

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

ÁDILA VANESSA DOS SANTOS SILVA

**AÇÃO DOS PROBIÓTICOS NO MICROBIOMA PULMÃO-INTESTINO E SEU USO
TERAPÊUTICO NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Vitória de Santo Antão

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

ÁDILA VANESSA DOS SANTOS SILVA

**AÇÃO DOS PROBIÓTICOS NO MICROBIOMA PULMÃO-INTESTINO E SEU USO
TERAPÊUTICO NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico da Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento a requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, sob orientação da Professora Dra Eduila Maria Couto Santos.

Vitória de Santo Antão

2021

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecário Jaciane Freire Santana, CRB-4/2018

S586a Silva, Ádila Vanessa dos Santos.
Ação dos probióticos no microbioma pulmão-intestino e seu uso terapêutico nas doenças respiratórias: uma revisão integrativa /Ádila Vanessa dos Santos Silva. - Vitória de Santo Antão, 2021.
41 p.; il.: color.

Orientadora: Eduila Maria Couto Santos.
TCC (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2021.
Inclui referências.

1. Disbiose. 2. Microbioma gastrointestinal. 3. Doenças respiratórias. 4. Probióticos. I. Santos, Eduila Maria Couto (Orientadora). II. Título.

616.9041 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE - 250/2021

ÁDILA VANESSA DOS SANTOS SILVA

**AÇÃO DOS PROBIÓTICOS NO MICROBIOMA PULMÃO-INTESTINO E SEU USO
TERAPÊUTICO NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento a requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição

Data de defesa: 16/12/2021

Banca Examinadora:

Professora Dr^a Eduila Maria Couto Santos
UFPE/CAV - Núcleo de Nutrição

Professora Dr^a Érika Michelle Correia de Macêdo
UFPE/CAV - Núcleo de Nutrição

Professora Dr^a Wylla Tatiana Ferreira e Silva
UFPE/CAV - Núcleo de Nutrição

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder tanta graça e ter me guiado até aqui rumo ao meu sonho, sem nunca ter me deixado me sentir só em momentos tão difíceis.

Aos meus familiares, em especial a minha mãe que é o motivo do meu esforço, alegria e de todo apoio emocional que precisei, sendo minha maior incentivadora e acreditadora de todos meus desejos.

A meu noivo Tiago, pela paciência, dedicação, entrega e vivência em todos esses anos de estudo, por todo auxílio que me prestou com seu conhecimento e apoio, que foi a base para todos os resultados que me trouxe aqui.

Aos meus amigos, por toda ajuda, troca e momentos difíceis que se transformaram em leveza, me proporcionando criar laços que perduraram para além da UFPE, em especial a minha dupla de graduação e vida, Júlia, que se mostrou ser um verdadeiro presente de Deus planejado com tanto amor por Ele, para me iluminar nessa jornada.

Aos meus professores e orientadores, que tive o privilégio de partilhar e receber tanto conhecimento que levarei para a vida toda, formando a profissional que me tornarei com tanto orgulho da minha caminhada e com muito amor pela profissão que exercerei.

RESUMO

As doenças respiratórias estão entre as maiores causas de mortes no mundo e são responsáveis por um grande volume de despesas referentes ao tratamento pelos sistemas de saúde. Estudos emergentes sugerem que as doenças respiratórias podem estar relacionadas com alterações prejudiciais da microbiota intestinal, denominadas disbiose, através do eixo intestino-pulmão. Tal eixo mostra-se capaz de interferir imunologicamente promovendo a passagem de endotoxinas, citocinas e hormônios pela corrente sanguínea, caracterizando a comunicação entre os dois sistemas. O uso de probióticos vem se mostrando uma eficiente ferramenta nessa comunicação, agindo como coadjuvante no combate distal a processos infecciosos das vias respiratórias. O estudo tem como objetivo construir uma revisão da literatura acerca da participação dos probióticos no microbioma pulmão-intestino e o seu uso terapêutico nas doenças respiratórias, avaliando a relação da disbiose com estas doenças. A fim de relacionar pesquisas relevantes, este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica nas bases de dados Periódicos Capes, Pubmed e Science Direct, foram usados os descritores: “disbiose”, “eixo intestino-pulmão” e “probióticos”, e suas combinações. Foram adotados os critérios de inclusão: 1) artigos nos idiomas inglês e português, 2) publicados entre 2011 e 2021, 3) que atendam o objetivo do estudo, 4) que estejam disponíveis eletronicamente, na íntegra, e fornecidos pela fonte original. Como critérios de exclusão foram utilizados: 1) artigos cujos títulos e objetivos não atenderam ao objetivo do estudo, 2) artigos de revisão e duplicados, 3) artigos não disponíveis gratuitamente, na íntegra, 4) periódicos relacionados a doenças metabólicas crônicas e que não usem probióticos como base do tratamento. Os resultados evidenciam que os efeitos deletérios causados pela disbiose podem ser minimizados pela ingestão de probióticos, graças ao seu incentivo na produção de fatores anti-inflamatórios, trazendo benefícios como a alteração da permeabilidade celular, redução da mortalidade em camundongos e atenuação de sintomas nasais em humanos, e, de forma geral, a melhora do quadro infeccioso comum às doenças respiratórias. Contudo, é necessário que haja mais estudos específicos sobre o mecanismo exercido pelos probióticos nas infecções das vias aéreas, a fim de comprovar a modulação intestinal como meio de tratamento adicional destas doenças.

Palavras-chave: disbiose; eixo intestino-pulmão; probióticos.

ABSTRACT

Respiratory diseases are among the biggest causes of death in the world and are responsible for a large volume of expenses related to treatment by health systems. Emerging studies suggest that respiratory diseases may be related to harmful alterations in the intestinal microbiota, called dysbiosis, through the intestine-lung axis. This axis is capable of interfering immunologically, promoting the passage of endotoxins, cytokines and hormones through the bloodstream, characterizing the communication between the two systems. The use of probiotics has proven to be an efficient tool in this communication, acting as an adjunct in the distal combat of infectious processes in the airways. The study aims to build a literature review on the participation of probiotics in the lung-intestinal microbiome and their therapeutic use in respiratory diseases, evaluating the relationship of dysbiosis with these diseases. In order to relate relevant research, this work consisted of a literature review in Periódico Capes, Pubmed and Science Direct journals databases, using the descriptors: “dysbiosis”, “gut-lung axis” and “probiotics”, and their combinations. The following inclusion criteria were adopted: 1) articles in English and Portuguese, 2) published between 2011 and 2021, 3) that meet the objective of the study, 4) that are available electronically, in full, and provided by the original source. As exclusion criteria, the following were used: 1) articles whose titles and objectives did not meet the objective of the study, 2) review articles and duplicates, 3) articles not available for free, in full, 4) journals related to chronic metabolic diseases and which do not use probiotics as the mainstay of treatment. The results show that the deleterious effects caused by dysbiosis can be minimized by ingesting probiotics, thanks to their encouragement in the production of anti-inflammatory factors, bringing benefits such as changing cell permeability, reducing mortality in mice and attenuation of nasal symptoms in human beings, and, in general, the improvement of the infectious condition common to respiratory diseases. However, there is a need for more specific studies on the mechanism exerted by probiotics in airway infections, in order to prove the intestinal modulation as a means of additional treatment of these diseases.

Keywords: dysbiosis; intestine-lung axis; probiotics.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Artigos com base em estudos experimentais acerca da relação entre probióticos e doenças respiratórias, 2021.....	26
Quadro 2 – Artigos com estudos em seres humanos acerca da relação entre probióticos e doenças respiratórias, 2021.....	28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição de artigos segundo ano de publicação.....	23
--	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – A linha cruzada entre intestino e pulmão.....	18
Figura 2 – Modelo da interação hospedeiro-microbiota durante a disbiose e restauração da microbiota no contexto da doença infecciosa pulmonar: o eixo intestino pulmão.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANSS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CXCL8	Interleucina – 8
CD4,CD25,Fox p3	Linfócitos T
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FACS	Classificador de células assistido por fluorescência
HO-1	Heme-oxidase-1
IFN- γ	Interferon- Gama
IL-10	Interleucina – 10
IL-4	Interleucina - 4
NK	Células natural Killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
OVA	Ovalbumina
PCR	Proteína C reativa
TLR	Receptores Toll-Like
TIRAP	Proteína Adaptadora Contendo Domínio TIR (TIRAP)
TNF- α	Fator tumoral alfa
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Geral.....	14
2.2 Específicos	14
3 JUSTIFICATIVA.....	15
4 REVISÃO DA LITERATURA	16
4.1 Doenças respiratórias	16
4.2 Microbiota intestino – pulmão	16
4.3 Disbiose	17
4.4 Probiótico	18
5 METODOLOGIA	21
6 RESULTADOS.....	24
8 CONCLUSÕES	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2015), referem-se a doenças ou infecções que ocorrem no trato respiratório superior e inferior, em que as passagens aéreas da cavidade nasal e brônquica estão bloqueadas e ou ao nível do pulmão, podendo variar de infecções agudas ou crônicas (RUBIN; GORSTEIN, 2006).

