



# Melhora clínica da dermatite atópica em crianças de 6 meses a 12 anos com o uso oral de uma associação de probióticos

*Clinical improvement of atopic dermatitis in children aged 6 months to 12 years with the use of a combination of oral probiotics*

Flavia Alvim Sant'Anna Addor, MD<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** Probióticos são organismos vivos que administrados em quantidade adequada conferem benefício ao hospedeiro. Alguns estudos demonstram que sua colonização intestinal pode influenciar a evolução de alergias sistêmicas. O objetivo do presente estudo foi avaliar clinicamente a eficácia e segurança da administração de uma associação de probióticos em crianças com dermatite atópica. **Métodos:** Cinquenta e seis pacientes portadores de dermatite atópica com idades entre 6 meses a 12 anos ingeriram diariamente a associação das seguintes cepas de probióticos: *Lactobacillus acidophilus* NCFM®, *L. rhamnosus* HN001®, *L. paracasei* Lpc-37® e *Bifidobacterium lactis* HN019® em uma tomada diária, por 12 semanas, juntamente com o tratamento que vinham realizando para a dermatose. A avaliação da dermatite atópica foi realizada através do SCORAD ao início e final do estudo, além de avaliação clínica dos sinais individualmente e questionário para acessar presença de prurido e alterações do sono pela doença. Ao final do tratamento, também foi perguntado sobre o sabor e praticidade de uso da associação. **Resultados:** Houve melhora significativa do SCORAD ao longo do tempo ( $p = 0,001$ ) assim como redução dos sinais e sintomas: eritema, edema e pápulas, escoriação, liquenificação, xerose, prurido e alterações do sono. **Conclusão:** A associação oral dos probióticos estudados atuou de maneira significativa na melhora dos sinais e sintomas de pacientes com dermatite atópica com idades entre 6 meses e 12 anos, de maneira segura e sem interferir com a terapêutica de rotina.

**Descritores:** Dermatite atópica, eczema atópico, probióticos, qualidade de vida.

<sup>1</sup> MEDCIN Instituto da Pele Ltda., Osasco, SP.

## Correspondência para:

Flavia Addor  
E-mail: flavia@medcinonline.com.br

## ABSTRACT

**Objectives:** Probiotics are living organisms that confer benefit to the host when administered in adequate amounts. Some studies have shown that intestinal colonization with probiotics may influence the outcome of systemic allergies. The objective of the present study was to evaluate, based on clinical findings, the efficacy and safety of administering a specific combination of oral probiotics to children with atopic dermatitis. **Methods:** Fifty-six patients with atopic dermatitis aged 6 months to 12 years-old were advised to ingest once daily, for 12 weeks, along with the ongoing treatment, a combination of the following probiotic strains: *Lactobacillus acidophilus* NCFM®, *L. rhamnosus* HN001®, *L. paracasei* Lpc-37®, and *Bifidobacterium lactis* HN019®. Atopic dermatitis severity was assessed using the SCORAD index, both at the beginning and at the end of the study; clinical signs were evaluated individually, and a questionnaire was used to assess pruritus and sleep disturbances caused by the disease. At the end of the treatment, patients or their guardians were also asked about the taste and convenience of the probiotic mixture. **Results:** There was significant improvement of SCORAD results over time ( $p = 0.001$ ) as well as reduction of the following signs and symptoms: erythema, edema and papules, excoriations, lichenification, xerosis, pruritus, and sleep disturbances. **Conclusion:** The combination of oral probiotics significantly improved the signs and symptoms of patients with atopic dermatitis aged 6 months to 12 years. Treatment was safe and did not interfere with the routine therapy.

**Keywords:** Atopic dermatitis, atopic eczema, probiotics, quality of life.

Suporte financeiro:  
Farmaquímica S.A.  
Rio de Janeiro, RJ.

Conflito de interesses:  
Os custos relativos ao desenvolvimento do estudo foram providos pela empresa patrocinadora.

Submetido em: 11/06/2015,  
aceito: em 02/07/2016.

