

Uso de probióticos em crianças e adolescentes com dermatite atópica: o que há de mais recente e atualizações

Use of Probiotics in Children and Adolescents with Atopic Dermatitis: Latest and Updates

Resumo

Introdução

A dermatite atópica é uma doença de caráter inflamatório que atinge ambos os sexos e todas as faixas etárias, apesar de ser mais prevalente em crianças. O uso dos probióticos tem sido objeto de estudo no controle da dermatite atópica em crianças.

Objetivos

Investigar o efeito do uso de probióticos como ferramenta de tratamento da dermatite atópica em crianças.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Revisão narrativa da literatura feita de acordo com os achados da base de dados Medline, considerando o intervalo de tempo entre 2019 e 2021. Foram selecionados apenas artigos disponíveis em inglês. As palavras-chave utilizadas foram: "probiotics"; "atopic dermatitis" e "children".

Resultados

De acordo com os achados, os probióticos atuam suprimindo a ação de linfócitos Th2 com base no estímulo dos linfócitos th1, o que, por consequência diminui a resposta inflamatória característica dessa doença. Ainda, agindo como imunomoduladores os probióticos podem auxiliar no reforço da barreira dérmica.

Conclusões

A maior parte dos estudos encontrados aponta o uso dos probióticos como intervenção para a dermatite atópica, como benéfico, no entanto, devido à ampla gama de opções, um consenso sobre o tema ainda não foi estabelecido.

Abstract

Atopic dermatitis is an inflammatory disease that affects both sexes and all age groups, despite being more prevalent in children. The use of probiotics has been studied in the control of atopic dermatitis in children. To investigate the effect of using probiotics as a tool for the treatment of atopic dermatitis in children. Narrative review of the literature performed according to the findings of the Medline database, considering the time interval between. Only articles available in English were selected. The keywords used were: "probiotics"; "atopic dermatitis" and "children". According to the findings, probiotics act by suppressing the action of Th2 lymphocytes based on the stimulation of th1 lymphocytes, which, consequently, reduces the inflammatory response characteristic of this disease. Also, acting as immunomodulators, probiotics can help to reinforce the dermal barrier. Most of the studies found point to the use of probiotics as an intervention for atopic dermatitis as beneficial, however, due to the wide range of options, a consensus on the theme does not yet exist.

Autora/Orientador

Samara de Oliveira

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Rafael Franco da Silveira Marques

Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Probióticos. Dermatite Atópica. Crianças.

Keywords

Probiotics. Atopic Dermatitis. Children.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença dermatológica de caráter inflamatório que costuma ter início na infância. Bem como outras doenças desse tipo, a DA impacta de maneira significativa a qualidade de vida das crianças que precisam conviver com a fisiopatologia da doença devido ao seu caráter crônico. Sabe-se que as manifestações mais comuns da doença são os quadros de prurido intenso, os quais acredita-se hoje serem causados por conta da disfunção imunológica e pelo consequente aumento da produção e liberação de quimiocinas às células da pele ⁽¹⁾.

Sabe-se ainda que atualmente o processo de desenvolvimento da doença envolve a interação de fatores externos e ambientais, além do componente genético para predisposição de desenvolvimento da doença e da importante interação imunológica anômala. Outros fatores que podem influenciar a ocorrência da DA também merecem atenção, como desregulações imunológicas, composição lipídica alterada, desequilíbrio microbiano e disfunção da barreira cutânea ⁽²⁻⁵⁾.

Com relação ao último componente, a literatura aponta que a disfunção da imunoglobulina E tipo 1, 3 e 4 estão intrinsecamente relacionadas com a fisiopatologia da DA, assim como a funcionalidade da barreira presente na derme da criança. Atualmente está claro que a barreira física exercida pela derme é crucial na prevenção de acometimentos do tecido e as alterações promovidas pela dermatite atópica à queratina presente no tecido, à filagrina transglutaminase e às demais proteínas intracelulares desempenham um papel ímpar na fisiopatologia da dermatite atópica, justamente por facilitarem a infiltração de alérgenos na pele por meio da disfunção da barreira endotelial ⁽⁶⁻⁹⁾.

Desde a década de 1970, estima-se que a DA tenha aumentado em até 3 vezes nos países industrializados, e que até 20% das crianças e 3% dos adultos sejam acometidos por essa condição em todo o mundo. Para se ter ideia, estima-se que nos Estados Unidos, aproximadamente 10,7% das crianças e 7,2% dos adultos sejam acometidos pela DA. Como se vê, a DA é mais prevalente em crianças, manifestando-se principalmente nos primeiros 5 anos de vida, mas pode ocorrer em todas as idades.