Algumas dessas doenças estão entre as maiores causas de morte do mundo sendo: a Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) a terceira maior causa de morte em nível mundial (OMS, 2007); a asma é a doença crônica mais comum da infância, afetando 14% das crianças em todo o mundo (PEARCE *et al.*, 2007); e o câncer de pulmão é a neoplasia letal mais comum no mundo, matando cerca de 1,6 milhão de pessoas por ano e os números só crescem (TORRE *et al.*, 2015); atualmente, a pandemia do novo SARS-COV-19 no Brasil apresentou um coeficiente de mortalidade de 1.200,5 óbitos/1 milhão habitantes, ocupando o 19º lugar no ranking mundial da mortalidade por covid-19 (BRASIL, 2021).

Segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANSS) em 2019, as doenças do aparelho respiratório no Brasil representaram, o maior número entre as causas de internações hospitalares de usuários dos planos de saúde, levando a 506,9 mil internações, o que representa 5,9% das causas totais.

O pulmão é o órgão mais vulnerável às infecções e lesões do ambiente externo, devido à constante exposição a partículas, produtos químicos e organismos infecciosos no ar ambiente. Globalmente, bilhões de pessoas estão expostas à poluentes do ar exterior, às fumaças do tabaco e do combustível de biomassa normalmente queimado ineficientemente em fogões ou lareiras com ventilação insuficiente (ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX, 2017).

Nos últimos anos, vem sendo estudado uma interlocução vital entre o pulmão e o intestino (KELLY *et al.*, 2017). Essas evidências se dão por algumas semelhanças anatômicas de origem e de características estruturais e funcionais entre esses dois microambientes (BUDDEN *et al.*, 2016), e também pela resposta imunológica que os componentes intestinais são capazes de provocar direta e indiretamente nas atividades microbiológicas do pulmão (NEURATH; FINOTTO; GLIMCHER, 2002). Há

evidências de que os componentes da flora intestinal, principalmente os bacilos Gram-negativos, podem constituir os componentes da flora pulmonar (LODE. H *et al.*, 2007) (SOLER *et al.*, 1998).

O intestino possui uma carga microbiana composta por dez a cem trilhões de células divididas em mais de mil espécies diferentes, chegando a corresponder a até 3% da nossa massa corporal total (SENDER; FUCHS; MILO, 2016). Apesar da diversidade, a microbiota intestinal de indivíduos adultos pode ser dividida com base nos gêneros que predominam em três enterótipos: *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus* (ALONSO; GUARNER, 2013); (XAVIER.; PODOLSKY, 2007).

O equilíbrio da microbiota intestinal exerce importante papel regulador da homeostase imunológica e tecidual, e o conjunto das perturbações nesse equilíbrio é denominado disbiose (SHREINER; KAO; YOUNG, 2015). A mesma está ligada ao aumento da susceptibilidade a doenças e infecções das vias aéreas por interferência na comunicação do eixo intestino-pulmão (KEELY; TALLEY; HANSBRO, 2012).

A reintrodução de cepas microbianas benéficas ou probióticos pode ajudar a recuperar um estado de equilíbrio através de produção de derivados da microbiota como os ácidos graxos de cadeia curta ou como citocinas e quimiocinas provenientes do hospedeiro, tanto no nível local (pulmão) quanto distal (intestino). (DUMAS. A. *et al.*, 2018). Outros artifícios usados para a manipulação da microbiota intestinal são o uso de probióticos e simbióticos que, de forma semelhante, representam uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento das doenças pulmonares validada pelo aumento de estudos clínicos e experimentais (ZHANG *et al.*, 2020).

Dessa forma, esse estudo tem como objetivo elaborar uma revisão integrativa acerca da participação dos probióticos no microbioma pulmão-intestino e seu uso terapêutico nas doenças respiratórias. Assim, visa auxiliar na criação de protocolos à prática clínica como agentes colaboradores do tratamento das doenças respiratórias, além de propiciar maior expectativa e qualidade de vida a esses pacientes, assim como um menor custo no tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Elaborar uma revisão integrativa acerca da participação dos probióticos no microbioma pulmão-intestino e seu uso terapêutico nas doenças respiratórias.

2.2 Específicos

- Avaliar a relação da disbiose intestinal com as doenças respiratórias;
- Descrever a ação dos probióticos no eixo intestino-pulmão;
- Relatar o uso de probióticos para o tratamento das doenças respiratórias.

3 JUSTIFICATIVA

Altas taxas de morbimortalidade pelas doenças respiratórias são observadas mundialmente, o que resulta em um aumento de internações e tratamentos, sendo responsáveis por um grande volume de investimentos aos sistemas de saúde no mundo inteiro.

Estas doenças respiratórias estão interligadas à disbiose através do eixo intestino-pulmão, que, por meio da modulação e uso de probióticos como interferentes benéficos na regulação do microbioma pulmonar, podem desencadear respostas imunológicas e interações com outros sistemas e órgãos.

Dessa forma, o uso de probióticos pode atuar possibilitando o desenvolvimento de estratégias importantes como base na prevenção e combate as doenças respiratórias, auxiliando na criação de novos protocolos de terapêutica, clínica e nutricional, visando a manutenção do controle da microbiota intestinal, proporcionando a estes pacientes uma redução do tempo de internação, e dos custos médicos e hospitalares no tratamento, assim como, melhoria da qualidade de vida.

Assim como, auxiliar na extensão do acervo literário acerca desse tema, que ainda é considerado recente e promissor diante do amplo aspecto e contexto de estudo sobre o eixo intestino-pulmão e suas interações.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Doenças respiratórias

Por muito tempo o pulmão foi considerado estéril, esse era o conceito acerca do conhecimento sobre o sistema respiratório até o início do século XXI, devido a limitação dos estudos na época. Atualmente, baseados em técnicas de identificação molecular de DNA bacteriano, novas evidências constataram a presença de comunidades microbianas pulmonares e a caracterização da microbiota pulmonar no contexto de doenças respiratórias tornou-se possível (BECK; YOUNG; HUFFNAGLE, 2012); (MARSLAND; GOLLWITZER, 2014).

O aparelho respiratório está frequentemente exposto a agressões ambientais como compostos químicos e microrganismos patógenos (GOMES, 2002), podendo levar às doenças respiratórias. Estas, constituem 5 das 30 causas mais comuns de morte, com a DPOC ocupando a terceira posição do ranking, a infecção do trato respiratório inferior como a quarta colocada, o câncer broncogênico na sexta colocação, a tuberculose na duodécima e a asma na vigésima oitava, estimando cerca de 334 milhões de pessoas em todo o mundo portadoras dessa doença, segundo o estudo de carga de Doença Global de 2021 (GBD, 2021).

Esses números subiram drasticamente devido ao novo vírus SARS-COV, que somou mais de 613.957 mortos no Brasil até dia 01 de dezembro deste ano (BRASIL, 2021). Mundialmente, a doença chegou a vitimar mais de 5,25 milhões de indivíduos caracterizando-se uma pandemia (OMS, 2020).

As infecções respiratórias referidas estão comumente associadas a doenças crônicas do trato gastrointestinal, como doença inflamatória intestinal ou síndrome do intestino irritável (RUTTEN *et al.*, 2014). Dessa forma, mudanças nos componentes microbianos intestinais têm sido associadas a alterações nas respostas imunológicas e inflamação, bem como no desenvolvimento na proteção contra doenças respiratórias (ZHANG *et al.*, 2020).

4.2 Microbiota intestino – pulmão

A influência da microbiota associada ao hospedeiro acerca do seu papel na ação imunológica local e sistêmica, frente a diversas doenças e infecções fizeram com que estudos emergentes sugerissem uma interação significativa entre a

microbiota intestinal e o pulmão, conhecida como eixo intestino-pulmão, o que tem colaborado para o aumento do interesse por pesquisas que abordem este tema (KEELY *et al.*, 2011). Este eixo possibilita a passagem de endotoxinas, metabólitos microbianos, citocinas e hormônios pela corrente sanguínea, fazendo com que ocorra a ligação entre esses dois microbiomas, caracterizando uma comunicação bidirecional (DUMAS *et al.*, 2018).

A descrição detalhada desses mecanismos imunológicos e infecção pulmonar ainda vem sendo fonte de estudos com análises da interação de subconjuntos de células T regulatórias (Treg) (OHNMACHT, 2016); (LEE, 2017); (LUU; STEINHOFF; VISEKRUNA, 2017) e receptores semelhantes a Toll (TLRs) (O'DWYER *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2018), citocinas e mediadores de inflamação (SCALES; DICKSON; HUFFNAGLE, 2016), proteína surfactante D (DU *et al.*, 2019) e vários outros fatores foram propostos como os mecanismos subjacentes, mas com detalhes desconhecidos.

Essa comunicação foi evidenciada por Schuijt *et al.*, (2016) que observou através de experimentos em camundongos com depleção na microbiota, que apresentavam aumento da carga microbiana patógena em seus pulmões, quando submetidos ao desafio por *Streptococcus pneumoniae* em comparação com camundongos com a mesma idade e com microbiota intestinal preservada, confirmando a importância de uma comunidade microbiana equilibrada na função imunológica e na saúde (MCALEER; KOLLS, 2018).

Em consonância com esses resultados, GALVÃO *et al.*, 2018 verificou que camundongos livres de germes morreram em taxa muito superior à dos camundongos convencionais, quando contaminados com *Klebsiella pneumoniae*, fato evidenciado, predominantemente, pelo aumento de bactérias nos seus pulmões, assim como, na corrente sanguínea.