## INTRODUÇÃO

O crescente conhecimento da importância do microbioma intestinal no controle de processos infecciosos e da modulação da resposta imunológica tanto local quanto sistêmica vem estimulando estudos de sua influência em doenças alérgicas, não somente no trato digestivo, como também em outros tecidos e órgãos<sup>1</sup>.

Alguns dados de estudos clínicos sugerem que a exposição microbiana durante a infância alteraria a colonização intestinal, influenciando a evolução de alergias sistêmicas<sup>2,3</sup>. Sabe-se que crianças em aleitamento materno têm um maior número de bifidobactérias em seu trato gastrointestinal (“efeito bifidogênico”); este grupo de bactérias, bem como os lactobacilos chegam a representar a maioria da flora intestinal. Em contrapartida, crianças sem aleitamento têm um predomínio de enterobactérias<sup>4</sup>.

Probióticos são definidos, segundo a Organização Mundial de Saúde, como organismos vivos que administrados em quantidade adequada conferem um efeito benéfico à saúde do hospedeiro<sup>5</sup>. Embora ainda não se conheça completamente o mecanismo de ação dos probióticos, este grupo de microrganismos tem demonstrado um efeito modulador da resposta imune da mucosa gastrointestinal em crianças com alergia alimentar; entretanto, outros mecanismos demonstrados apontaram para uma maior secreção de IgA e estímulo na produção de citocinas anti-inflamatórias, tanto de forma local como sistêmica<sup>6,7</sup>.

A utilização oral de algumas cepas de bactérias dos gêneros *Lactobacilos* e *Bifidobacteria* tem sido estudada com resultados clínicos positivos em doenças alérgicas e na dermatologia<sup>8</sup>, particularmente na dermatite atópica, tanto para fins profiláticos como para a melhora da sintomatologia<sup>9,10</sup>. Contudo, como há diferentes respostas de acordo com a espécie e cepa estudada, há uma variação de resultados na literatura<sup>11</sup>. As associações parecem ter um resultado mais favorável, possivelmente pelo sinergismo entre as bactérias<sup>12,13</sup>.

Com base nestas informações, o presente estudo visou avaliar a tolerabilidade e eficácia do alimento funcional composto dos probióticos *Lactobacillus acidophilus* NCFM®, *L. rhamnosus* HN001®, *L. paracasei* Lpc-37® e *Bifidobacterium lactis* HN019® em crianças portadoras de dermatite atópica com idades entre 06 meses a 12 anos.

## MÉTODOS

O estudo foi unicêntrico, aberto, não comparativo, realizado após aprovação do protocolo por comitê de ética em Pesquisa da Universidade de São Francisco, em Bragança Paulista, SP, em 14.11.2013, com o nú-

mero de parecer 460.286, e conduzido sob as normas de boas práticas clínicas.

Foram incluídos 67 pacientes portadores de dermatite atópica sob tratamento clínico com corticoides tópicos e anti-histamínicos orais, com idades entre 06 meses e 12 anos que concordaram em obedecer aos procedimentos e exigências do ensaio e comparecer ao instituto no(s) dia(s) e horário(s) determinado(s) para as avaliações, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre de Esclarecido e Termo de Assentimento para aqueles que não sabiam ler e escrever, sendo permitida sua participação pelo responsável.

Nenhum paciente tinha infecção secundária no momento da inclusão; pacientes com exposição solar intensa nos últimos 15 dias e introdução de novas drogas até 01 mês antes do estudo não foram incluídos. Pacientes diabéticos e usuários de derivados lácteos fermentados (ex: iogurtes) também foram desconsiderados. Foram também excluídos pacientes com doenças psiquiátricas de qualquer natureza, ou evidência de doenças clinicamente significantes (hematopoiética, gastrointestinal, cardiovascular, hepática, renal, neurológica, endócrina, autoimune).