Os sintomas tendem a desaparecer quando o indivíduo alcança a idade adulta, mas entre 10 e 30% dos casos a doença pode persistir por tempo indeterminado ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

A prevalência da DA, alinhada ao fato de ser uma condição que pode se manifestar por um longo período da vida do paciente, fazem com que não seja incomum que a DA afete a qualidade de vida geral desses indivíduos, com impactos comprovados nos aspectos social, acadêmico e ocupacional. No mais, a DA ainda afeta a família do paciente, isso porque além do estresse gerado, essa condição está diretamente relacionada a custos diretos como consultas, medicamentos e hospitalizações, e indiretos como faltas no trabalho, escola e outras atividades de vida diárias ⁽¹⁵⁻²²⁾.

Para contornar os efeitos da DA, uma série de medidas podem ser adotadas, como por exemplo: evitar agravantes ambientais, como cloro, areia e grama; usar roupas largas, preferencialmente de algodão; lavagem de roupas sem sabão; tomar banhos curtos, preferencialmente com água morna ⁽²³⁾.

Além disso, outras abordagens também podem ser efetivas, especialmente para restaurar a função de barreira da pele e controlar inflamações, algumas medidas têm sido adotadas. Nesse sentido, é comum o uso de anti-inflamatórios tópicos e imunossupressores. No entanto, essas abordagens apresentam limitações que têm sido enfrentadas pela medicina. Dentre essas novas abordagens, estão o uso de hidratantes e probióticos no manejo da doença ⁽²⁾.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Neste estudo, foram selecionados artigos publicados em inglês e disponíveis para leitura na íntegra que estudaram sobre a aplicação, os efeitos e a indicação do uso de probióticos no manejo da dermatite atópica em crianças e/ou adolescentes com base em uma pesquisa feita em junho de 2022. Ainda, com o objetivo de se ater às informações pertinentes e atuais a respeito do tema, a restrição temporal aplicada compreendeu estudos publicados entre os anos de 2019 e 2021.

A base de dados utilizada foi a Medline e os termos-chave escolhidos foram “probiotics”, “atopic dermatitis” e “children” separados pelo operador booleano

"AND". Por fim, um determinante no número e no tipo de estudos obtidos a partir desta pesquisa foi o filtro de seleção para estudos randomizados. Ademais, referências dos artigos escolhidos que se mostrarem pertinentes para o tema também foram lidas na íntegra de modo a incorporar o escopo de estudos utilizados, atingindo a seleção do maior número de artigos possíveis. Como critério de exclusão adotou-se a população que não infantil ou o uso de outros fármacos no manejo da dermatite atópica, muito embora esses achados tenham sido raros devido aos termos de pesquisa específicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através dos critérios metodológicos estabelecidos, foram encontrados 7 artigos, tendo sido 2 deles excluídos por não utilizarem probióticos como abordagem no tratamento da dermatite atópica em crianças e/ou adolescentes. Todos os artigos selecionados foram publicados a partir de 2019 e serão individualmente analisados no decorrer deste estudo.

Um grupo de 82 crianças e adolescentes diagnosticados com DA, com idades entre 2 e 13 anos, foi randomizado para receber *Lactobacillus Pentosus* ou placebo por um período de 12 semanas. O estudo avaliou a gravidade clínica da DA, a perda de água transepidermica, contagem de eosinófilos no sangue, IgE, níveis de citocina e a composição da microbiota intestinal ⁽²⁴⁾.

No início do estudo o índice de dermatite atópica (SCORAD) era de 30,4 para o grupo probiótico e 34,3 para o grupo placebo. Esses números reduziram para 23,6 e 23,1, respectivamente e não foram observadas alterações significativas nos demais parâmetros analisados. A conclusão a que este estudo chegou foi a de que ambos os grupos mostraram melhora dos sintomas, sem efeitos adicionais pelo uso do *Lactobacillus Pentosus* em crianças e adolescentes com dermatite atópica ⁽²⁴⁾.

Nesse mesmo sentido, outro estudo analisou os efeitos de três diferentes probióticos em 151 crianças com dermatite atópica. Diferentemente do já descrito, esse estudo se restringiu a crianças menores de 2 anos de idade com dermatite atópica e alergia a leite de vaca. Para isso, foram utilizados os seguintes probióticos: *Lactobacillus rhamnosus* ŁOCK 0900, *Lactobacillus rhamnosus* ŁOCK 0908 e

Lactobacillus casei LOCK 0918. A abordagem consistiu em uma dose probiótica ou placebo, acompanhada de uma dieta com restrição a proteína do leite de vaca por três meses, com acompanhamento por outros nove meses.

Após os três meses de intervenção, os grupos probiótico e placebo reduziram significativamente o SCORAD, o que se manteve pelos nove meses subsequentes ao fim da intervenção. Apesar de o grupo placebo ter apresentado bons resultados, a porcentagem de crianças que apresentaram melhora foi maior nos grupos probióticos. No entanto, em pacientes sensibilizados a alérgenos, o efeito positivo não se manteve durante os nove meses de acompanhamento. Assim sendo, concluiu-se que mais estudos são necessários para avaliar o efeito da suplementação de probióticos no tratamento da dermatite atópica e outras condições alérgicas ⁽²⁵⁾.