4.3 Disbiose

Entre o hospedeiro e a microbiota existe uma relação mutualística, onde o intestino provê os nutrientes para a microbiota se desenvolver, enquanto o hospedeiro se beneficia dos resultados digestivos que a composição microbiana fornece, de sua capacidade de preparar o sistema imunológico e de uma redução no

nicho disponível para microrganismos potencialmente patogênicos (MAYNARD *et al.*, 2012). Este ambiente é composto por trilhões de microrganismos como bactérias, fungos e vírus colonizados por determinantes pré-natais e se estabilizando a partir dos 3 anos de idade, podendo sofrer alterações no decorrer da vida por inferência de fatores genéticos, imunológicos, ambientais (PEREIRA; FERRAZ, 2017); (SIDHU; POORTEN, 2017), principalmente aqueles relacionados à dieta do indivíduo, uma vez que a alimentação influencia de modo direto a composição da microbiota intestinal (MELO, 2018).

Esses fatores, por sua vez, podem causar o desequilíbrio na relação das bactérias protetoras e agressoras, deixando o TGI vulnerável e caracterizando a disbiose. Por ser uma alteração da funcionalidade adequada da microbiota intestinal, ela pode estar associada a várias doenças que acometem o intestino, tais como síndrome do intestino irritável e doenças inflamatórias intestinais, por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa (CARDING *et al.*, 2015).

Assim, a disbiose é um estado em que a microbiota produz efeitos prejudiciais por meio de: (1) mudanças qualitativas e quantitativas na flora intestinal; (2) mudanças em suas atividades metabólicas; e (3) mudanças em sua distribuição local. Modificações diretas nesse sistema de interação podem provocar aumento na permeabilidade intestinal, causando aumento da passagem de lipopolissacarídeos para a circulação sistêmica, gerando estado inflamatório crônico (MORAES, 2017).

Esses efeitos podem acarretar diversos distúrbios inflamatórios pulmonares, como foi demonstrado que a disbiose é capaz de intensificar a infecção por vírus sincicial respiratório em camundongos com microbiota saturada por antibióticos (SCHUIJT *et al.*, 2016). Assim, a modulação intestinal pode ganhar destaque como meio de interferência nas patologias pulmonares crônicas (FANER, *et al.* 2017).

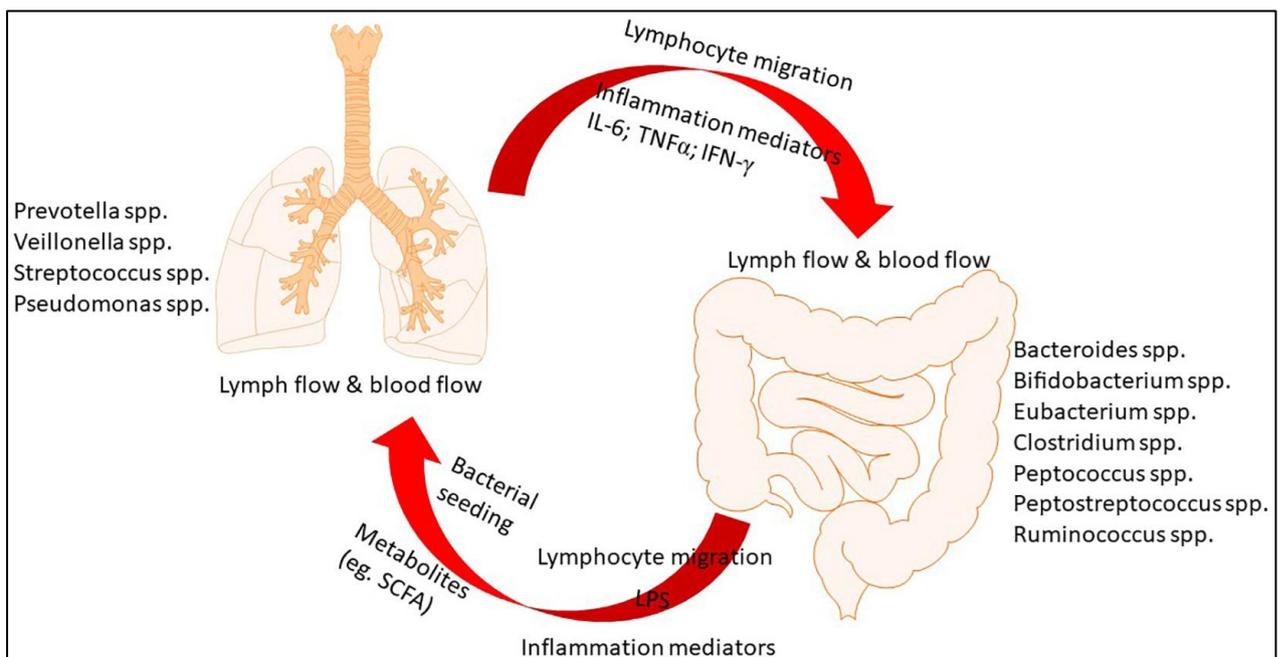
4.4 Probiótico

Segundo a OMS, os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos regularmente e em quantidades adequadas, promovem resultados positivos à saúde de quem os ingere (FAO/OMS 2002). Os mais utilizados são os gêneros *Lactobacillus* (SANTAMARINA *et al.*, 2020), fermentadores de oligossacarídeos primários, como *Bifidobacterium*, embora outros gêneros, e até

mesmo leveduras, como *Saccharomyces*, tenham sido propostos e usados como agentes probióticos (LUO *et al* 2020).

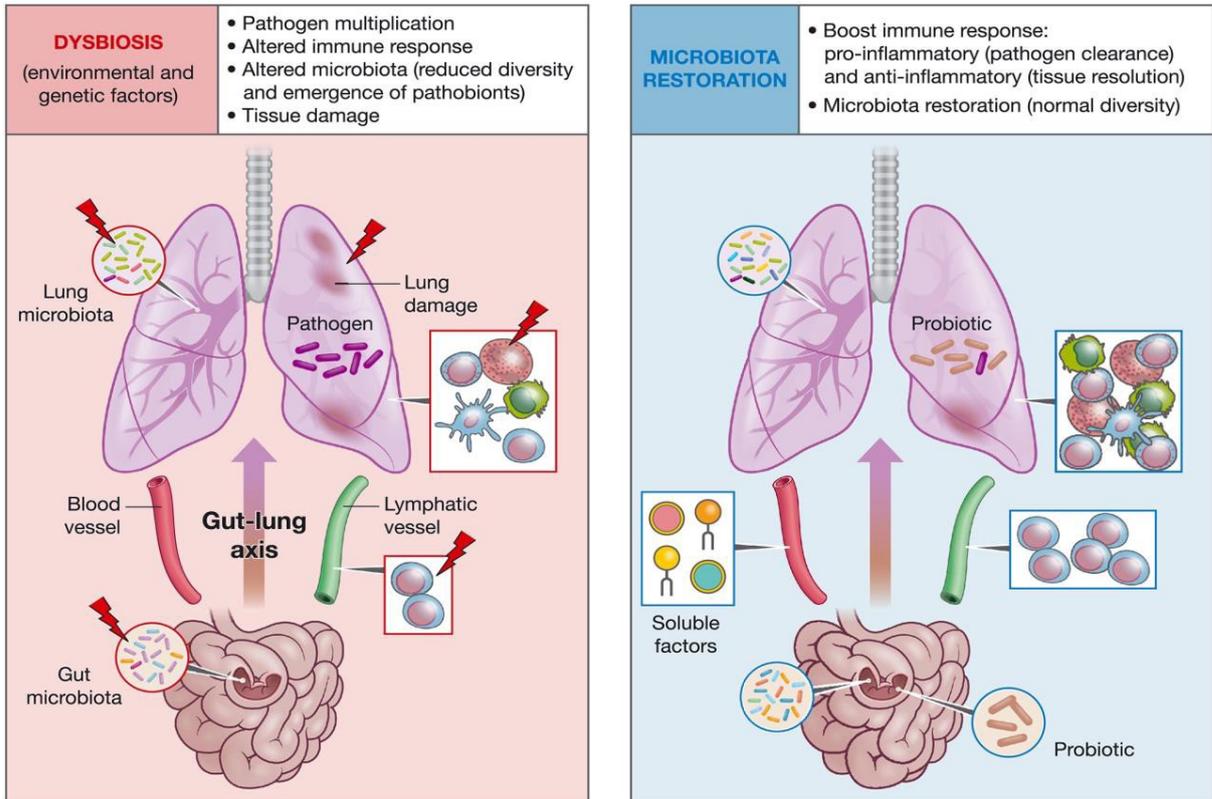
Para uso desses probióticos, o senso da FAO estabelece alguns critérios para seu uso: (1) deve ser capaz de sobreviver no TGI e proliferar no intestino; (2) beneficiar o hospedeiro por meio do crescimento ou da atividade no corpo humano; (3) ser atóxico e não patogênico; (4) fornecer proteção contra microrganismos patogênicos que empregam múltiplos mecanismos; e (5) não ter resistência a antibióticos transferível. Cepas bacterianas do mesmo gênero e espécie podem ter efeitos completamente diferentes no hospedeiro (FAO, 2002).

