se que nesse processo é possível observar além da ausência dessa proteção fisiológica, a presença excessiva de células T auxiliares 2 (Th2), sobre células T auxiliares 1 (Th1), responsável por desequilibrar o sistema imune e participar da patogênese da doença por meio do aumento de IgE e ativação de interleucinas que, por sua vez, agravam o quadro clínico ^(16,17).

Os probióticos, sabidamente responsáveis pela regulação da microbiota intestinal, estão presentes em abundância no ecossistema dinâmico que existe no

intestino humano, por exemplo, e podem ser afetados por diversos hábitos de cunho alimentar e até mesmo de estilo de vida. Por sua vez, os mecanismos de manutenção do equilíbrio dessa microbiota também têm a capacidade de impactar no funcionamento das respostas imunes e está claro na literatura que tudo se interliga em se tratando de manutenção da saúde do corpo humano, sendo comum acometimentos na pele associados a infecções intestinais, por exemplo ^(18,19).

Acredita-se, em uma das hipóteses possíveis do motivo pelo qual os probióticos podem atuar como agentes protetivos na DA, que a diminuição, no início da vida, da exposição a diversidade microbiana pode acabar gerando uma deficiência na imunidade do indivíduo, predispondo-o à maior chance de ser acometido pelas doenças alérgicas comuns. Ainda, acredita-se que os probióticos atuam produzindo espécies de barreiras no epitélio capazes de impedir a instalação de patógenos, o que impacta diretamente o componente imune. Existem evidências da ação profilática de probióticos sobre crianças com o diagnóstico de DA ⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Nos últimos anos esforços têm sido aplicados para analisar a relação entre os probióticos e a DA ou seu manejo, mas os resultados permanecem incertos quanto a eficácia dessa ferramenta nesse tipo de quadro clínico devido a complexidade da relação da resposta imune e da microbiota intestinal, bem como da complexidade da relação da doença com os demais componentes que a predis põem. Nesse sentido, visando reunir o que existe na literatura acerca dos probióticos no manejo da DA, esta revisão narrativa da literatura foi produzida com o intuito de entender como se dá essa relação em indivíduos adultos.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Para análise foram reunidos nesta revisão estudos produzidos entre os anos de 2011 e 2021. A busca foi feita na plataforma Medline/PubMed em idioma inglês, com as palavras-chave “probiotics” e “atopic dermatitis” separados pelo termo "AND" e aplicado o filtro para seleção apenas de estudos randomizados durante fevereiro de 2022. Também foram lidos os artigos cujos estudos escolhidos utilizaram como base e

foram tidos pertinentes ao tema abordado. Além disso, foram excluídos artigos que não analisaram a eficácia dos probióticos em adultos ou que não utilizaram probióticos como intervenção para a dermatite atópica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 55 artigos, dos quais 48 foram excluídos após leitura dos respectivos títulos, resumos e texto completo, por não se encaixarem aos critérios previamente estabelecidos. Durante a seleção dos estudos que compuseram esta revisão foram excluídos todos os artigos que não envolviam o uso de probióticos no manejo da DA em adultos, tendo sido selecionados 7 estudos clínicos randomizados que apresentaram os resultados obtidos a partir dessa intervenção e que serão a seguir analisados. As demais referências utilizadas nesta revisão foram obtidas a partir da leitura dos estudos inicialmente selecionados.

O estudo produzido por Drago et al, desenvolveram sob os moldes de um ensaio randomizado duplo-cego, a avaliação da eficácia clínica da ingestão de *Lactobacillus salivarius* LS01 no tratamento de pacientes adultos com DA. Foi analisado um grupo de 38 indivíduos tratados com probióticos ou placebo durante um período de 16 semanas. A avaliação foi feita através do Escore de Atividade da DA (SCORAD), melhoria do índice de qualidade de vida dermatológica, produção de citocinas e as modificações ocorridas na flora microbiana fecal. Os pacientes tratados com probióticos apresentaram resultados significativos de melhora, demonstrados pela redução das pontuações nas escalas usadas para avaliação, redução das citocinas Th1 e Th2 e diminuição relevante de estafilococos nas fezes. O uso do probiótico foi bem tolerado, sem nenhum efeito adverso registrado ⁽²⁵⁾.

