

Há lugar para o uso de probióticos na prevenção e no tratamento da dermatite atópica pediátrica?

Can probiotics play a role in the prevention and treatment of pediatric atopic dermatiti

Myrian Ferrara Lara¹, Mayara Ribeiro da Costa¹, Romero Vitor Silva Júnior¹, Paola Assunção Mendes¹, Patrícia Lima Moreira¹, Paula Castro Américo de Freitas¹, Victor Buratto dos Santos Queiroz¹, Vera Lúcia Angelo Andrade², Liubiana Arantes de Araújo³

DOI: 10.5935/2238-3182.20150097

RESUMO

¹ Acadêmico(a) do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Alfenas – Unifemas. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica. Doutora em Patologia. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Unifemas. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médica. Doutora em Neuropediatria. Professora Adjunta da Universidade Federal de Ouro Preto e da Faculdade de Medicina da Unifemas. Belo Horizonte, MG – Brasil.

A dermatite atópica (DA) é a doença dermatológica crônica mais frequente na infância e traz impacto negativo na qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Os probióticos surgem como uma nova opção terapêutica, pela sua capacidade de modulação da reposta imunológica do hospedeiro, produzindo benefícios à saúde. Realizou-se uma busca nas plataformas de dados científicos PubMed, SciELO e Cochrane, apurando estudos nos idiomas português, inglês e espanhol. Baseado nos bancos de descritores DeCS e MeSH foram utilizadas as seguintes palavras/expressões: *probiotics*, *probiotics and atopic dermatitis*, *atopic dermatitis and child* e suas correspondentes nas demais línguas, sendo selecionados estudos entre 1993 e 2014. Considerando o papel dos probióticos na prevenção da DA, foram encontrados sete ensaios clínicos randomizados, sendo que quatro destes apresentaram desfecho positivo e os demais foram inconclusivos. Avaliando-se as possibilidades terapêuticas dos probióticos, cinco dos sete estudos analisados evidenciaram que a imunomodulação exercida pelas cepas probióticas tem melhor resposta à DA, além de menos efeito colateral que o obtido com o uso de corticoides e imunossuppressores sistêmicos. O uso de probióticos na prevenção e no tratamento da DA mostrou-se seguro e eficaz, com descrição de efeitos colaterais em apenas um estudo. É possível que a suplementação com probióticos alcance seu lugar no manejo clínico da DA, podendo ser uma alternativa mais interessante e menos onerosa se comparada à terapia conservadora utilizada atualmente.

Palavras-chave: Dermatite Atópica; Dermatite Atópica/prevenção & Controle; Dermatite Atópica/terapia; Probióticos; Criança; Terapêutica; Pediatria.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic skin disease in childhood and it causes negative effect on patients' and their families' quality of life. The probiotics arise as a new therapeutic option for their ability to modulate the host's immune response and produce benefits on their health. The authors searched on the scientific databases PubMed, SciELO and Cochrane, assessing studies in Portuguese, English and Spanish. Based on the descriptive databases of MeSH and DeCS, the following words/ phrases were used: probiotics, probiotics and atopic dermatitis, atopic dermatitis and child and their correspondents in other languages, studies were selected between 1993 and 2014. Considering the role of probiotics in the prevention of AD, seven randomized controlled trials were found, four of those had a positive outcome and the others were inconclusive. Evaluating probiotics' therapeutic potential, five of the seven analyzed studies showed that the immunomodulation exerted by probiotic strains has a better answer for AD, as well as minor side effects than those obtained with the use of systemic corticosteroids

Instituição:
Faculdade de Medicina da Unifemas
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Romero Vitor Silva Júnior
E-mail: romerovitor@yahoo.com.br

and immunosuppressants. The use of probiotics in the prevention and treatment of AD proved to be safe and effective, being that side effects have been reported in only one study. It is possible that supplementation with probiotics can play a role in the clinical management of AD, being a more interesting and less expensive alternative compared to conservative therapy currently used.

Key words: Dermatitis, Atopic; Dermatitis, Atopic/prevention & control; Dermatitis, Atopic/therapy; Probiotics; Child; Therapeutics; Pediatrics.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória crônica da pele¹, de caráter recidivante, que resulta em distúrbio na função da barreira epidérmica.^{2,4} Sua etiopatogênese é multifatorial, resultado de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, sendo ambos envolvidos em sua predisposição e seu desenvolvimento.^{5,6} Descrições de condições dermatológicas pruriginosas crônicas datam de textos antigos de Hipócrates, porém a dermatite atópica foi mencionada na literatura pela primeira vez por Suetonius, com o caso do imperador Augusto, que apresentava doença pruriginosa de pele associada a queixas respiratórias sazonais.⁷

A DA é a doença dermatológica crônica mais frequente na infância e uma das mais comuns nessa faixa etária, representando grande desafio em Pediatria.⁸ Sua prevalência triplicou nos países industrializados nas últimas três décadas, afetando 2 a 10% dos adultos e 15 a 30% das crianças em todo o mundo³, sendo 20% lactentes⁹; 45% dos casos da doença começam nos primeiros seis meses de vida, 60% durante o primeiro ano e 85% têm início antes dos cinco anos de idade.³