A ingestão de microrganismos vivos, foi sugerida para conferir proteção ao hospedeiro por meio da competição direta por nutrientes contra patógenos e sítios de acesso, aumento das funções da barreira epitelial ou modulação imunológica durante doenças respiratórias (ALEXANDRE *et al.*, 2014 ; TROMPETTE *et al.*, 2018). Os probióticos podem exercer ação antiviral por combate direto probiótico-vírus, síntese de metabólitos com atividade inibitória antiviral ou pode também regular a imunidade inata por meio de (TLR) e diferentes vias de sinalização, reduzindo os processos inflamatórios (SUNDARARAMAN; RAY; RAVINDRA, 2020). Essas interações são demonstradas na figura 1 e 2.



Fonte: DAPENG, Z *et al.*, 2020.

Figura 1 – A linha cruzada entre intestino e pulmão.



Fonte: Dumas et al., (2018).

Figura 2 – Modelo da interação hospedeiro-microbiota durante a disbiose e restauração da microbiota no contexto da doença infecciosa pulmonar: o eixo intestino-pulmão.

A administração de probióticos, portanto, se destaca como modulador imunológico, que possibilita ação protetora contra doenças respiratórias relatada em estudo com camundongos (DUMAS, *et al.*, 2018). Parte desse mecanismo ocorre mediante recrutamento precoce de células imunológicas de leucócitos no pulmão, estimulando ferramentas potentes de eliminação, como macrófagos alveolares (PARK *et al.*, 2013 ; VIEIRA *et al.*, 2016), neutrófilos (RACEDO *et al.*, 2006) ou linfócitos natural killer (BELKACEM *et al.*, 2017; KAWAHARA *et al.*, 2015), e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, fator de necrose tumoral- α , interleucina-6), que desempenham papel funcional direto na infecção secundária, concedendo ao indivíduo melhora no quadro infeccioso (VIEIRA *et al.*, 2016).

5 METODOLOGIA

O processo de elaboração de uma revisão integrativa pode se dividir em seis etapas: identificação do tema e questão de pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos, amostragens e busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; apresentação da revisão e síntese do conhecimento (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

1º FASE: Identificação do tema e questão de pesquisa

Essa pesquisa foi estimulada pela realização do trabalho de conclusão de curso de bacharelado em nutrição na Universidade Federal de Pernambuco, inspirados a partir do surgimento de novas afecções que acometem o sistema pulmonar que podem sofrer interferências da microbiota intestinal buscando tratamentos alternativos para auxiliar na recuperação dos pacientes acometidos.

Diante deste contexto, descreve-se a pergunta norteadora: “De que forma a disbiose intestinal é capaz de interferir na microbiota pulmonar? Quais os benefícios da modulação através do uso de probióticos?”

2º FASE: Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos, amostragens e busca na literatura.

A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Periódicos CAPES e Science Direct, utilizando os seguintes descritores:

- Disbiose (Dysbiosis)
- Eixo intestino pulmão (Gut-lung axis)
- Probióticos (Probiotics)

Foi utilizada a seguinte forma de descritores combinados e acrescidos do operador booleano “and”:

Disbiose e eixo intestino pulmão e probióticos (dysbiosis AND gut-lung axis AND probiotics).

Para critérios de inclusão, foram utilizados artigos indexados na busca nas bases de dados com publicação nos idiomas inglês e português, no período de publicação entre os anos de 2011 e 2021, que atendam ao objetivo do estudo, que estejam disponíveis eletronicamente na íntegra ou que possam ser fornecidos pela fonte original, artigos cuja a metodologia descreva a relação da disbiose intestinal com o microbioma pulmonar através do eixo intestino pulmão e o uso de probióticos como alternativa de tratamento as doenças pulmonares.

Os critérios de exclusão foram: artigos cujo os títulos e objetivos não atenderam a finalidade do estudo; artigos repetidos nas bases de dados; artigos de opinião, artigos de revisão, artigos duplicados, artigos não disponíveis para acesso na íntegra, publicações que tratam de doenças metabólicas crônicas e comorbidades não relacionadas diretamente ao microbioma intestinal e/ou pulmonar e que não utilizaram os probióticos como fonte terapêutica. Os levantamentos nas bases de dados descritas foram realizados no período de março a abril de 2021.

3° FASE: Definições das informações a serem extraídas dos estudos selecionados

A extração dos dados dos artigos selecionados, possuem o objetivo de assegurar que a totalidade dos dados relevantes seja extraída, minimizando o risco de erros na transcrição. Para a seleção dos artigos, realizou-se uma leitura cautelosa do título e resumo de cada estudo a fim de verificar a adequação com a questão norteadora utilizando para este fim, um quadro contendo os seguintes itens: título da publicação e referência, autor(es), ano de publicação, objetivo do estudo, metodologia utilizada e conclusão.

4° FASE: Avaliação dos estudos incluídos

Os dados contidos nos artigos foram avaliados na íntegra para verificar concordância com os objetivos, sendo, de forma ordenada e categorizada, conforme uma hierarquia das evidências propostas, segundo o delineamento da pesquisa. Os dados obtidos serão articulados em grupos visando responder às questões objetivadas pelo estudo, facilitando sua posterior análise (STETLER *et al.*, 1998).

5° FASE: Interpretação dos resultados

A fase da discussão dos resultados apresentados pela pesquisa ocorreu a partir dos dados evidenciados na análise dos artigos em comparação com o referencial teórico subsidiando detalhes das pesquisas primárias e as evidências que apoiarão as conclusões do estudo. Além de buscar possíveis lacunas do conhecimento acerca da temática estudada, propõe-se também destacar e apontar prioridades para estudos futuros acerca da melhoria do tratamento dos pacientes com doenças pulmonares. (URSI; GAVAO, 2006).

6° FASE: Apresentação da revisão integrativa

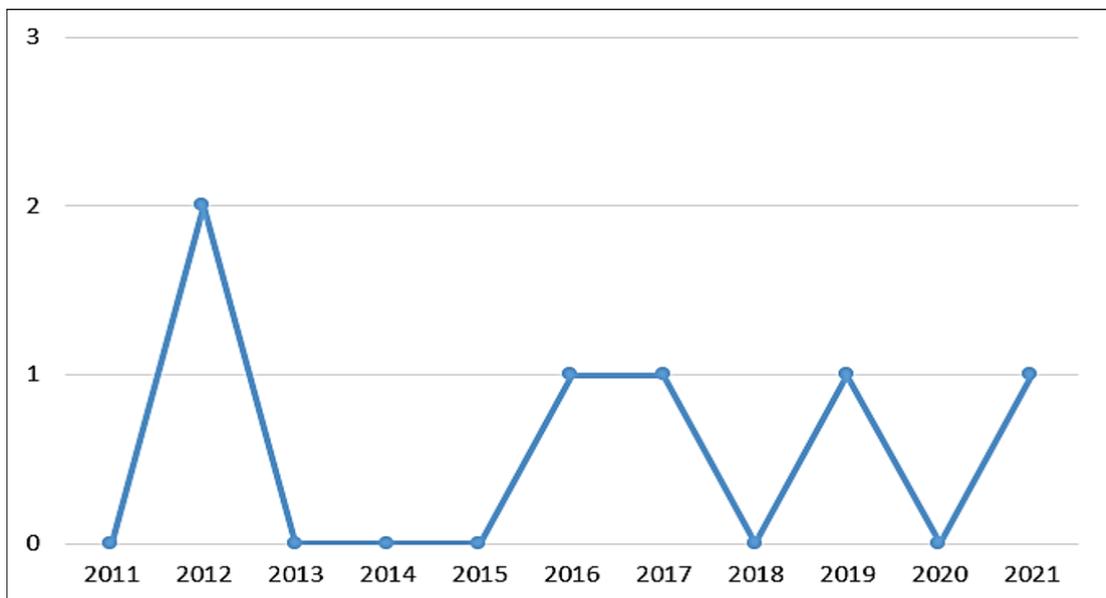
Os artigos selecionados foram analisados de forma descritiva buscando manter a conexão entre os pontos necessários e o conteúdo produzido que contém os vieses objetivados pelo estudo na revisão, permitindo ao leitor uma avaliação clara e individual sobre cada estudo. Sendo os resultados obtidos apresentados através da metodologia descrita pelo estudo de Vieira (2019), que determina a ordem de: estudo e autor; objetivos; principais evidências dos estudos; recomendações, intercorrências nos resultados e a conclusão dos estudos.

6 RESULTADOS

A pesquisa nas plataformas resultou em 201 artigos relacionados com as palavras chaves descritas. Destes, 110 no Periódicos Capes, 24 no PubMed e 67 no Science Direct. Foram excluídos 92 por não atingirem os objetivos do presente estudo e/ou não apresentarem tratamento por uso de probióticos, 56 por ser revisões da literatura, 46 encontravam-se indisponíveis para consulta na íntegra ou não eram gratuitos e 1 tratava-se de um artigo de opinião. Ao fim da seleção foram utilizados 6 artigos dos quais trataram das doenças: modelo de asma, pneumonia por *Klebsiella pneumoniae*, COVID-19, infecções por rinovírus e infecções do trato respiratório superior.

Dos 6 artigos selecionados, 16,67% são provenientes da plataforma PubMed, 50,00% são do Periódicos Capes e 33,33%, da Science Direct. Já em relação a distribuição dos artigos conforme ano de publicação, 66,67% foram publicados nos últimos 5 anos (gráfico 1). Quanto ao desenho do estudo, 3 artigos (50%) são estudos experimentais e 3 (50%) são estudos realizados com seres humanos.