A avaliação da gravidade da dermatite atópica foi realizada utilizando o *Scoring Atopic Dermatitis* - SCORAD<sup>14</sup>. Os sinais da dermatite atópica foram avaliados também clinicamente por um escore de 0-4, onde 0 significou sinal ou sintoma ausente; 1, leve; 2, moderado; 3, grave. Da mesma forma, questionário foi aplicado subjetivamente ao paciente ou seu responsável para os sintomas mais comuns nesta patologia<sup>15</sup>. As escalas de prurido e alteração do sono foram de 0-10, onde zero foi considerado muito bom, e 10 muito ruim.

Foi orientado o uso de 1 sachê de 1 g contendo a associação de *Lactobacillus acidophilus* NCFM®, *L. rhamnosus* HN001®, *L. paracasei* Lpc-37® e *Bifidobacterium lactis* HN019®, todos em concentração de 10<sup>9</sup> UFC, a ser ingerido imediatamente após diluição em até 200 mL de água fria ou gelada, uma vez ao dia. Todos os pacientes foram orientados a retornar em 30, 60 e 90 dias para acompanhamento do uso e investigação de possíveis reações adversas; em 90 dias, foram realizadas avaliação clínica segundo SCORAD e avaliação de sinais e sintomas clínicos.

A tolerabilidade foi investigada através de diário e entrevista durante as avaliações médicas mensais, através do inquérito da presença ou ausência de sintomas gastrointestinais (flatulência, diarreia, dor abdominal) e cutâneos (piora das lesões da dermatite ou aparecimento de qualquer outro quadro cutâneo); e se houve, a intensidade seria classificada em leve, moderada e intensa.

Na avaliação final, também foi inquirido ao responsável pelo paciente quantas crises ocorreram

desde o início do tratamento instituído, para verificar a frequência de crises. A ausência de crises caracterizou melhora total; o aparecimento de apenas uma crise nos três meses, com uma intensidade similar ou menor do que as anteriores, como melhora parcial; entre duas e três crises, na mesma intensidade ou mais leves, como quadro inalterado; mais de três crises, ou piora da intensidade dos sinais e sintomas, como piora do quadro.

O sabor e praticidade de uso também foram avaliados através de questionários categóricos, onde o produto foi considerado de sabor agradável se o paciente aceitava espontaneamente, sem rejeição, de todo conteúdo dissolvido em água; indiferente, se bebia sem rejeição mas sob orientação /supervisão do responsável; desagradável se havia recusa em beber. A praticidade de uso do sachê também foi investigada: fácil se tanto a abertura como a solubilidade eram rápidas e simples; indiferente se consideraram a abertura ou solubilidade mais trabalhosas; difícil se tiveram dificuldade para abrir o sachê e/ou dissolvê-lo na água. Todos os pacientes foram orientados a retornar fora das datas de visita no caso de qualquer dúvida ou reação.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os parâmetros clínicos pesquisados foram submetidos à análise descritiva das variáveis através de gráficos de médias. Em seguida, a verificação da diferença das médias de scores entre as visitas foi realizada usando o teste de Wilcoxon para dados pareados.

## RESULTADOS

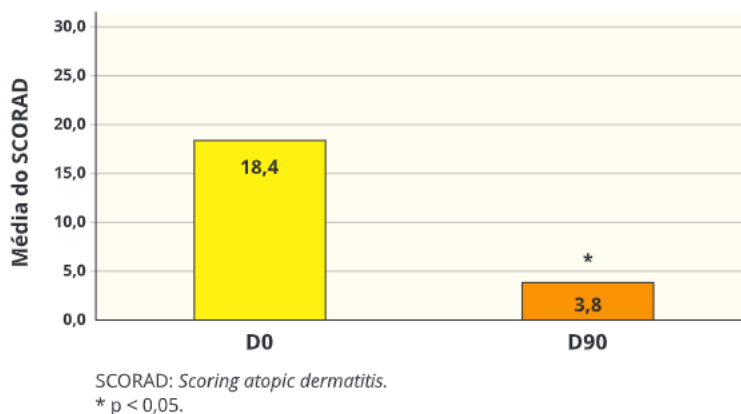
A população considerada foi classificada como *Intent to treat* (ITT, Intenção de Tratar), ou seja, a população constituída pelos pacientes que tiveram ao menos um retorno com dados da investigação.