Ainda, Drago et al, realizaram novo estudo randomizado duplo-cego com 38 pacientes com idades entre 18 e 46 anos com DA moderada a grave. Os indivíduos foram randomizados em dois grupos de igual número, um recebendo tratamento ativo com *Lactobacillus salivarius* LS01 e outro recebendo placebo. Os indivíduos com DA apresentaram redução na pontuação SCORAD em relação ao grupo placebo, sendo

possível concluir que o *Lactobacillus salivarius* LS01 modifica positivamente o estado clínico e imunológico em adultos com DA, promovendo reequilíbrio da microbiota intestinal ⁽²⁶⁾.

Nesse mesmo sentido, Lemoli et al, analisaram a eficácia da ingestão de uma combinação de 2 probióticos, *Lactobacillus salivarius* LS01 e *Bifidobacterium breve* BR03, através de um estudo randomizado duplo-cego com grupo controle. Foram selecionados 48 indivíduos tratados com a combinação de probióticos ou com placebo durante um período de 12 semanas. Os resultados sugerem que a combinação de probióticos é capaz de induzir efeitos benéficos para alterações clínicas e imunológicas na DA em adultos, podendo ser uma terapia coadjuvante para o tratamento dessas em adultos ⁽¹¹⁾.

Já estudo prospectivo conduzido por Drago et al, analisaram a eficácia de uma preparação concentrada de *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus thermophilus* ST10 e Goma Tara no tratamento da DA em adultos. Foram selecionados 25 indivíduos, divididos em dois grupos, um submetido a tratamento ativo e outro placebo. Foi observada uma melhora significativa no SCORAD após um mês de tratamento e os dados obtidos demonstram que a combinação de Goma Tara e *Streptococcus thermophilus* ST10 melhoraram a eficácia do *Lactobacillus salivarius*, tendo sido notada grande diferença no tempo necessário para o início dos efeitos positivos no tratamento da DA em adultos ⁽²⁷⁾.

Por sua vez, Matsumoto et al, examinou os efeitos do probiótico *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* LKM512 em adultos com DA. Foram então selecionados 44 participantes para receber o probiótico ou placebo. Foi analisada a microbiota e outros marcadores de cada participante, sendo possível concluir que o uso do probiótico *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* LKM512 exerceu efeitos antipruriginosos e pode ser um aliado a redução do prurido causado pela DA em adultos ⁽²⁸⁾.

Em estudo realizado por Fang et al, 109 participantes foram selecionados para que fossem avaliados os impactos dos probióticos em indivíduos diagnosticados com DA. Os participantes foram divididos em 4 grupos, quais sejam: placebo, grupo

oligossacarídeos, grupo *Bifidobacterium Bifidum* e grupo *Lactobacillus plantarum*. Os resultados foram avaliados a partir de índices sorológicos, pelo Escore de Atividade da DA e pela análise da região V3-V4 do gene de RNA ribossômico 16S para avaliar as alterações na microbiota intestinal. Os resultados demonstraram que o grupo que utilizou *Lactobacillus plantarum* diminuiu significativamente o índice SCORAD e teve aumento nos níveis séricos de IL-10. Além disso, também notou-se nesse grupo melhor regulação dos genes funcionais da microbiota intestinal e na biossíntese de hormônios esteróides. Assim, foi possível concluir que o *Lactobacillus plantarum* regulou as respostas imunes em pacientes com DA ⁽²⁹⁾.

Já Michelotti et al, analisou a eficácia de um suplemento alimentar contendo cepas selecionadas de probióticos para avaliar a melhora dos sintomas e condições da pele em voluntários adultos diagnosticados com DA. Para isso, foram selecionados 80 indivíduos com DA grave, que apresentaram ressecamento da pele, descamação, eritema e coceira. Os participantes receberam por 56 dias placebo ou uma mistura dos seguintes lactobacilos: *L. plantarum* PBS067, *L. reuteri* PBS072 e *L. rhamnosus* LRH020. Foram realizadas 4 avaliações dermatológicas, a primeira no começo do estudo e a última um mês após a última dose das respectivas substâncias. O resultado demonstrou que o suplemento probiótico foi capaz de melhorar o aspecto da pele, sua hidratação e foram identificados melhoras no índice SCORAD. Além disso, marcadores inflamatórios associados à DA também demonstraram melhor resultado. Assim, é seguro concluir que cepas probióticas resultaram em uma melhora nos sintomas da DA em adultos. Ainda assim, é importante concluir que as evidências do uso dos probióticos entre adultos com DA são escassas e dificultam o estabelecimento de consensos sobre o tema ⁽³⁰⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as análises feitas, pôde-se observar a crescente expectativa e produção de evidências que apontam para o suporte ao uso dos probióticos como protetivos e benéficos no manejo da DA no adulto. Atualmente, sabe-se da atuação