Gráfico 1 – Distribuição de artigos segundo ano de publicação.



Fonte: A Autora, (2021).

Como pode ser observado no quadro 1, os estudos experimentais foram publicados em países como Brasil, Canadá, Coreia do Sul (uma publicação cada).

Já nos estudos em seres humanos, as 3 publicações são oriundas da China, Malásia e Finlândia (Quadro 2).

Os estudos experimentais analisados tiveram como base métodos de análise *in vivo*, *in vitro*, assim como, avaliações histológicas. Nos modelos *in vivo* foram utilizados camundongos transgênicos, camundongos selvagens e camundongos convencionais, com idade entre 6 e 12 semanas de vida, variando entre machos e fêmeas, tratados com *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Bifidobacterium Longum* 5^{1A}.

Já em humanos o estudo foi formado por indivíduos maiores de 18 anos tanto do sexo masculino quanto feminino, tratados com comprimidos orais combinados de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Bacillus*; Cápsulas com revestimento entérico vivo combinado de *Bacillus Subtilis* e *Enterococcus Faecium*; cepa com *Lactobacillus plantarum* e *Bifidobacterium animalis*, subespécie lactisBI-04.

Quadro 1 – Artigos com base em estudos experimentais acerca da relação entre probióticos e doenças respiratórias, 2021

Título e Referência	Objetivos	Metodologia	Conclusão
<p>A Lactobacillus rhamnosus Strain Induces a Heme Oxygenase Dependent Increase in Foxp3+ Regulatory T Cells</p> <p>(KARIMI, K.; KANDIAH, N.; CHAU, J. <i>et al.</i>, 2012).</p>	<p>Avaliar as consequências da alimentação com uma espécie de <i>Lactobacillus</i> no ambiente imunológico no tecido linfático associado ao intestino, e o papel das células dendríticas e da (HO-1) na mediação dessas respostas.</p>	<p>Camundongos transgênicos Balb / c machos adultos (20–25 g) foram mantidos em um ciclo de luz / escuridão automático (períodos de luz de 12 h) e receberam água e ração ad libitum.</p> <p>Os camundongos ingênuos receberam 1×10^9 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ou <i>L.salivarius</i> em 200 µl de caldo de meio líquido MRS via agulha de gavagem oral diariamente por 3, 5 ou 9 dias. Os animais de controle foram tratados diariamente com 200 µl de caldo MRS sozinho. Após os tratamentos, os animais foram sacrificados e as placas de Peyer e linfonodos mesentéricos foram removidos e processados para análise com classificador de células assistido por fluorescência ou isolamento de células. Os camundongos foram aclimatados às instalações dos animais por 1 semana antes da experimentação. Animais da mesma idade (8–9 semanas de idade) foram usados em todos os experimentos.</p>	<p>O tratamento oral com <i>Lactobacillus rhamnosus</i> induz um ambiente tolerogênico nos linfonodos mesentéricos que inclui a geração de células dendríticas regulatórias HO-1 +. Foi identificada a atividade da heme oxigenase como um importante mediador da indução de Foxp3 + Treg por esta bactéria.</p>
<p>Asthma Prevention by Lactobacillus Rhamnosus in a Mouse Model is Associated With CD4+CD25+Foxp3+ T Cells</p> <p>(JANG, S.; KIM, H.; KIM, Y. <i>et al</i> 2012).</p>	<p>Avaliar os efeitos protetores do probiótico <i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> em modelo de asma em camundongo e identificar seu mecanismo de ação.</p>	<p>Camundongos BALB / c fêmeas de seis semanas de idade (N = 7 por grupo) foram sensibilizados por administração intraperitoneal com uma ovalbumina (OVA); 10 µg, grau V e mistura de alumínio (2,25 mg). Uma semana após a primeira sensibilização, a mistura foi administrada uma segunda vez. Sete dias depois, os camundongos inalaram ovoalbumina (OVA) a 1% por meio de um pulverizador ultrassônico (Nescosonic UN-511; Alfresa, Osaka, Japão) por 30 minutos diariamente durante três dias sucessivos (desafio OVA). Os camundongos receberam <i>Lactobacillus</i></p>	<p>A administração oral de <i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> atenuou as características da asma alérgica em um modelo de camundongo e induziu a regulação imunológica por um mecanismo mediado por células CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg.</p>

casei rhamnosus (1×10^9 unidades formadoras de colônia / 600 μ L / camundongo / dia) por via oral de uma semana antes da sensibilização primária até o ponto final do estudo. Os controles negativos receberam apenas solução salina em vez de OVA em ambas as sensibilizações e desafio das vias aéreas. Os controles positivos não receberam mais nada após a sensibilização com OVA.

Controle de Klebsiella pneumoniae infecção pulmonar e imunomodulação por tratamento oral com o probiótico comensal Bifidobacterium longum 5^{1A}

(VIEIRA, A.; ROCHA, V.; TAVARES, L. *et al.*, 2016).

Caracterizar os efeitos e potenciais mecanismos do tratamento com o probiótico *B. longum* 5^{1A} na infecção pulmonar pelo patógeno *Klebsiella pneumoniae*.

B. longum 5^{1A} utilizada neste experimento foi isolada de fezes de uma criança hígida e pertence ao acervo de culturas do Laboratório de Ecologia e Fisiologia de Microrganismos do Instituto de Ciências Biológicas (UFMG). A bactéria foi cultivada em caldo De Man, Rogosa and Sharpe (MRS) (Difco, por 48 h em uma câmara anaeróbia contendo uma atmosfera de 85% N₂, 10% H₂ e 5% de CO₂, a 37 ° C sem agitação. Uma dose única diária de 0,1 mL contendo 10⁸ unidades formadora de colônia (UFC) foi administrada por via intragástrica a cada camundongo por gavagem oral durante 10 dias. Um grupo de controle foi inoculado com PBS. Para preparar bactérias mortas pelo calor., *B. longum* 5 As células^{1A} foram aquecidas em fase logarítmica por 20 min a 70 ° C em banho-maria e, em seguida, lavadas por centrifugação por 20 min a 900 ge o sobrenadante descartado. Depois disso, *B. longum* 5 1A foi ressuspenso em PBS para uma concentração final de aproximadamente 10¹⁰ CFU mL⁻¹ (de uma cultura noturna de 2 × 10⁹ CFU mL⁻¹).

O tratamento oral com a bactéria comensal viva *B. longum* 5^{1A} previne a inflamação pulmonar prejudicial, ativando a detecção imune inata de bactérias, facilitando assim a eliminação de bactérias patogênicas.

Quadro 2 - Artigos com estudos em seres humanos acerca da relação entre probióticos e doenças respiratórias, 2021

Título e Referência	Objetivos	Métodos	Conclusão
<p>The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients</p> <p>QIANG. L; CHENG. F; XU. Q, et al., (2021).</p>	<p>Analisar o papel dos probióticos em pacientes graves com COVID-19.</p>	<p>Estudo retrospectivo de centro único incluiu pacientes adultos gravemente enfermos internados (≥ 18 anos de idade), que foram internados no Wuhan Union Hospital, o hospital designado para pacientes graves, de 3 a 20 de fevereiro de 2020. As características clínicas foram acompanhadas até 15 de março de 2020. Os pacientes foram divididos em grupos probióticos e grupos não probióticos. O tratamento com probióticos incluiu comprimidos orais combinados de <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Enterococcus</i> e <i>Bacillus</i> (<i>Bifidobacterium infantis</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Enterococcus</i> estrume, <i>Bacillus cereus</i>) 1,5 g três vezes ao dia; <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> combinados vivoscomprimidos (<i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Lactobacillus bulgaricus</i>, <i>Streptococcus thermophiles</i>) 2 g tid; Cápsulas com revestimento entérico vivo combinado de <i>Bacillus Subtilis</i> e <i>Enterococcus Faecium</i> (<i>Enterococcus faecium</i>, <i>Bacillus subtilis</i>) 0,5 g tid. Cabia ao médico assistente decidir se deveria administrar probióticos com base nas condições do paciente e a duração média dos probióticos era de 12,94 dias.</p>	<p>Os probióticos possuem a capacidade de moderar a imunidade e diminuir a incidência de infecção secundária em pacientes com COVID-19.</p>
<p>Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A</p>	<p>Investigar os efeitos do <i>Lactobacillus plantarum</i> isolado de leite bovino contra infecções do trato respiratório superior e elucidar os possíveis mecanismos subjacentes às propriedades</p>	<p>Os indivíduos foram recrutados em Penang e Kubang Kerian, Malásia, participantes do sexo masculino e feminino com idades entre 18 e 60 e estivessem dispostos a se comprometer com o estudo durante o experimento. Os critérios de exclusão incluíram diabetes tipo 1, medicação de longo prazo devido a doença grave, HIV / AIDS e</p>	<p>A administração de <i>Lactobacillus plantarum</i>, (9 log UFC) diariamente por 12 semanas teve vários efeitos contra infecções do trato respiratório superior. O mesmo pode proteger as populações adultas contra</p>