Dos 67 pacientes, 56 tiveram seus dados válidos; 11 pacientes não tiveram seus dados analisados por violarem o protocolo, interrompendo a utilização ou não seguindo corretamente as instruções de uso.

O grupo etário predominante foi o de 9 a 12 anos, com 17 pacientes, enquanto o menor grupo foi o de 6 meses a 2 anos, com 9 pacientes. Dos 56 pacientes, 3 tiveram quadros clínicos (exacerbação do prurido, fratura do 3º pododáctilo e varicela) considerados não relacionados ao uso do produto em investigação; todos retornaram ao estudo após o tratamento, com recuperação completa do seu quadro. Um paciente teve exacerbação do prurido; neste caso, o produto não foi descontinuado, tendo em vista que prurido é um sintoma típico na dermatite atópica, regredindo depois.

### Efeito sobre o quadro clínico da dermatite atópica

As médias de SCORAD estão apresentadas na Figura 1. As Figuras 2 e 3 apresentam a distribuição dos dados de cada sinal/sintoma pesquisado. O SCORAD, assim como os sinais e sintomas pesquisados, obtiveram redução estatisticamente significativa conforme demonstrado.



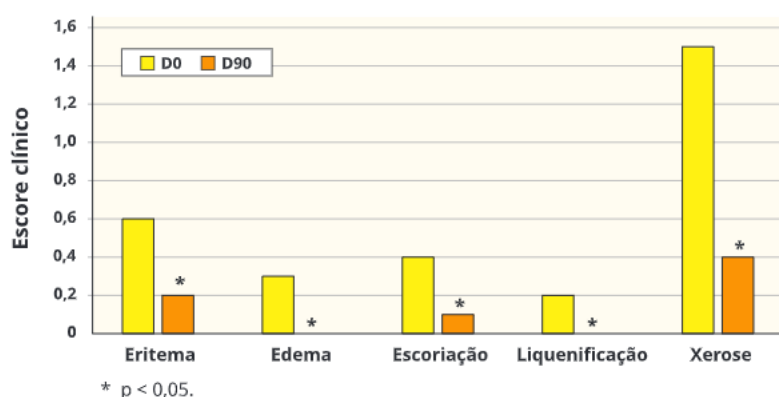
**Figura 1** - Avaliação clínica da dermatite atópica por SCORAD nos tempos inicial (D0) e final (90 dias) em 56 crianças com dermatite atópica tratadas com probióticos

### Avaliação subjetiva por questionário aplicado ao final do estudo

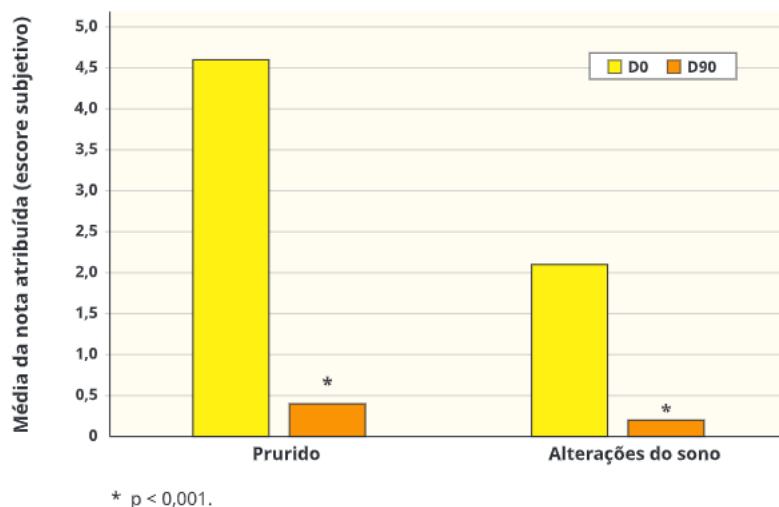
**Número de crises:** 70% dos pacientes ou responsáveis perceberam melhora total em relação ao número de crises, o que significa nenhuma crise durante o período do estudo, enquanto que 30% perceberam melhora parcial (considerada até uma nova crise durante o estudo), e este percentual de melhora percebida foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**Avaliação sensorial do produto em investigação:** o gosto do produto foi positivamente avaliado por 97% dos pacientes ( $p < 0,001$ ); quanto à praticidade de uso, nenhum responsável referiu dificuldade em usar os sachês ao longo do estudo.