dos probióticos na redução dos sintomas relacionados à DA, tal como a qualidade da pele do paciente. No entanto, é importante destacar a necessidade de novos esforços para avaliar a segurança e eficácia dessa abordagem de intervenção nos diferentes graus da doença e também em diferentes faixas etárias, uma vez que por se tratar de doença multifatorial pode-se sofrer a influência de inúmeros aspectos. De acordo com as evidências analisadas o uso dos probióticos nesse contexto mostrou-se benéfico e sem associação a ocorrência de efeitos adversos. Acredita-se que a produção de novas evidências pode subsidiar com mais segurança a atuação dos profissionais da dermatologia na prescrição e escolha das intervenções com o objetivo de manejar a DA.

REFERÊNCIAS

1. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. [Internet]. 2021 Jul [Citado 2022 Mar. 3]. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.720393/full>
2. Mottin VHM, Suyenaga ES. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *International journal of dermatology*. [Internet]. 2018 Abr [Citado 2022 Mar. 3];57(12):1425–32. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.13972>
3. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. [Internet]. 2006 Jun [Citado 2022 Mar. 3];118(1):209–13. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(06\)00936-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(06)00936-5/fulltext)
4. Leung DYM, Nicklas RA, Li JT, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Boguniewicz M, et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. [Internet]. 2004 Set [Citado 2022 Mar. 3];93(3 Suppl 2). Disponível em: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)61385-3/pdf](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)61385-3/pdf)
5. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. Vol. 1027, *Advances in experimental medicine and biology*. [Internet]. 2017 Out [Citado 2022 Mar. 3];21–37. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-64804-0_3
6. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. [Internet]. 2017 Jul [Citado 2022 Mar. 3]; 1;35(4):354–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X17300512?via%3Di%3Dhub>
7. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. Vol. 17, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams and Wilkins. [Internet]. 2017 Jun [Citado 2022 Mar. 3];309–15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515628/>

8. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Internet]. 2003 Dez [Citado 2022 Mar. 3];112(SUPPL. 6). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674903023704>

9. Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatrics in review*. [Internet]. 2018 Abr [Citado 2022 Mar. 3];39(4):180–93. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/39/4/180/35153/Atopic-Dermatitis?redirectedFrom=fulltext>

10. Samochocki Z, Dejewski J. A comparison of criteria for diagnosis of atopic dermatitis in children. *World Journal of Pediatrics*. [Internet]. 2012 Nov [Citado 2022 Mar. 3];8(4):355–8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-012-0381-1>

11. Lemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, Borgonovo L, Toscano M, Rizzardini G, et al. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. [Internet]. 2012 Out [Citado 2022 Mar. 3];46 Suppl(SUPPL. 1). Disponível em: https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2012/10001/Probiotics_Reduce_Gut_Microbial_Translocation_and.9.aspx

12. Bender BG, Leung DYM. Sleep disorders in patients with asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. [Internet]. 2005 Dez [Citado 2022 Mar. 3];116(6):1200–1. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749\(05\)02130-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749(05)02130-5)

13. Kelsay K. Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. Vol. 118, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Internet]. 2006 Jun [Citado 2022 Mar. 3];198–201. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(06\)00931-6/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(06)00931-6/fulltext)

14. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the “brain-skin connection.” *Trends in immunology*. [Internet]. 2006 Jan [Citado 2022 Mar. 3];27(1):32–9. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(05\)00264-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471-490605002644%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(05)00264-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471-490605002644%3Fshowall%3Dtrue)

15. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. [Internet]. 2005 Ago [Citado 2022 Mar. 3];159(8):745–50. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/486092>

16. Iemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, Borgonovo L, Toscano M, Rizzardini, et al. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J Clinical Gastroenterology*. [Internet]. 2012 Out [Citado 2022 Mar. 3];46:33–40. Disponível em: https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2012/10001/Probiotics_Reduce_Gut_Microbial_Translocation_and.9.aspx

17. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, Ait-Khaled N, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *The Journal of allergy and clinical immunology*. [Internet]. 2009 Dez [Citado 2022 Mar. 3];124(6). Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(09\)01535-8/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(09)01535-8/fulltext)

18. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. [Internet]. 2016 Ago [Citado 2022 Mar. 3];38(11):1167–76. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bies.201600008>

19. Saarialho-Kere U. The gut-skin axis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. [Internet]. 2004 Jun [Citado 2022 Mar. 3];39 Suppl 3. Disponível em: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2004/06003/The_Gut_Skin_Axis.9.aspx

20. Sbihi H, Boutin RCT, Cutler C, Suen M, Finlay BB, Turvey SE. Thinking bigger: How early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Internet]. 2019 Nov [Citado 2022 Mar. 3];74(11):2103–15. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13812>

21. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *The Journal of allergy and clinical immunology*. [Internet]. 2006 Jun [Citado 2022 Mar. 3];118(1):3. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(06\)00935-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(06)00935-3/fulltext)

22. Mizock BA. Probiotics. *Disease-a-month: DM*. [Internet]. 2015 Jul [Citado 2022 Mar. 3];61(7):259–90. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011502915000607?via%3Dihub>

23. Servin AL, Coconnier M-H. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. [Internet]. 2003 Out [Citado 2022 Mar. 3];17(5):741–54. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691803000520?via%3Dihub>

24. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et al. Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int*. [Internet]. 2017 Abr [Citado 2022 Mar. 3];66(2):230-247. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893016301721?via%3Dihub>

25. Drago L, Iemoli E, Rodighiero V, Nicola L, De Vecchi E, Piconi S. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *International journal of immunopathology and pharmacology*. [Internet]. 2011 Out [Citado 2022 Mar. 3];24(4):1037–48. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463201102400421?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

26. Drago L, Toscano M, De Vecchi E, Piconi S, Iemoli E. Changing of fecal flora and clinical effect of *L. salivarius* LS01 in adults with atopic dermatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. [Internet]. 2012 Out [Citado 2022 Mar. 3];46 Suppl(SUPPL. 1). Disponível em: https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2012/10001/Changing_of_Fecal_Flora_and_Clinical_Effect_of_L_.13.aspx

27. Drago L, De Vecchi E, Toscano M, Vassena C, Altomare G, Pigatto P. Treatment of atopic dermatitis eczema with a high concentration of *Lactobacillus salivarius* LS01 associated with an innovative gelling complex: a pilot study on adults. *Journal of clinical gastroenterology*. [Internet]. 2014 Dez [Citado 2022 Mar. 3];48 Suppl 1:S47–51. Disponível em: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2014/11001/Treatment_of_Atopic_Dermatitis_Eczema_With_a_High.15.aspx

28. Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J, Hosoya R, Inoue N, Itami S, et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. [Internet]. 2014 Mai [Citado 2022 Mar. 3];113(2):209-216.e7. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081-1206\(14\)00300-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081-1206(14)00300-7)

- 29.** Fang Z, Lu W, Zhao J, Zhang H, Qian L, Wang Q, et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *European journal of nutrition*. [Internet]. 2020 Ago [Citado 2022 Mar. 3];59(5):2119–30. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-019-02061-x>
- 30.** Michelotti A, Cestone E, De Ponti I, Giardina S, Pisati M, Spartà E, et al. Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European journal of dermatology : EJD*. [Internet]. 2021 Mar [Citado 2022 Mar. 3];31(2):225–32. Disponível em: https://www.jle.com/fr/revues/ejd/e-docs/efficacy_of_a_probiotic_supplement_in_patients_with_atopic_dermatitis_a_randomized_double_blind_placebo_controlled_clinical_trial_319898/article.phtml