randomized, double-blind, placebo-controlled study	imunomoduladoras.	deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Um total de 124 indivíduos foram utilizados nesse estudo, compreendendo 62 indivíduos em cada grupo (<i>Lactobacillus plantarum</i> e placebo) e um adicional de 10% para contabilizar as desistências.	infecção das vias aéreas superiores induzindo efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios, ao mesmo tempo que promove a integridade da barreira mucosa e as ações das células NK.
CHONG. H; ASMAA. N; HOR. Y, <i>et al.</i> , (2019).			
Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – a randomised controlled trial	Determinar o efeito da administração de <i>Bifidobacterium animalis</i> , subespécie <i>lactis</i> BI-04 nas respostas inatas e adaptativas do hospedeiro ao desafio experimental de rinovírus.	Voluntários adultos saudáveis foram recrutados na comunidade da Universidade da Virgínia (UVA). Os voluntários suscetíveis ao rinovírus tipo 39, conforme evidenciado por um título de anticorpos neutralizantes séricos ≤ 1 : foram convidados a participar. Os voluntários que tinham doença respiratória ou gastrointestinal significativa subjacente, doença aguda ou qualquer condição que pudesse comprometer a avaliação dos desfechos do estudo foram excluídos. Todo o pessoal do estudo não tinha conhecimento do esquema de randomização até que o banco de dados do estudo fosse bloqueado. Os voluntários receberam um número de sujeito conforme eles se inscreveram no estudo e, em seguida, forneceram o produto de estudo numerado correspondente ao seu número de sujeito.	A ingestão de <i>Bifidobacterium animalis</i> pode modular as respostas inatas do hospedeiro no nariz e pode impactar a replicação do vírus em humanos.
TURNER. R; WOODFOLK. J; BORISH , J; STEINKE , <i>et al.</i> , (2017).			

Fonte: A Autora, (2021).

7 DISCUSSÃO

Jang *et al.*, (2012) demonstrou que o tratamento oral com o probiótico *Lactobacillus casei rhamnosus* antes do desafio alérgico pode atenuar a inflamação das vias aéreas e a hiperreatividade, em um modelo de camundongo com inflamação alérgica das vias aéreas. Isso foi demonstrado a partir de seus experimentos onde os camundongos, ao serem tratados com esse probiótico e sensibilizados por administração intraperitoneal de OVA (10 µg), simulando a asma alérgica, demonstraram diminuição significativa de hiperresponsividade das vias respiratórias e supressão relevante da contagem total de células de fluido da lavagem broquioalveolar em comparação com os controles positivos ($3,52 \times 10^5$ UFC).

Outra condição benéfica constatada após tratamento com *Lactobacillus casei rhamnosus* no combate ao desafio danoso é a diminuição acentuada na infiltração celular e alterações inflamatórias, conforme determinado pela histopatologia após exame do tecido pulmonar de camundongos, confirmando a sua ação em inibir a inflamação pulmonar induzida por alérgenos. Parte dessas ações citadas são mediadas frente ao mecanismo de resposta alérgica que, após administração oral do probiótico, induziu a ativação de células dendríticas regulatórias, que, por sua vez, promovem a geração de células Treg, CD4+, Foxp3+ nos linfonodos mesentéricos. As células dendríticas podem apresentar antígenos diretamente das bactérias comensais a esses linfonodos e interagir com as células T e B para manter uma resposta imune não inflamatória auxiliando no combate à infecção (JANG *et al.*, 2012).

Karimi *et al.*, (2012) através da análise da ação de 2 cepas de probióticos: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, demonstraram que o uso de *rhamnosus* para tratamento via oral levou a um aumento significativo nos níveis de Células Treg CD4 + CD25 + FoxP3 + nas placas de Peyer e nos linfonodos mesentéricos, atingindo níveis consideráveis após 9 dias de tratamento. Assim, demonstraram que os efeitos apresentados na indução dessas células são dependentes do probiótico *Lactobacillus rhamnosus*, o qual estabelece um ambiente anti-inflamatório, diferentemente do *Lactobacillus salivarius*, que não demonstrou essas ações.

Para determinar se *rhamnosus* deve estar vivo para levar à indução (HO-1), Karimi *et al.*, (2012) também estudaram a funcionalidade entre o ele em seu estado vivo ou morto, através de experimentos utilizando a cepa viva em modelos *in vivo*, apresentando um aumento da expressão de HO-1 em células dendríticas. Em contrapartida, a cepa morta, após submissão à radiação gama, não apresentou ação anti-inflamatória inalterando os níveis de HO-1 em células dendríticas dentro dos linfonodos mesentéricos *in vivo*. Porém, quando submetidas a estudos *in vitro*, as bactérias mortas demonstraram-se ainda mais eficazes na indução da expressão de HO-1 nessas células do que no organismo vivo. Este resultado pode ser justificado pela diferença entre as células vivas e mortas, no tocante ao caminho pelo trato intestinal das bactérias mortas, que apresentam menor desempenho na sua chagada até as placas de Peyer. Além de estarem vivas, as cepas para expressarem HO-1 se mostraram necessárias estarem associadas as células dendríticas. Esses dados sugerem que a atividade HO-1 é um componente importante da indução Foxp3 após a alimentação de *Lactobacillus rhamnosus*, sendo capaz de interagir imunologicamente a partir dessas células em infecções para além do pulmão.

Vieira. A *et al.*, (2016), trazem outra hipótese de ação de probióticos em combate a doenças pulmonares que é evidenciada após investigar a proteção em camundongos contra infecção pulmonar induzida por *Klebsiella pneumoniae* e os potenciais mecanismos envolvidos após suplementação de *Bifidobacterium longum*. A infecção, induziu secreção de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de neutrófilos, aumento significativo da carga bacteriana no pulmão e letalidade de 50%. Esses efeitos tiveram sua ação diminuída após intervenção com o probiótico, estando isso, em parte, associado à ativação da via de sinalização da proteína adaptadora do receptor Toll-like e proteína Adaptadora Contendo Domínio TIR (TIRAP) que produz espécies reativas de oxigênio protegendo o hospedeiro da contaminação, diminuindo significativamente a carga bacteriana. Estas ações permitem um ajuste imunológico e uma restauração acelerada da homeostase pulmonar.

Isso foi confirmado em experimento com camundongos infectados com deficiência de Mal, que se demonstraram incapaz de promover a proteção observada em camundongos infectados do tipo selvagem sem a deficiência da

proteína. Portanto, Vieira *et al.*, (2016) sugerem que o tratamento oral com *Bifidobacterium. longum* previne a inflamação pulmonar danosa, ativando a detecção imune inata de bactérias, facilitando a eliminação dos microrganismos patogênicos, provando ser uma estratégia promissora para melhorar a lesão pulmonar clínica após a infecção por essa bactéria.

O estudo de Qiang *et al.*, (2021), por sua vez, demonstra evidências clínicas de como os probióticos aumentam a resposta imunológica regredindo a infecção secundária em pacientes graves com COVID-19 em 311 pacientes de hospital na cidade de Wuhan, tratando um grupo com comprimidos orais combinados de probióticos e outro, placebo. Desses pacientes, 75,61% que foram tratados com probióticos sobreviveram à alta hospitalar com a mediana do dia de internação de 32 dias e tempo médio de eliminação do vírus de 23 dias, enquanto 78,19% dos pacientes sem o tratamento de probióticos recebeu alta com o dia de internação médio de 20 dias e o tempo médio de eliminação do vírus de 17 dias.

Alguns parâmetros bioquímicos foram incluídos diariamente para acompanhamento do quadro, deles, apenas IL-6, velocidade de hemossedimentação (VHS), e proteína C reativa (PCR) estavam em níveis significativamente mais elevados em pacientes tratados com probióticos. A PCR é utilizada como parâmetro inflamatório para prever a progressão e o resultado da COVID-19, possibilitando uma maior chance de piora do quadro e maior chance de morte no grupo dos não tratados. Em checagem dos exames foi observado também que houve um aumento de células T totais, células T CD8+, em comparação com o grupo de pacientes que não usaram probióticos, o que indica que os probióticos podem auxiliar a resposta imunológica em pacientes com COVID-19 grave (QIANG *et al.*, 2021).

Chong *et al.*, (2019) analisaram o mecanismo de ação do *Lactobacillus plantarum* e placebo administrados por 12 semanas. Os autores observaram que o uso desse probiótico tem a capacidade de auxiliar no combate a infecção do trato respiratório superior de adultos através de efeitos imunomodulador e anti-inflamatório enquanto promove a integridade da barreira mucosa e as ações das células natural Killer (NK). *Lactobacillus plantarum*, foi responsável por abrandar os sintomas nasais e a frequência das infecções do trato respiratório superior por meio da diminuição das citocinas pró-inflamatórias plasmáticas (TNF- α , Interferons- γ),

elevação das anti-inflamatórias (IL- 10 e IL-4); aliviando os parâmetros inflamatórios de forma mais eficiente do que o placebo durante 12 semanas. Ainda sobre os parâmetros plasmáticos, o mesmo levou a uma menor ativação de células T em comparação com o controle ao longo de 12 semanas, acompanhada por mais células NK não paradas e maduras.

Os autores também afirmaram que a ação do *Lactobacillus plantarum* na redução da peroxidação plasmática, a partir de análises dos níveis de ácido tiobarbitúrico e aumento dos níveis de glóbulos vermelhos antioxidantes (potencial antioxidante de redução férrico) em comparação com o grupo placebo de meia idade. Além disso, demonstraram aumentar as propriedades epiteliais auxiliando na sua integridade e conseqüentemente as tornando mais eficazes na filtração dos antígenos (CHONG *et al.*, 2019).