**Avaliação de tolerabilidade:** nenhum paciente teve quadro de reação gastrointestinal, ou qualquer desconforto à ingestão do produto. Nenhum paciente precisou descontinuar permanentemente o produto



**Figura 2 -** Sinais de eritema, edema, escoriação, liquenificação e xerose nos tempos inicial (D0) e final (90 dias) em 56 crianças com dermatite atópica tratadas com probióticos. O escore clínico variou de 0 a 4



**Figura 3 -** Sintomas de prurido e alterações do sono nos tempos inicial (D0) e final (90 dias) em 56 crianças com dermatite atópica tratadas com probióticos. As escalas de prurido e alteração do sono foram de 0-10, onde zero foi considerado muito bom e 10, muito ruim.



em investigação devido a evento adverso provável ou diretamente relacionado ao uso do mesmo.

## DISCUSSÃO

Há evidências suficientes de que os microrganismos probióticos alteram favoravelmente a flora intestinal, inibem o crescimento de bactérias patogênicas, promovem digestão adequada, estimulam a função imunológica local e aumentam a resistência a infecção<sup>16-18</sup>. A mudança das condições de vida da população, principalmente ocidental, com melhores condições de higiene, proporcionou redução do contato precoce com microrganismos, o que pode ter produzido uma redução da resposta Th1, favorecendo resposta imune Th2, característica dos processos alérgicos<sup>19</sup>.

Estudos sobre o efeito dos probióticos em modelos animais sugerem que estes podem auxiliar na indução de tolerância oral, prevenindo a resposta Th2<sup>20</sup>; entretanto, estes mesmos estudos demonstram que apenas algumas cepas específicas de probióticos exercem potencial modulação da resposta alérgica, com efeitos profiláticos ou terapêuticos<sup>21</sup>.

O trabalho pioneiro de Isolauri e colaboradores<sup>9</sup> demonstrou a melhora significativa do SCORAD em 27 crianças tratadas com dois tipos de probióticos, um do gênero *Lactobacillus* e outro do gênero *Bifidobacterium*.

Um estudo prospectivo controlado foi realizado com 241 gestantes atópicas, que receberam uma associação de probióticos 2 meses antes do parto e durante os dois primeiros anos de aleitamento. As crianças foram seguidas por 24 meses. A incidência da dermatite foi significativamente menor no grupo de crianças com mães tratadas do que no grupo controle. Não houve nenhum efeito adverso relatado nem nas gestantes, nem nas crianças<sup>22</sup>.

Resultados semelhantes foram obtidos num estudo que envolveu suplementação materna a partir de 35 semanas até 6 meses durante aleitamento, além da suplementação na criança desde o nascimento até 2 anos, com *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (HN001) ( $6 \times 10^9$  UFC/dia), com uma redução de 50% da prevalência acumulada de dermatite em 2 anos e 4 anos; comparado com o *Bifidobacterium animalis subsp lactis* HN019, este último não exibiu efeito significativo, demonstrando a importância da espécie<sup>23</sup>.

Os resultados do presente estudo demonstram uma clara melhora de todos parâmetros clínicos da dermatite atópica de maneira significativa, incluindo o SCORAD. O único parâmetro com melhora não estatisticamente significativa foi a exsudação/formação de crostas, o que seria esperado neste grupo, onde não houve um número elevado de pacientes com agudização da doença.