As características e a localização das lesões variam com a idade, o que permite dividir a clínica da doença por faixas etárias. No lactente, as primeiras lesões eczematosas costumam acometer o couro cabeludo e as bochechas e, com a coçadura, tornam-se erosões crostosas. A infecção secundária ao quadro de exsudação e crostas é comum. No pré-escolar, as lesões acometem superfícies flexoras, parte dorsal dos membros e a nuca. As pápulas eritematosas e vesículas são substituídas gradualmente por liquenificação, sendo que 60% dos pacientes apresentam melhora efetiva ou desaparecimento total das lesões nessa fase. Nos adolescentes e adultos ocorre liquenificação com acometimento das superfícies flexoras, do pescoço e da cabeça.^{3,4}

A doença faz parte da chamada marcha atópica, podendo vir acompanhada de outras afecções alérgicas^{5,7,10}; 50 a 80% das crianças acometidas desenvolvem posteriormente quadros de rinite e/ou asma e indivíduos com as formas moderada/grave de DA na infância são candidatos naturais à manutenção da doença quando adultos.^{2,11}

Em casos em que a DA cursa de maneira mais grave e disseminada, o paciente tem repercussões negativas em sua qualidade de vida, devido à sintomatologia e ao quadro arrastado.^{12,13} O prurido é responsável por insônia em mais de 60% das crianças. A privação do sono ocasiona fadiga e prejudica o desenvolvimento psicossocial e escolar, podendo gerar alterações psicológicas, isolamento social e grave depressão no futuro.⁹

As limitações nas atividades diárias também causam grande transtorno, já que atividades simples podem agravar as manifestações da DA, como a duração do banho, roupa usada, uso de emolientes e prática de esportes.^{12,13}

O diagnóstico da dermatite atópica é baseado nos critérios de Hanifin&Rajka, que estabelecem critérios maiores e menores para a definição do quadro da atopia em questão, sendo necessários três maiores e três menores associados para confirmação.^{6,14} Apesar de descritos em 1980, os critérios são amplamente utilizados na prática clínica e chegam a apresentar sensibilidade de até 96%.^{14,15} Atualmente, a Sociedade Brasileira de Pediatria considera que o diagnóstico da DA seja baseado na clínica da doença, para o qual os parâmetros são prurido cutâneo somado a três ou mais dos critérios a seguir:

- prurido envolvendo áreas flexurais ou cervical;
- asma ou rinite alérgica ou história familiar de doença atópica em parente de primeiro grau para menores de quatro anos;
- pele seca generalizada no último ano;
- dermatite atual envolvendo áreas flexurais (ou região malar/fronte/face externa dos membros em pacientes menores de quatro anos);
- início das lesões de pele antes dos dois anos de idade (para pacientes com quatro anos ou mais);
- uma ou mais manifestações atípicas de dermatite atópica.¹⁶

A prevenção da DA é baseada principalmente no cuidado da pele, a partir da utilização de hidratantes e emolientes. O controle ambiental é outro ponto importante, pois o paciente deve evitar contato com

fatores desencadeantes da atopia, de modo a prevenir e controlar o surgimento de prurido e inflamações na derme. No tratamento é indicado o uso de corticosteroides tópicos, inibidores da calcineurina, anti-histamínicos e imunossuppressores sistêmicos.^{6,17,18}

A adesão a esses tratamentos tradicionais, no entanto, muitas vezes é prejudicada pela falta de esclarecimento a respeito do caráter crônico e recidivante dessa enfermidade e, portanto, da necessidade de cuidados contínuos para o controle da inflamação e a restauração da barreira cutânea. Somado a isso, há o receio dos pacientes e familiares com o uso prolongado de corticoides tópicos e a preocupação com os possíveis efeitos secundários dos imunomoduladores.¹⁹ Assim, devido à necessidade de novas alternativas, atualmente o uso de probióticos tem sido amplamente pesquisado como possibilidade terapêutica complementar à dermatite atópica.²⁰

Os probióticos são microrganismos vivos capazes de alcançar o trato gastrointestinal e alterar a composição da microbiota, produzindo efeitos benéficos à saúde do hospedeiro quando consumidos em quantidades adequadas.^{8,9,11} Seu uso vem crescendo muito entre as doenças dermatológicas, como a dermatite atópica, e também em diferentes situações clínicas, como: profilaxia e tratamento para constipação, doença inflamatória intestinal, doença hepática, pacientes em terapia intensiva, pancreatite aguda grave, distúrbios de absorção do cálcio, entre outras.²⁰

Observando os efeitos benéficos do uso de probióticos e os escassos efeitos adversos de sua suplementação, o objetivo do presente trabalho é estabelecer a relevância do seu uso nos quadros de DA na infância, seja no tratamento ou na profilaxia.