Turner *et al.*, (2016) por sua vez, analisou as reações em níveis inatos e adaptativos de pacientes submetidos a desafio com modelo de rinovírus em humanos, após ingestão de *Bifidobacterium animalis*, subespécie *lactis* BI-04 e placebo. Os resultados com a essa cepa relevaram que a resposta CXCL8 frequente nessa infecção foi significativamente reduzida em 5 dias após desafio e diminuiu a contagem de títulos virais por contagem de lavagem nasal na linha de base, porém teve um efeito modesto sobre a resposta inflamatória à infecção por rinovírus. Houve também, um aumento estatisticamente significativo na concentração de óxido nítrico exalado em resposta à infecção por rinovírus em ambos os grupos probiótico e placebo, sem significativa diferença entre os dois.

Turner *et al.*, (2016) afirmaram a importância do estudo frente a sugestão da ação de *Bifidobacterium animalis* em modular as respostas inatas do hospedeiro no nariz e impactar a replicação do vírus em humanos. Embora esses efeitos sejam modestos. Diante dos resultados apresentados, os autores sugerem a participação dos probióticos nas doenças respiratórias agindo como uma substância reguladora do sistema imunológico, ajudando a manter a homeostase quando se trata de respostas inflamatórias e anti-inflamatórias, desencadeando ações capaz de interferir no processo infeccioso pulmonar, diminuindo contagem bacteriana do órgão, além de atenuar a integridade da barreira mucosa intestinal promovendo benefícios ligados ao desfecho das doenças. Embora tenha relatado eventos adversos gastrointestinais apenas no grupo probiótico (13 ocorrências em 9

sujeitos), os autores não os detalham, podendo ser efeitos transitórios secundários decorrentes da utilização de fibras que não eram utilizadas com frequência, podendo resultar em meteorismo e distensão abdominal (JOHNSTON *et al.*, 2012; GOLDENBERG *et al.*, 2017).

8 CONCLUSÕES

Os dados do presente estudo permitem concluir que a integridade da microbiota desempenha um papel crítico na regulação imunológica para o combate frente a desafios patogênicos locais e sistêmicos. Além disso, a alteração dessa integridade é capaz de desencadear processos inflamatórios, aumentando as chances de complicações no quadro de pacientes com doenças respiratórias.

Os resultados também evidenciam que esses efeitos deletérios causados pela disbiose podem ser minimizados pela ingestão de probióticos de forma coadjuvante ao tratamento dessas doenças, visto que eles podem atuar como precursores de fatores anti-inflamatórios que geram ações benéficas como: atenuar os sintomas nasais em humanos, reduzir a taxa de mortalidade em camundongos, e alterar a permeabilidade celular.

Mesmo que os mecanismos de atuação desses probióticos ainda requeiram maiores delineamentos, conclui-se que as evidências obtidas em estudos experimentais complementam o viés científico no cuidado preventivo e terapêutico que o uso de probióticos pode conferir ao quadro de pacientes humanos infectados com doenças respiratórias, conforme demonstram os estudos discutidos neste trabalho.

De modo geral, é possível sugerir que futuros ensaios clínicos sejam realizados com uso mais aprimorado de escalas, questionários, acompanhamento de avaliação de sintomas e exames laboratoriais específicos, além da necessidade de maior tempo de observação para avaliar possíveis efeitos adversos, melhorando a qualidade da abordagem a fim de comprovar a modulação intestinal via probióticos como um meio de tratamento adicional das doenças respiratórias.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDRE, Y.; LE BLAY, G.; BOISRAME-GASTRIN, S. et al. (2014). Probióticos: uma nova forma de combater as infecções pulmonares. **Médecine et Maladies Infectieuses**, Cambridge, v. 44, n. 1, p. 9–17. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X13001558?via%3Dihub>. Acesso em: 06 dez. 2021.
- ALONSO, V.; GUARNER, F. Linking the gut microbiota to human health. **British Journal Of Nutrition**. Cambridge, v. 109, p. 21-26. 29 jan. 2013. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/linking-the-gut-microbiota-to-humanhealth/980303008B0F0350B6217EDA13D6449A#>. Acesso em: 21 mar. 2021.
- ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX. **El impacto global de la Enfermedad Respiratoria**. 2. ed. México: Asociación Latinoamericana de Tórax, 2017. Disponível em: https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease_POR.pdf. Acesso em: 20/03/2021.
- BECK, J.; YOUNG, V.; HUFFNAGLE, G. The microbiome of the lung. **Translational Research**, New York, v. 160, n. 4, p. 258–266, 2012. Disponível em: [https://www.translationalres.com/article/S1931-5244\(12\)00067-9/fulltext](https://www.translationalres.com/article/S1931-5244(12)00067-9/fulltext). Acesso em: 01 dez. 2021.
- BELKACEM, N.; SERAFINI, N.; WHEELER, R. *et al.* Lactobacillus paracasei feeding improves immune control of influenza infection in mice. **Plos One**, San Francisco, v. 12, n. 9, p. e0184976, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184976#sec008>. Acesso em: 07 dez. 2021.
- BRASIL, Conselho Nacional de Secretaria de Saúde. **Painel de análise do excesso de mortalidade por causas naturais no Brasil**. Brasília: CONASS, 2021. Disponível em: <https://www.conass.org.br/indicadores-de-obitos-por-causas-naturais/>. Acesso em: 01 dez. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo Coronavírus COVID-19. **Boletim Epidemiológico Especial**, Semana Epidemiológica 8, Brasília, 21 a 27 fev. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/05/boletim_epidemiologico_covid_52_final2.pdf. Acesso em: 19 mar. 2021.
- BRASIL, Conselho Nacional de secretários de saúde. **Painel de dados de COVID - 2021**. Brasília: CONASS, 2021. Disponível em: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>. Acesso em: 05 jun. 2021.
- BUDDEN, K.; GELLATLY, S.; WOOD, D.; *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. **Nature Reviews Microbiology**, Londres, v. 15, n. 1, p. 55–63, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2016.142>. Acesso em: 21 mar. 2021.

CARDING, S.; VERBEKE, K.; VIPOND, D. *et al.* Dysbiosis of the gut microbiota in disease. **Microbial ecology in health and disease**, Madri, v. 26, p. 26191, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651997/>. Acesso em: 01 dez. 2021.

DHAR, D; MOHANTY, A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. **Virus Research**, Amsterdam, v. 285, p. 198018, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430279/>. Acesso em: 06 dez. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A ALIMENTAÇÃO E AGRICULTURA. **Diretrizes para Avaliação de Probióticos em Alimentos da FAO / OMS**. Genebra: OMS, 2002 Disponível em: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. Acesso em: 06 dez. 2021.

DU, Xianjin; WEI, Jie; TIAN, Dan; WU, Miao. contributes to intestinal injury in a murine model of Staphylococcus aureus pneumonia-induced sepsis via targeting surfactant protein D. **Journal of Cellular Physiology**, Florida, v. 235, n. 1, p. 563–572, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.28995>. Acesso em: 06 dez. 2021.

DUMAS, A.; BERNARD, L.; POQUET, Y.; *et al.* The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. **Cellular Microbiology**, Oxford, v. 20, n. 12, p. e12966, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cmi.12966>. Acesso em: 21 mar. 2021.

FANER, R.; SIBILA, O.; AGUSTÍ, A.; *et al.* The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 49, n. 4, p. 1602086, 2017. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/49/4/1602086>. Acesso em: 07 dez. 2021.

FAO/WHO. **Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food**, London, Ontario, Canada: FAO, 2002. Disponível em: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. 06 dez. 2021.

GALVÃO, I.; TAVARES, L.; CORRÊA, R. *et al.* The Metabolic Sensor GPR43 Receptor Plays a Role in the Control of Klebsiella pneumoniae Infection in the Lung. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 9, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515566/>. Acesso em: 06/12/2021.

GBD 2016 CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Global Health Metrics, The Lancet**, London, v. 390, n. 10100, p. 1151-1210, 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32152-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32152-9/fulltext). Acesso em: 11 maio 2021.

GOLDENBERG, J.Z.; YAP, C.; LYTVYN, L.; *et al.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 11, n. 5, p.12-19 2017. Disponível em:

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563>. Acesso em: 06 dez. 2021.

GOMES, M.; Ambiente e pulmão. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 28, n. 5, p. 261–269, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jpneu/a/pPkDhmgSFCjSRs54wcThvBP/?lang=pt>. Acesso em: 14 dez. 2021.

HUFFNAGLE, G. The Microbiota and Allergies/Asthma. **PLOS Pathogens**, San Francisco, v. 6, n. 5, 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000549>. Acesso em: 21 mar. 2021.

JOHNSTON, B.; S.Y, S.; GOLDENBERG, J.; *et al.* Probiotics for the Prevention of Clostridium difficile–Associated Diarrhea. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 157, n. 12, p. 878, 2012. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563>. Acesso em: 06 dez. 2021.

KARIMI, K.; INMAN, M.; BIENENSTOCK, J. *et al.* Lactobacillus reuteri–induced Regulatory T cells Protect against an Allergic Airway Response in Mice. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 179, n. 3, p. 186–193, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029003/>. Acesso em: 08 ago. 2021.