A associação de probióticos utilizada, com suas respectivas cepas: *Lactobacillus acidophilus* NCFM®, *L. rhamnosus* HN001®, *L. paracasei* Lpc-37® e *Bifidobacterium lactis* HN019®, tem em comum o efeito modulador da resposta Th1<sup>24,25</sup>, provavelmente exercendo um efeito sinérgico. Esta associação, embora ainda pouco usada, parece ter um efeito melhor no controle da sintomatologia<sup>12,26</sup>. Houve também uma melhora significativa no número de crises, referido em 70% das pacientes ( $p < 0,001$ ), o que corrobora o potencial terapêutico do uso dos probióticos como adjuvantes para as crises.

Todos os probióticos utilizados nesta associação já tinham sido usados com êxito para tratamento complementar na dermatite atópica. O *Lactobacillus rhamnosus* é o probiótico com ação na dermatite atópica de maior evidência em literatura<sup>11,27</sup>. Exerce um efeito modulador da resposta Th1, e indução da síntese de interleucina 10, elevando seu nível local e sistêmico<sup>28,29</sup>. Além disso, demonstrou ação preventiva no desenvolvimento da dermatite atópica na utilização em gestantes<sup>30</sup>, bem como redução do SCORAD em pacientes com dermatite atópica ativa<sup>31</sup>. O *Lactobacillus paracasei* demonstra capacidade de estimular a indução de IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , modulando a resposta imunológica Th1 e Th2<sup>32,33</sup>, além de induzir a atividade das células NK<sup>34</sup> e estimular a produção de IgA secretória<sup>35,36</sup>. O *Bifidobacterium lactis* também exerce um efeito imunomodulador da resposta linfocitária, e como o *L. paracasei*, induz a atividade das células NK<sup>37,38</sup>. *Lactobacillus acidophilus* é capaz de estimular a expressão de citocinas que ativam a resposta Th1, promovendo maturação celular e regulando a atividade Th2<sup>39</sup>, além de ação moduladora da atividade inflamatória *in vitro*<sup>40</sup>. Curiosamente, também exerce um efeito inibitório do crescimento de *Staphylococcus aureus* metilicina resistente *in vitro*<sup>41</sup>.

A segurança dos lactobacilos e bifidobactérias está bem documentada, sendo reconhecidos como inócuos, inclusive em lactentes. As reações adversas descritas ocorreram em pacientes com patologias concomitantes que interferiam significativamente na imunidade, tanto em lactentes como em idosos<sup>42,43</sup>. No presente estudo, não houve reação adversa relacionada com o uso dos probióticos.

O perfil de aceitação à ingestão do produto também se mostrou positivo: 65% classificaram o sabor como bom/agradável e 32%, como indiferente; nenhum paciente deixou de tomar por considerar o sabor ruim. A praticidade de uso foi percebida favoravelmente por 88% dos pacientes. Esta avaliação favorável aumentou a adesão ao uso, ajudando a garantir o êxito do tratamento.

Em conclusão, a associação de probióticos orais estudada demonstrou um efeito benéfico na melhora

clínica de sinais e sintomas relacionados a dermatite atópica, incluindo uma melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes estudados. O perfil de tolerância se mostrou satisfatório em todas as faixas etárias estudadas, não havendo reações adversas ou desconforto à ingestão relacionados ao uso desta associação. A associação de probióticos avaliada se mostrou uma alternativa segura e eficiente como adjuvante ao tratamento da dermatite atópica em crianças com idades entre 6 meses a 12 anos.