Os probióticos podem ser consumidos de diversas formas, uma delas é a farinha. Nesse sentido, esse estudo avaliou o efeito de uma farinha obtida a partir do Lactobacillus paracasei CBA L74, no manejo da dermatite atópica moderada a grave em um grupo de 58 bebês de 6 a 36 meses de idade. A intervenção consistiu no consumo da farinha ou placebo uma vez ao dia por 12 semanas. Foi avaliada a pontuação SCORAD e a composição da microbiota.

Apesar de o grupo intervenção ter diminuído sua pontuação SCORAD em -2,1 pontos, tal resultado ficou distante de atingir o mínimo estabelecido pelo estudo de 8,7 pontos. Também não foram observadas diferenças significativas para os níveis de citocinas entre os grupos e nem na composição da microbiota intestinal. A partir disso, foi possível concluir que o Lactobacillus paracasei CBA L74 não foi considerado eficaz para reduzir a gravidade da dermatite atópica ⁽²⁶⁾.

Recentemente um estudo randomizado, duplo-cego com grupo controle avaliou a eficácia de células vivas e mortas de Lactobacillus Sakei ProBio 65, em um grupo de 90 crianças e adolescentes com dermatite atópica. As idades dos participantes variaram entre 3 e 18 anos e os participantes foram divididos em três grupos com abordagens distintas, grupo intervenção com células vivas, grupo intervenção com células mortas e grupo controle.

Assim como nos outros estudos, a eficácia foi avaliada pela pontuação SCORAD, além da avaliação dos investigadores, marcadores inflamatórios séricos, como IgE e proteína catiônica eosinofílica e alterações na condição da pele. Tal avaliação ocorreu no começo do estudo, na semana 6 e na semana 12, quando o estudo foi encerrado. Os resultados deste estudo demonstraram que tanto as células vivas como as células mortas de *Lactobacillus Sakei ProBio 65*, foram capazes de diminuir a pontuação SCORAD e aumentar o teor de sebo da pele, o que sugere que seu uso pode melhorar as barreiras da pele, aliviando os sintomas da DA ⁽²⁷⁾.

Já outro estudo randomizado duplo-cego, avaliou a eficácia do *Lactobacillus rhamnosus IDCC 3201* em uma população de 100 crianças com idades entre 1 e 12 anos com dermatite atópica moderada. O grupo intervenção apresentou resultados significativamente mais expressivos do que o grupo controle, com redução nos níveis de proteína catiônica eosinofílica e interleucina. O tratamento ainda demonstrou ser seguro, sem relato de efeitos colaterais graves relatados em nenhum dos grupos. Assim, é possível concluir que o uso oral de *Lactobacillus rhamnosus IDCC 3201* pode ser uma alternativa eficaz para o tratamento da dermatite atópica moderada em crianças ⁽²⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos permitiram uma análise robusta e capaz de concluir que, com base nos achados existentes, os probióticos são bem-vindos no tratamento da dermatite atópica de crianças, apresentando resultados positivos no controle da fisiopatologia da doença sem causar efeitos colaterais importantes. É importante mencionar que devido à ampla gama de probióticos, um consenso sobre o tema ainda não existe, portanto, são necessários novos estudos que utilizem como intervenção para a DA os probióticos, de modo a definir quais os melhores meios de utilizá-lo, tanto no que diz respeito à forma de ingestão, como no que diz respeito à dose e ao tempo de tratamento, mesmo que a grande maioria dos estudos aponte para a segurança e eficiência de seu uso.

Acredita-se que, devido a grande gama de possibilidades de tratamento e também pela cultura voltada ao uso de fármacos das mais variadas classes, o estudo utilizando probióticos como protagonistas de tratamento ainda enfrentam entraves que impossibilitam sua ampla difusão. Mesmo assim, dado o número expressivo de evidências positivas advindas de seu uso no tratamento da dermatite atópica de crianças este estudo conclui que os probióticos podem ser uma opção de tratamento nesses casos e oferecem resultados positivos no controle da doença sem oferecer grandes riscos de exposição a efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. Meng J, Moriyama M, Feld M, Buddenkotte J, Buhl T, Szöllösi A, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet]. 2018 Mai [Citado 2022 nov.4];141(5):1677-1689.e8. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)30214-8/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)30214-8/fulltext)
2. 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 Out [Citado 2022 nov.4];31(7):783-792. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.13269>
3. 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. *Front Immunol*. [Internet]. 2021 Jul [Citado 2022 nov.4];12:720393. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8317022/>
4. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. [Internet]. 2017 [Citado 2022 nov.4];1027:21-37. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-64804-0_3
5. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* .[Internet]. 2017 Jul-Ago [Citado 2022 nov.4];35(4):354-359. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X17300512?via%3Dihub>