A DA é motivo de expressivo ônus econômico, apresentando custos que se assemelham àqueles do manejo clínico da asma e culmina em diminuição da qualidade de vida, com implicações negativas para as crianças e seus familiares.^{3,13} Sendo assim, faz-se necessária a mensuração da qualidade de vida dos pacientes por meio de instrumentos como o *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD), que se tornou uma ferramenta de referência para o acompanhamento e a avaliação da doença pelos médicos. Ele avalia a gravidade do eczema baseado nos parâmetros: extensão, intensidade e importância do prurido e das perturbações do sono.²¹

O diagnóstico e tratamento precoces podem evitar a importante morbidade causada pelos distúrbios do sono, alterações cutâneas crônicas pós-inflamatórias, cicatrizes por coagadura e o desenvolvimento

de infecções secundárias da pele, o que torna esta revisão bibliográfica epidemiologicamente válida.¹⁰

METODOLOGIA

Para a realização deste artigo foi feita busca nas plataformas de dados científicos *PubMed*, *SciELO* e *Cochrane*, selecionando estudos nos idiomas português, inglês e espanhol. Baseado nos bancos de descritores DeCS e MeSH, foram utilizadas as seguintes palavras e expressões: *probiotics*, *probiotics and atopic dermatitis*, *atopic dermatitis and child* e suas correspondentes nas demais línguas. Encontraram-se 145 publicações e, após o refinamento pelo tipo de estudo, período de publicação, estudo realizado em humanos e foco no tema dermatite atópica e probióticos, restringiu-se a 37 publicações. O presente estudo é um artigo de revisão baseado em trabalhos de ensaios clínicos, artigo original, revisão e metanálises publicados no período de 1993 a 2014.

PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

Os probióticos são microrganismos vivos capazes de alcançar o trato gastrointestinal e alterar a composição da microbiota, produzindo efeitos benéficos à saúde do hospedeiro quando consumidos em quantidades adequadas.^{8,9,11} Esses efeitos estão direta e exclusivamente relacionados ao tipo de cepa utilizada.²² Os prebióticos, por sua vez, são definidos como carboidratos não digeríveis que estimulam o crescimento seletivo e/ou a atividade de um grupo de bactérias no colo, trazendo benefícios à saúde do indivíduo.^{8,11} Os simbióticos são compostos pela mistura de prebióticos e probióticos em quantidades variadas, com as mesmas características propostas para esses componentes utilizados de forma separada.⁸ Para definição de um microrganismo como probiótico, estabeleceram-se alguns critérios: origem humana; não patogênico; resistência a processamento; estabilidade à secreção ácida e biliar; adesão à célula epitelial; capacidade de persistir no trato gastrointestinal e capacidade de influenciar atividade metabólica local.²² A maior parte dos probióticos na atualidade é de bactérias produtoras de ácido láctico pertencentes aos gêneros: *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Porém, há crescente número de linhagens não produtoras de ácido láctico que estão inclusas: *Bacillus*, *Clostridium*, *Propionibacterium* e a Gram-negativa *Escherichia coli*²³.

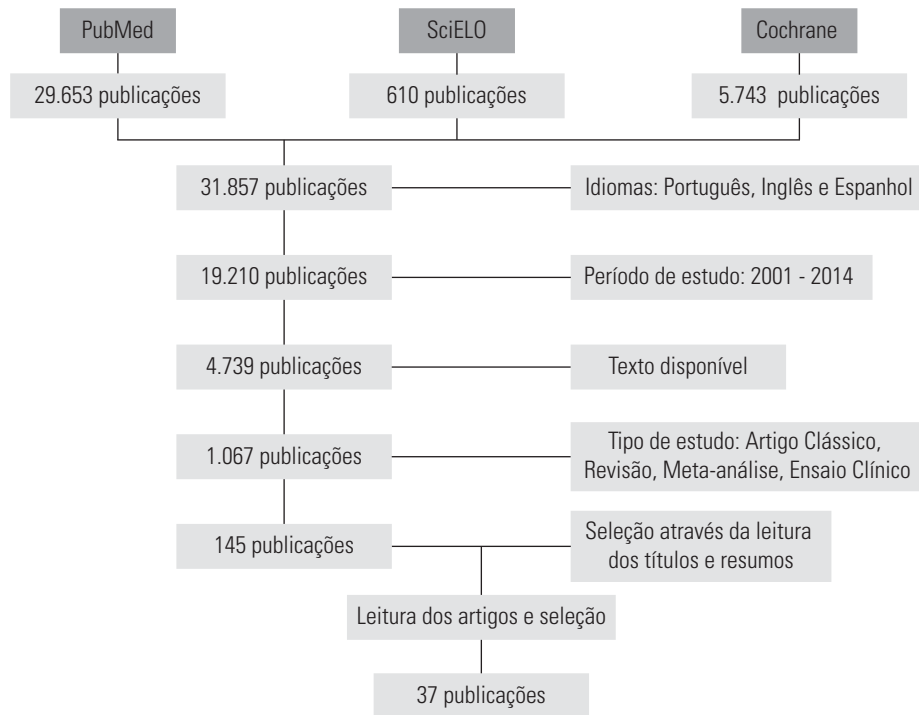


Figura 1 - Fluxograma da metodologia.