## REFERÊNCIAS

- Gigante G, Tortora A, Ianiro G, Ojetti V, Purchiaroni F, Campanale M, et al. Role of gut microbiota in food tolerance and allergies. *Dig Dis*. 2011;29(6):540-49.
- Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J, Huber M, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e225-31.
- Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56(5):661-7.
- Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:61-7.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Córdoba, Argentina, 1-4 October 2001. <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
- Perdigon G, Alaquarez S, Nader de Marcias M, Roux ME, de Ruiz Holgado AP. Oral administration of lactic acid bacteria increase the mucosal intestinal immunity in response to enteropathogens. *J Food Protect*. 1990;53:404-10.
- Famularo G, Moretti S, Marcellini S, de Simone C. Probiotics and the immune system. In: Fuller R, editor. *Probiotics 2: Applications and practical aspects*. 1997. p. 133-61.
- Souza FS, Cocco RR, Sarni ROS, Mallozi MC, Solé D. Prebiotics, probiotics and symbiotics on prevention and treatment of allergic diseases. *Rev Paul Pediatr*. 2010;28(1):86-97.
- Isolauri E, Arvola T, Seutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1604-10.
- Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:611-8.
- Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006475.
- Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, Simpson EL, Williams HC. The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health*. 2011; 6(5):1322-39.
- 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 Mar;21(2 Pt 2):e386-93.
- Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
- Roxo Jr P. Atualização no tratamento da dermatite atópica. *Rev Paul de Pediatr*. 2006;24(4): 356-62.
- Vaarala G. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1634-40.
- Baptista IPC, 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.
- Morais MB, Jacob CM. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82 (5 Suppl):S189-97.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55 Suppl 1:S2-10.
- Chapat L, Chemin K, Dubois B, Bourdet-Sicard R, Kaiserlian D. *Lactobacillus casei* reduces CD8+ T-cell-mediated skin inflammation. *Eur J Immunol*. 2004;34:2520-8.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: probiotics - a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:31-7.
- 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 Allerg Clin Immunol*. 2012;130(6):1355-60.
- Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy*. 2013;43(9):1048-57.
- Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(3):263-7.
- Rosenfeldt V, 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;111(2):389-95.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):192-8.
- Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):350-5.
- Khailova L, Baird CH, Rush AA, McNamee EN, Wischmeyer PE. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves outcome in experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: potential role of regulatory T cells. *Shock*. 2013;40(6):496-503.
- Sawada J, Morita H, Tanaka A, Salminen S, He F, Matsuda H. Ingestion of heat-treated *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents development of atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):296-303.
- 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(7):1071-9.
- Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, et al. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy*. 2007;62(11):1270-6.
- Vidal K, Benyacoub J, Moser M, Sanchez-Garcia J, Serrant P, Segura-Roggero I, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 on antigen-specific T-cell mediated immune responses in aged mice. *Rejuvenation Res*. 2008;11(5):957-64.

33. Benyacoub J, Bosco N, Blanchard C, Demont A, Philippe D, Castiel-Higounenc I, et al. Immune modulation property of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (ST11) strain and impact on skin defenses. *Benef Microbes*. 2014;5(2):129-36.
34. Guéniche A, Philippe D, Bastien P, Reuteler G, Blum S, Castiel-Higounenc I, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes*. 2014;5(2):137-45.
35. Iwabuchi N, Yonezawa S, Odamaki T, Yaeshima T, Iwatsuki K, Xiao JZ. Immunomodulating and anti-infective effects of a novel strain of *Lactobacillus paracasei* that strongly induces interleukin-12. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(2):230-9.
36. Valsecchi C, Marseglia A, Montagna L, Tagliacarne SC, Elli M, Licari A, et al. Evaluation of the effects of a probiotic supplementation with respect to placebo on intestinal microflora and secretory IgA production, during antibiotic therapy, in children affected by recurrent airway infections and skin symptoms. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(1):117-24.
37. Salazar N, López P, Garrido P, Moran J, Cabello E, Gueimonde M, et al. Immune modulating capability of two exopolysaccharide-producing *Bifidobacterium* strains in a Wistar rat model. *Biomed Res Int*. 2014;2014:106290.
38. 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(1):112-22.
39. Torii S, Torii A, Itoh K, Urisu A, Terada A, Fujisawa T, et al. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(3):236-45.
40. Singh V, Kumar A, Raheja G, Anbazhagan AN, Priyamvada S, Saksena S, et al. *Lactobacillus acidophilus* attenuates downregulation of DRA function and expression in inflammatory models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(6):G623-31.
41. Karska-Wysocki B, Bazo M, Smoragiewicz W. Antibacterial activity of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbiol Res*. 2010;165:674-86.
42. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*. 2003;36:775-80.
43. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. *BMJ*. 2006;333(7576):1006-8.