6. Boguniewicz M. Biologic Therapy for Atopic Dermatitis: Moving Beyond the Practice Parameter and Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* [Internet]. 2017 Nov-Dez [Citado 2022 nov.4];5(6):1477-1487. Disponível em: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(17\)30715-8/fulltext](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(17)30715-8/fulltext)
7. Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* [Internet]. 2018 Jan [Citado 2022 nov.4];120(1):34-41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8715858/>
8. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, Su JC, Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* [Internet]. 2018 Fev [Citado 2022 nov. 4];120(2):145-151. Disponível em: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(17\)31350-9/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(17)31350-9/fulltext)
9. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* [Internet]. 2016 Ago [Citado 2022 nov. 4];138(2):350-358.e1. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)30498-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)30498-5/fulltext)
10. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab.* [Internet]. 2015 Abr [Citado 2022 nov.4];66(Suppl. 1):8-16. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/370220>
11. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* [Internet]. 2014 Fev [Citado 2022 nov. 4];70(2):338-351. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410183/>
12. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* [Internet]. 2011 Jan [Citado 2022 nov.4];131(1):67-73. Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)35013-2/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)35013-2/fulltext)
13. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: A US population-based

study. *J Invest Dermatol.* [internet]. 2015 Jan [Citado 2022 nov.4];135(1):56-66. Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)37046-9/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)37046-9/fulltext)

14. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg.* [Internet]. 2012 Set [Citado 2022 nov. 4];31(3 Suppl). Disponível em: <https://www.scmsjournal.com/article/abstract/understanding-and-managing-atopic-dermatitis-in-adult-patients/>
15. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of Atopic Dermatitis on Young American Children and Their Families. *Pediatrics.* [Internet]. 2004 Set [Citado 2022 nov.4];114(3):607-611. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/114/3/607/67115/Effects-of-Atopic-Dermatitis-on-Young-American?redirectedFrom=fulltext>
16. Misery L, Finlay AY, Martin N, Boussetta S, Nguyen C, Myon E, et al. Atopic Dermatitis: Impact on the Quality of Life of Patients and Their Partners. *Dermatology.* [Internet]. 2007 [Citado 2022 nov.4];215(2):123-129. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/104263>
17. Kemp AS. Cost of Illness of Atopic Dermatitis in Children. *PharmacoEconomics.* [Internet]. 2003 [Citado 2022 nov.4];21:2.2012;21(2):105-113. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200321020-00003>
18. Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* [Internet]. 2008 Jan-Fev [Citado 2022 nov. 4];25(1):1-6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x>
19. Arnold RJ, Donnelly A, Altieri L, Wong KS, Sung J. Assessment of outcomes and parental effect on Quality-of-Life endpoints in the management of atopic dermatitis. *Managed Care Interface.* [Internet]. 2007 Fev [Citado 2022 nov.4];20(2):18-23. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/17405577>
20. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The Burden of Atopic Dermatitis: Impact on the Patient, Family, and Society. *Pediatr Dermatol.* [Internet]. 2005 Mai-Jun [Citado 2022 nov.4];22(3):192-199. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-1470.2005.22303.x>

21. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract.* [Internet]. 2006 Ago [Citado 2022 nov.4];60(8):984-992. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x>
22. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol.* [Internet]. 2008 [Citado 2022 nov.4];88(3):234-239. Disponível em: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-0432>
23. Strathie Page S, Weston S, Loh R. Atopic dermatitis in children. *Aust Fam Physician.* [Internet]. 2016 Mai [Citado 2022 nov.4];45(5):293-296. Disponível em: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/may/atopic-dermatitis-in-children/>
24. 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 nov.4];35(18). Disponível em: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e128>
25. Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, Surowska B, Zegadło-Mylik MA, Konopka E, et al. The Effectiveness of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Nutrients.* [internet]. 2021 Abr [Citado 2022 nov. 4];13(4):1169. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8066586/>
26. D'Auria E, Panelli S, Lunardon L, Pajoro M, Paradiso L, Beretta S, et al. Rice flour fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 in the treatment of atopic dermatitis in infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacol Res.* [Internet]. 2021 Jan [Citado 2022 nov.4];163:105284. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820315929?via%3Dihub>
27. Rather IA, Kim BC, Lew LC, Cha SK, Lee JH, Nam GJ, et al. Oral Administration of Live and Dead Cells of *Lactobacillus sakei* proBio65 Alleviated Atopic Dermatitis in Children and Adolescents: a Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* [Internet]. 2021 [Citado 2022 nov.4];13(2):315-326. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-020-09654-7>