Fonte: Fluxograma elaborado pelos autores de acordo com a busca e a seleção de publicações para o artigo de revisão.

Os mecanismos exatos de ação dos probióticos e como eles influenciariam a microbiota intestinal ainda não foram plenamente estabelecidos.^{9,22} De acordo com a sua própria definição, o probiótico deve estar viável no momento do consumo mesmo após contato com o ácido gástrico e com os sais biliares. Além de vencer essa barreira química, os probióticos devem se aderir à superfície intestinal, onde desempenham suas funções, competindo com agentes patogênicos e modulando as respostas inflamatórias e imunológicas do hospedeiro. Os probióticos não se multiplicam com rapidez, razão pela qual não permanecem como colonizadores perenes do tubo digestivo. São capazes de alterar favoravelmente a microbiota intestinal, inibir o crescimento de bactérias patogênicas, promover digestão adequada, estimular a função imunológica local e aumentar a resistência à infecção.²²

Há também efeitos profiláticos da amamentação nos primeiros meses de vida contra o desenvolvimento das doenças alérgicas. Além dos diversos fatores presentes no leite humano, que podem estar relacionados a tais mecanismos protetores, acrescenta-se o papel da microbiota intestinal, que estimula o equilíbrio do sistema imunológico. Para conseguir tal efeito, é importante iniciar a suplementação com probióticos antes do nascimento, com início ideal durante

a gravidez, quatro semanas antes do parto, e prosseguir o uso até as primeiras seis semanas de vida.⁸

Logo após o nascimento, inicia-se a colonização do lactente, sendo diversos os fatores que interferem nesse processo: tipo de parto, flora intestinal materna, condições de higiene e o tipo de nutrição oferecida. Crianças que recebem aleitamento materno aumentam rapidamente o número de bifidobactérias em seu trato gastrointestinal, ocorrendo sua colonização em apenas quatro dias de vida.⁹ As bifidobactérias e os lactobacilos representam mais de 90% da flora intestinal já nos primeiros dias de vida.⁸ O leite materno frequentemente possui pequenas quantidades de bactérias não patogênicas, como: *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Bifidobacterium*. Em geral, as bactérias começam a aparecer nas fezes poucas horas após o nascimento.⁹

IMUNOLOGIA

O papel dos probióticos na prevenção e tratamento da DA consiste na sua modulação da resposta imunológica, a qual está exacerbada no indivíduo atópico. A resposta alérgica foi descrita pela primei-

ra vez como um desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2. Sendo assim, os probióticos inibiriam as doenças alérgicas, suprimindo a resposta Th2 e suas respectivas interleucinas (IL). Com novos estudos, a ação dos probióticos nessa modulação foi mais bem esclarecida, sendo que em um estudo que utilizou ratos como modelo, o uso de probióticos tópicos suprimiu a resposta Th17 na pele. A resposta alérgica se dá pelo contato com o alérgeno, o que ativa a liberação de linfopoietinaestromal do timo (TSLP). Essa citocina reguladora da resposta Th2 age nas células apresentadoras de antígeno (APC), as quais estimulam a diferenciação de células T *naive* em Th2 e Th17.

As manifestações clínicas se dão pela indução inflamatória desencadeada por essas células. Os probióticos agem estimulando a liberação de células T reguladoras (Treg) que modulam tanto a diferenciação de células Th2 e Th17, quanto a liberação de TSLP. É importante ressaltar que este estudo considera essas citocinas e células como principais responsáveis pela resposta imunológica na DA, porém mais estudos devem ser realizados a fim de esclarecer e identificar possíveis mecanismos coexistentes em doenças alérgicas.²⁴

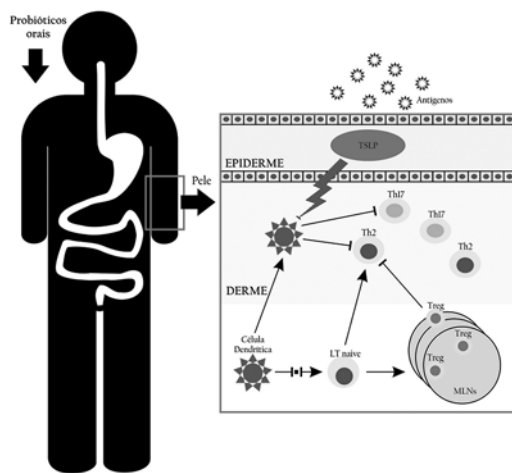


Figura 2 - Modulação da resposta imunológica.

Nota: o alérgeno ativa a linfopoietinaestromal do timo (TSLP), a qual estimula as células apresentadoras de antígeno (APCs) a diferenciarem células T *naive* em Th2 e Th17. Isso leva às manifestações clínicas do indivíduo atópico. Os probióticos agem estimulando a proliferação de células T reguladoras nos linfonodos mesentéricos (MLNs), que regulam a resposta imunológica e, consequentemente, reduzem a clínica do paciente.