KAWAHARA, T.; TAKAHASHI, T.; OISHI, K. *et al.* Consecutive oral administration of Bifidobacterium longum MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. **Microbiology and Immunology**, Virgínia, v. 59, n. 1, p. 1–12, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400245/>. Acesso em: 07 dez. 2021.

KEELY, S.; TALLEY, N.; HANSBRO, P. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. **Mucosal Immunology**, New York, v. 5, n. 1, p. 7–18, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mi201155#citeas>. Acesso em: 21 mar. 2021.

KELLY, J.; MINUTO, C.; CRYAN, J.; *et al.* Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. **Frontiers in neuroscience**, Lausanne, v. 11, p. 490, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2017.00490/full>. Acesso em: 08 jun. 2021.

LEE, N.; KIM, W. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. **Experimental & Molecular Medicine**, Nova York, v. 49, n. 5, p. e340–e340, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/emm201736>. Acesso em: 06 dez. 2021.

LODE, H.; ALLEWELT, M.; BALK, S. *et al.* A Prediction Model for Bacterial Etiology in Acute Exacerbations of COPD. **Infection**, Munique, v. 35, n. 3, p. 143–149, jun. 2007. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-007-6078-z>. Acesso em: 21 mar. 2021.

LUO, Y.; XIAO, Y.; ZHAO, J. *et al.* The role of mucin and oligosaccharides via cross-feeding Activities by *Bifidobacterium* : A review. **Int. J. Biol. Macromol.** Guildford, 167, p. 1329-1337., 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202267/>. Acesso em: 06 dez. 2021.

LUU, M.; STEINHOFF, U.; VISEKRUNA, A. Functional heterogeneity of gut-resident regulatory T cells. **Clinical & Translational Immunology**, Chicago, v. 6, n. 9, p. e156, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/cti.2017.39>. Acesso em: 06 dez. 2021.

MAYNARD, C.; ELSON, C.; HATTON, R. *et al.* Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. **Nature**, Londres, v. 489, n. 7415, p. 231–241, 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature11551>. Acesso em: 11 nov. 2021.

MCALREER, J.; KOLLS, J. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. **European Journal of Immunology**, Cambridge, v. 48, n. 1, p. 39–49, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.201646721>. Acesso em: 06 dez. 2021.

MELO. B. Prevalência de disbiose intestinal e sua relação com doenças crônicas não transmissíveis em estudantes de uma Instituição de Ensino Superior de Fortaleza-CE. **RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 12, n. 74, p. 767–775, 2018.

MORAES, M. Efeitos funcionais dos probióticos com ênfase na atuação do kefir no tratamento da disbiose intestinal. **UNILUS Ensino e Pesquisa**. São Paulo, v. 14, n. 37, out./dez.2017. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/939/u2017v14n37e939>. Acesso em: 13 nov. 2021.

NEURATH, M.; FINOTTO, S.; GLIMCHER, L. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. **Nature Publishing Group**. New York, p. 567-573. 01 jun. 2002. Disponível em: http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/immunology/2004/misc/articles/Mucosal_immunity_review.pdf. Acesso em: 21 mar. 2021.

O'DWYER, D.; DICKSON R.; MOORE, B. The Lung Microbiome, Immunity, and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease. **The Journal of Immunology**. Baltimore, v. 196, n. 12. 15 Jun 2016. Disponível em: <https://www.jimmunol.org/content/196/12/4839>. Acesso em: 06 dez. 2021

OHNMACHT, C. Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders. **Allergo Journal International**, Berlin, v. 25, n. 5, p. 114–123, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40629-016-0118-0>. Acesso em: 06 dez. 2021

PARK, M.; NGO, V.; KWON, Y. *et al.* Lactobacillus plantarum DK119 as a Probiotic Confers Protection against Influenza Virus by Modulating Innate Immunity. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 8, n. 10, p. e75368, 2013. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075368>. Acesso em: 07 dez. 2021.

PEARCE, N.; AÏT-KHALED, N.; BEASLEY, R.; *et al.* Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax, BMJ Journals**. London v. 62, n. 9, p. 758–766, 2007. Disponível em: <http://thorax.bmj.com/content/62/9/758.long>. Acesso em 19 mar. 2021.

PEREIRA, I.; FERRAZ, I. Suplementação de glutamina no tratamento de doenças associadas à disbiose intestinal. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**, Salvador, v. 1, n. 1, p. 46–46, 2017. Disponível em: <https://seer-adventista.com.br/ojs3/index.php/RBSF/article/view/830>. Acesso em: 06 dez. 2021

RACEDO, S.; VILLENA, J.; MEDINA, M. *et al.* Lactobacillus casei administration reduces lung injuries in a Streptococcus pneumoniae infection in mice. **Microbes and Infection**, Paris, v. 8, n. 9–10, p. 2359–2366, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286457906002279?via%3Dihub>. Acesso em: 06 dez. 2021

RUBIN, E.; GORSTEIN, F. **Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/33445/2/Infecções%20Respiratórias%20de%20importância%20clínica%20uma%20revisão%20sistemática.pdf>. Acesso em 19 mar. 2021.

RUTTEN, E.; LENAERTS, K.; BUURMAN, W. *et al.* Integridade intestinal perturbada em pacientes com DPOC: efeitos das atividades da vida diária. **Revista de ciência médica e biológica**, Salvador, n. 145, p. 245-252, 2014. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2021.

SANTAMARINA, L.; MIRANDA, J.; MONDRAGON, A. *et al.* Potential Use of Marine Seaweeds as Prebiotics: A Review. **Molecules**, Basel, v. 25, n. 4, p. 1004, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102343/>. Acesso em: 06 dez. 2021.

SCALES, S.; DICKSON, R.; HUFFNAGLE, G. A tale of two sites: how inflammation can reshape the microbiomes of the gut and lungs. **Journal of Leukocyte Biology**, Nova York, v. 100, n. 5, p. 943–950, 2016. Disponível em: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.3MR0316-106R>. Acesso em: 06 dez. 2021

SCHUIJT, T.; LANKELMA, J.; SCICLUNA, B.; *et al.* The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. **Gut**, Londres, v. 65, n. 4, p. 575–583, 2015.

SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. **Plos Biology**, San Francisco, v.16, 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002533>. Acesso em: 21 mar. 2021.

SHREINER, A.; KAO, J.; YOUNG, V. The gut microbiome in health and in disease. **Current Opinion in Gastroenterology**, Nova York, v. 31, n. 1, p. 69–75, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/Abstract/2015/01000/The_gut_microbiome_in_health_and_in_disease.12.aspx. Acesso em: 21 mar. 2021..

SIDHU, M.; POORTEN, D. The gut microbiome, **Australian family physician**, Berlin, v. 46, n. 4, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376573/>. Acesso em: 06 dez. 2021.

SOLER, N.; TORRES, A.; EWIG, S.; *et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**. New York, v. 157, p. 1498-1505. maio 1998. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.157.5.9711044>. Acesso em: 21 mar. 2021.

SOUZA, M.; SILVA, M.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é? Como fazer isso?. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, Mar. 2010. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000100102&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 25 abr. 2021.

STETLER, C.; MORSE, D.; RUCKI, S. *et al.* Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. **Applied Nursing Research**. New York, v. 11, n.4, p. 195-206. nov. 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0897189798803297?via%3Dihub#!>. Acesso em: 25 abr. 2021.

SUNDARARAMAN, A.; RAY, M.; RAVINDRA, P. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Berlin, v. 104, n. 19, p. 8089–8104, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813065/>. Acesso em: 06 dez. 2021.

TORRE, L.; BRAY, F.; SIEGEL, R. *et al.* Global Cancer Statistics, 2012. **American Cancer Society Journals**. Hoboken, p. 87-108. Mar, 2015. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.3322%2Fcaaac.21262>. Acesso em: 20 mar. 2021.

TROMPETTE, A.; GOLLWITZER, E.; PATTARONI, C. *et al.* Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c⁺ Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8⁺ T Cell Metabolism. **Immunity**, Cambridge, v. 48, n. 5, p. 992-1005.e8, 2018. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768180/>. Acesso em: 06 dez. 2021.

URSI, E.; GAVÃO, C. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 14, n. 1, p. 124-131, Feb. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692006000100017&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 25 abr. 2021.

WANG, H.; LIAN, P.; NIU, X. *et al.* TLR4 deficiency reduces pulmonary resistance to *Streptococcus pneumoniae* in gut microbiota-disrupted mice. **Plos One**, San Francisco, v. 13, n. 12, p. e0209183, 2018. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0209183>. Acesso em: 06 dez. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Respiratory tract diseases**. Genebra: OMS, 2015. Acesso em: 07/11/2021. Disponível em: http://www.who.int/topics/respiratory_tract_diseases/en/. Acesso em: 06 dez. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Coronavirus (COVID-19). **Dashboard With Vaccination Data**. Genebra: OMS, 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 06 dez. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. **A comprehensive approach**. Geneva, WHO, 2007. Disponível: http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/. Acesso em 19 mar. 2021.

XAVIER, R.; PODOLSKY, D. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, London, v. 448, n. 7152, p. 427–434, 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature06005#article-info>. Acesso em: 21 mar. 2021.

ZHANG, D.; LI, S.; WANG, N.; *et al.* The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. **Frontiers In Microbiology**. Lausanne, v. 11. 25 fev. 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.00301/full>. Acesso em: 21 mar. 2021.