Fonte: ilustração realizada pelos próprios autores para esquematização da resposta imunológica.

EFICÁCIA DOS PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA

Diante da possibilidade de uma intervenção diferente e eficaz na dermatite atópica, diversos estudos buscam avaliar se o uso de probióticos é uma opção viável para o manejo clínico dessa enfermidade. Este estudo avaliou 14 ensaios clínicos randomizados publicados entre os anos de 2001 e 2013, sendo que foram encontrados nove artigos nos quais houve resposta efetiva do uso de probióticos, seja na prevenção ou no tratamento do eczema atópico. Os demais estudos não comprovaram qualquer benefício do uso de probióticos, mas evidenciaram que sua utilização é segura.

Os dados dos estudos encontram-se nas tabelas que se seguem, sendo que a Tabela 1 corresponde aos trabalhos de prevenção e a Tabela 2 aos de tratamento.

USO DE PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO

Considerando a prevenção da dermatite atópica, foram encontrados sete ensaios clínicos abordados na Tabela 1, sendo que quatro deles obtiveram resultados positivos.

Kim *et al.*²⁵, Wickens *et al.*²⁶ e Kalliomaki *et al.*¹⁸ realizaram a intervenção em mães e recém-nascidos com risco de desenvolver DA, enquanto Rautava *et al.*²⁷ avaliaram a suplementação exclusiva materna. Este último constatou que a suplementação pré-natal com probióticos modula a composição da microbiota vaginal e intestinal materna, fornecendo importante inóculo colonizador para o recém-nascido, apresentando, portanto, efeito sobre a colonização do intestino neonatal. Além da intervenção pré-natal, a suplementação materna com probióticos durante a amamentação pode modular o risco da doença no recém-nascido. Rautava *et al.*²⁷ sugerem também que a intervenção materna exerce seu efeito via modulação específica das propriedades imunológicas do leite materno e que este age como um veículo para introduzir a microbiota intestinal materna para o recém-nascido em ambiente imunológico tolerogênico. Sendo assim, faz-se necessária análise mais profunda para a comprovação da maneira correta de suplementação.

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos relacionados à Prevenção da DA

Referência	Ano	Tipo de estudo	Amostra (N)a	Cepa	Dose	Desfecho
Wickens <i>et al.</i> ²⁶	2012	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado	425	Lactobacillus rhamnosus HN001 ou Bifidobacterium animalis lactis HN019	6x10 ⁹ UFC (HN001) ou 9x10 ⁹ UFC (HN019)	O efeito protetor do HN001 contra a DA, quando administrado durante os primeiros 2 anos de vida, estendeu-se a pelo menos 4 anos de idade. ↑
Rautava <i>et al.</i> ²⁷	2012	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado	446	Lactobacillus rhamnosus LPR, Bifidobacterium longum BL999 ou L paracasei ST11, Bifidobacterium longum BL999	10 ⁹ UFC	A prevenção com ambas as combinações de cepas de probióticos administrados à mãe na gestação e na amamentação é segura e eficaz na redução do risco da DA pediátrica. ↑
Boyle <i>et al.</i> ²⁸	2011	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado.	210	Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	1,8 x 10 ¹⁰ UFC	O uso pré-natal com Lactobacillus rhamnosus GG não foi suficiente para a prevenção da DA. ↓
Kim <i>et al.</i> ²⁵	2009	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado.	180	Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis e Lactobacillus	1,6 x 10 ¹⁰ UFC	Os probióticos são eficazes na prevenção de eczema em crianças com alto risco de alergia no primeiro ano de vida. ↑
Niers <i>et al.</i> ³⁰	2009	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado.	254	Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis e Lactococcus lactis.	3x10 ⁹ UFC	Incidência de DA foi somente menor durante os três primeiros meses no grupo-caso. IgE associada à DA foi semelhante em ambos. ↓
Kopp <i>et al.</i> ²⁹	2008	Ensaio clínico duplo-cego placebo-controlado	105	Lactobacillus GG	5x10 ⁹ UFC	Lactobacillus GG não pode ser usualmente recomendado para a prevenção primária. ↓
Kalliomaki <i>et al.</i> ¹⁸	2001	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado.	180	Lactobacillus GG	10 ⁹ UFC	A profilaxia obteve resultado positivo. ↑

FN representa os pacientes que concluíram o acompanhamento do respectivo estudo. DA indica dermatite atópica, UFC indica unidade formadora de colônias.

↑ – Estudo favorável ao uso de probióticos (p<0,05). ↓ – Estudo inconclusivo ou sem significância estatística (p>0,05).

Fonte: Quadro elaborado pelos autores para esquematizar os pontos relevantes dos ensaios clínicos.

Foram utilizadas cepas únicas por Wickens *et al.*²⁶ e Kalliomaki *et al.*¹⁸ e combinações de cepas foram utilizadas por Rautava *et al.*²⁷ e Kim *et al.*²⁵, encontrando-se efetividade nas cepas individuais de *Lactobacillus rhamnosus* HN001 e *Lactobacillus rhamnosus* GG e nas combinações de *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium longum*; *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium longum*. A suplementação com combinações de duas ou mais cepas deixa espaço para especular se o uso de uma única cepa seria igualmente efetivo, questionamento validado pelo estudo de Wickens *et al.*²⁶, em que não foi encontrado efeito significativo do uso individual da cepa de *B. lactis* em quaisquer resultados. Há também que se considerar os possíveis mecanismos sinérgicos da combinação de cepas diferentes de probióticos, como observado por Rautava *et al.*²⁷ em seu estudo.

A eficácia atingida pela suplementação de probióticos na prevenção da dermatite atópica foi comprovada por Wickens *et al.*²⁶, Kalliomaki *et al.*¹⁸, Rautava *et al.*²⁷ e Kim *et al.*²⁵, sendo que nenhum dos estudos cursou com o aparecimento de efeitos colaterais dessa suplementação. Kim *et al.*²⁵ questionaram se o efeito

protetor dos probióticos seria mantido posteriormente a seu estudo, pergunta que foi respondida por Wickens *et al.*²⁶ em seu estudo ao relatar diminuição na incidência e prevalência da DA, efeito este que se prolonga dois anos após cessar a suplementação com probióticos. O estudo ainda vai além e demonstra efeito protetor dos probióticos na rinoconjuntivite e na asma.

Os estudos de Boyle *et al.*²⁸, Koop *et al.*²⁹ e Niers *et al.*³⁰ não provaram a eficácia da suplementação dos probióticos na profilaxia DA.

Boyle *et al.*²⁸ realizaram intervenção durante a gravidez, com o uso de *Lactobacillus* GG (LGG) a partir da 36^a semana de gestação até o parto, contrapondo-se com um grupo-placebo. Os resultados encontraram que não houve diferença significativa entre os grupos – sem redução de risco para DA, sem redução dos níveis de IgE ou qualquer alteração nos marcadores imunológicos no sangue do cordão umbilical. Por outro lado, houve redução dos níveis solúveis de CD4 e IgA no leite materno. A falta de efeitos clínicos no estudo pode estar relacionada ao tipo de cepa probiótica e à inesperada alteração da composição do leite materno após a suplementação – uma vez que CD4 e IgA possuem importante papel na proteção contra DA.

Koop *et al.*²⁹ também realizaram intervenção durante a gravidez, mas prolongou-a aos recém-nascidos por seis meses e observou-os até os dois anos de idade. Utilizando o mesmo tipo de cepa, ele também obteve resultados sem significância estatística, uma vez que não houve diferença do risco de DA nas crianças que receberam suplementação e naquelas do grupo-placebo. Além disso, em relação às crianças que apresentaram DA, não houve diferença relevante na gravidade do quadro quando comparados os dois grupos. Os fatores que poderiam explicar os resultados negativos, como o tipo de parto, o peso ao nascer, o sexo, a história familiar, o uso de antibióticos ou a duração da amamentação não alteraram a principal conclusão do estudo: a suplementação com LGG durante a gravidez e primeira infância não reduziu a incidência de dermatite atópica, bem como não alterou a gravidade da dermatite atópica em crianças afetadas.

Neirs *et al.*³⁰, por sua vez, instituíram a intervenção com probióticos – *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* e *Lactocobacillus lactis* – nos primeiros

três meses de vida dos recém-nascidos com alto risco de DA. Seu estudo salientou que a prevenção da DA ocorre primeiro com a modulação da microbiota intestinal, para, então, obter-se resultados positivos no sistema imunitário das crianças. Porém, de acordo com os resultados, não houve ação na prevenção da DA em crianças de alto risco. Uma das limitações do estudo foi o alto índice de desistência, ou a pedido dos pais ou por motivos de saúde materna relacionada à gravidez.

USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO —

Avaliando-se as possibilidades terapêuticas dos probióticos, observa-se que a imunomodulação exercida por essas bactérias incita à investigação de cepas com melhor resposta para a DA e menos efeito colateral que o obtido com o uso de corticoides. Cinco ensaios clínicos randomizados abordados na Tabela 2 registraram melhora da dermatite atópica em pacientes que utilizaram diversas cepas de probióticos.

Tabela 2 - Características dos ensaios clínicos relacionados ao tratamento da DA

Referência	Ano	Tipo de estudo	Amostra (N)	Cepa	Dose	Desfecho
Yang <i>et al.</i> ³⁷	2013	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado	100	Lactobacillus casei, L. rhamnosus, L. platarum e Bifidobacterium lactis	5x10 ⁹ UFC	Os probióticos colonizaram com sucesso o intestino, mas não foi possível encontrar efeito terapêutico ou imunomodulador adicional sobre o tratamento da DA. ↓
Han <i>et al.</i> ³⁵	2012	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado	83	Lactobacillus plantarum CJLP133	0,5 x 10 ¹⁰ UFC	Os resultados sugerem que a suplementação com o probiótico L. plantarum CJLP133 é benéfica no tratamento da DA pediátrica. ↑
Gore <i>et al.</i> ³⁶	2012	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado.	208	Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 ou Bifidobacterium lactis CNCM I-3446	10 ¹⁰ UFC	Não foi encontrado benefício da suplementação precoce com B. lactis ou L. paracasei, quando administrada como adjuvante no tratamento tópico da DA, tampouco houve efeito sobre a progressão da doença até 3 anos de idade. ↓
Yavuz Yesilova <i>et al.</i> ³¹	2012	Ensaio clínico duplo-cego randomizado placebo-controlado.	40	Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei e Lactobacillus salivarius.	2x10 ⁹ UFC	O estudo demonstrou-se eficaz na redução dos níveis de SCORAD, evidenciando a eficiência dos probióticos estudados na DA. ↑
Gerasimov <i>et al.</i> ³²	2010	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado.	90	Lactobacillus acidophilus DDS-1, Bifidobacterium lactis UABLA-12 e fruto-oligosacáridos	5 x 10 ⁹ UFC	Evidência de melhora clínica significativa em pacientes com DA e maior redução da pontuação do SCORAD no grupo de intervenção. ↑
Weston <i>et al.</i> ³³	2005	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado.	53	Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC	10 ⁹ UFC	Houve melhora da extensão e gravidade da DA em crianças com doença moderada ou grave, com redução relevante da pontuação do SCORAD. ↑
Rosenfeldt <i>et al.</i> ³⁴	2003	Estudo cruzado duplo-cego randomizado placebo-controlado.	43	Lactobacillus rhamnosus 19070-2 e Lactobacillus reuteri DSM 12246	10 ¹⁰ UFC	Após o tratamento, 56% dos pacientes apresentaram melhora da dermatite, ao passo que apenas 15% faziam parte do placebo. ↑

N representa os pacientes que concluíram o acompanhamento do respectivo estudo. DA indica dermatite atópica, UFC indica unidade formadora de colônias.

↑ – Estudo favorável ao uso de probióticos (p<0,05). ↓ – Estudo inconclusivo ou sem significância estatística (p>0,05).

Fonte: quadro elaborado pelos autores para esquematizar os pontos relevantes dos ensaios clínicos.

Os estudos que demonstraram eficácia no uso de probióticos como terapia alternativa para a DA indicaram que a suplementação destes pode acelerar a evolução favorável da doença e fazer com que as crianças persistam assintomáticas por um período, mesmo após o término do tratamento. Isso, provavelmente, decorre dos efeitos persistentes na microbiota fecal e na resposta imunológica.

Yavuz *et al.*³¹, Gerasimov *et al.*³² e Weston *et al.*³³ comprovaram melhora clínica importante, associada a maior queda na média de pontuação SCORAD da qualidade de vida das crianças que receberam probióticos, quando comparadas às crianças do grupo-placebo. O estudo de Rosenfeldt *et al.*³⁴, no entanto, apesar da notável melhora do eczema durante o tratamento, não alterou o índice total do SCORAD de maneira relevante, pois apenas o quesito prurido teve significância estatística. Tais estudos, mesmo utilizando cepas diferentes, obtiveram resultados positivos no tratamento da dermatite atópica.

Han *et al.*³⁵ também referiram redução da gravidade clínica da DA pediátrica, conseqüente ao uso de *Lactobacillus plantarum* CJLP133. Essa melhoria correlaciona-se com as alterações nas contagens de eosinófilos de sangue periférico e da expressão de IFN-gama e IL-4 no RNAm, sugerindo que a alteração imunológica está envolvida no resultado da terapia com probióticos. Entretanto, o efeito em longo prazo da suplementação dessa cepa ainda não está claro, já que ela não persiste no intestino.

Os estudos mencionados na Tabela 2 que evidenciaram resultados inconclusivos ou indiferentes quanto ao uso complementar dos probióticos foram os de Gore *et al.*³⁶ e de Yang *et al.*³⁷

No estudo de Gore *et al.*³⁶, não foi encontrado algum benefício de suplementação quando administradas as cepas *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 ou *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 como um adjuvante para o tratamento tópico de base. Apesar da qualidade de vida ter melhorado, a progressão e a gravidade do eczema não tiveram diferença significativa entre os grupos randomizados analisados em qualquer tempo da pesquisa. Este estudo revelou eventos adversos, como fezes esverdeadas e amolecidas, aumento de vômitos, recusa de alimentação ou cólicas, sendo estes o motivo pelo qual 17,5% da amostra interromperam a utilização da fórmula, contribuindo, assim, para o seu resultado ineficaz.

O estudo de Yang *et al.*³⁷, que utilizou as cepas *Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* e *Bifi-*

dobacterium lactis, não ressaltou o papel dos probióticos na modulação da resposta imunológica, apesar de ter ocorrido colonização intestinal. A ingestão de alimentos fermentados, o curto tempo de realização da pesquisa e o abandono significativo de pacientes podem ter contribuído negativamente, impossibilitando a comprovação do efeito terapêutico dos probióticos estudados.

Além dos fatores já citados como possíveis causas de falha terapêutica nos estudos, os resultados contraditórios entre as pesquisas podem ser devidos a diferentes mecanismos de ação de cepas probióticas selecionadas, combinações de linhagens utilizadas, variações genéticas que podem implicar resposta imune heterogênea entre as populações analisadas e hábitos alimentares distintos para cada etnia.

CONCLUSÃO

Mediante a revisão realizada, foi possível observar que existe, sim, grande utilidade no uso de probióticos tanto na prevenção quanto no tratamento da DA em crianças. Entre os 14 artigos selecionados na discussão, foram encontrados nove artigos nos quais houve resposta efetiva do uso de probióticos, seja na prevenção ou no tratamento da DA. Quanto à prevenção, os estudos mostram que a suplementação pré-natal com probióticos modula a composição da microbiota vaginal e intestinal materna, o que proporciona um efeito sobre a colonização do intestino neonatal; e sua suplementação durante a amamentação pode modular o risco da doença no recém-nascido.

Já no tratamento os estudos evidenciaram eficácia no uso de probióticos, acelerando a evolução favorável da doença e fazendo com que as crianças persistam assintomáticas por um período de tempo mesmo após o término do tratamento. E sua suplementação provocou melhora clínica importante associada a maior queda na média de pontuação SCORAD da qualidade de vida das crianças. O uso de probióticos tanto na prevenção quanto no tratamento da DA mostrou-se seguro, não sendo relatados efeitos colaterais importantes, o que faz do uso de probióticos uma opção viável para o manejo clínico dessa enfermidade, podendo ser uma alternativa mais interessante, barata e segura se comparada ao uso de corticoides e imunomoduladores.

REFERÊNCIAS

- Sugerman D. Atopic Eczema. *JAMA*. 2014; 311(6):636.
- Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, Palmer CN, Porter RM, Cole C, *et al*. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5):1121-9.
- Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358:1483-94.
- Castro APM, Solé D, Rosário Filho NA, Jacob CMA, Rizzo MCFV, Fernandes MFM, *et al*. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2006; 29(6):268-82.
- Baptista IPNC, Accioly E, Padilha PC. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review. *Nutr Hosp*. 2013; 28(1):16-26.
- Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. *Pharmaceuticals*. 2012; 5:724-44.
- Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, Fluhr JW. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014 May-Jun; 32(3):409-13.
- Souza FS, Cocco RR, Sarni ROS, Mallozi MC, Solé D. Probióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. *Rev Paul Pediatr*. 2010; 28(1):86-97.
- Waikar Y. Review of probiotics in children. *Ped Infec Dis*. 2013; 5:9-12.
- Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic Dermatitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2012; 86(1):35-42.
- Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *J Dermatol Sci*. 2009; 54(1):1-5.
- Fuster GO, Molero IG. Probióticos y prebióticos em la práctica clínica. *Nutr Hosp*. 2007; 22(2):26-34.
- Williams HC. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2005; 352:2314-24.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980; 92:44-7.
- Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2008; 158(4):754-65.
- Simão HM. Atualização em dermatite atópica. Sociedade Brasileira de Pediatria. [Citado em 2014 maio 8]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/dermatite_atopica.pdf
- Castro APBM. Dermatite Atópica na Infância. *Rev Bras Med*. 2012; 69:1-8.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357(9262):1076-9.
- Ceruelo EE. Dermatite atópica: uma enfermidade emergente. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11(15):11-4.
- Chacha JJ, Ayache DCG, Andrade SM, Sugai JKM, Wiziack NC. Dermatite atópica: avaliação de terapêutica complementar. *Rev Paul de Pediatr*. 2009; 31(3):204-10.
- European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index (consensus report of the European task force on atopic dermatitis). *Dermatol*. 1993; 186:23-31.
- Morais MB, Jacob CMA. O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica. *J Pediatr*. 2006; 289(5):189-97.
- Foligné B, Daniel C, Pot B. Probiotics from research to market: the possibilities, risks and challenges. *Curr Opin Microbiol*. 2013; 16:284-92.
- Kim HJ, Kim HY, Lee SY, Seo JH, Lee E, Hong SJ. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatr*. 2013; 56(9):369-76.
- Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, *et al*. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(2Pt2):386-93.
- Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, *et al*. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42:1071-9.
- Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(6):1355-60.
- Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, *et al*. *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011; 66(4):509-16.
- Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. *Pediatrics*. 2008; 121(4):850-6.
- Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers FH, Timmerman, van Uden N, *et al*. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study). *Allergy*. 2009; 64(9):1349-58.
- Yavuz YMD, Ömer ÇMD, Mustafa BMD. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2012; 24(2):189-93.
- Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovich OO, Bondarchuk LI. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11(5):351-6.
- Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child*. 2005; 90(9):892-7.
- Rosenfeldt VL, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, *et al*. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 11(2):389-95.
- Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, *et al*. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CjLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23:667-73.
- Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, *et al*. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42:112-22.
- Yang HJ, Min TK, Lee HW, Pyun BY. Efficacy of Probiotic Therapy on Atopic Dermatitis in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013; 2092:7355-63.