

MICROBIOTA PULMONAR E GASTROINTESTINAL: IMUNOMODULAÇÃO RECÍPROCA?

Catarina Nobile Portezan¹, Ligia Maria Molinari Capez²

¹Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Programa Voluntário de Iniciação Científica (PVIC/UniCesumar). cathnp@gmail.com

²Orientadora, Mestre, Docente do curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. ligia.capel@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

A microbiota pulmonar apresenta microrganismos que colaboram na modulação do sistema imunológico, e estudos demonstram que existe uma possível associação com a microbiota intestinal no controle ou indução das doenças pulmonares. O presente estudo teve como objetivos compreender se a microbiota pulmonar apresenta relação imunomoduladora recíproca com a microbiota gastrointestinal e estabelecer a relação da microbiota pulmonar com doenças pulmonares recorrentes. Trata-se de uma revisão integrativa, orientada pelas etapas do fluxograma PRISMA, busca de artigos científicos realizada nas bases de dados Scielo, LILACS, American Society of Microbiology, PubMed, Portal Capes, Biblioteca Nacional de teses e dissertações, Portal capes, Biblioteca digital mundial publicados nos anos de 2014-2020, nas línguas espanhola, inglesa e portuguesa. Houve utilização de critérios de inclusão e exclusão e categorização dos artigos em níveis de evidência. A revisão foi constituída por sete artigos, sendo cinco de coorte prospectivo, um caso-controle prospectivo e um prospectivo transversal. Os estudos analisados não relatam reciprocidade imunomoduladora entre microbiota intestinal e microbiota pulmonar, no entanto demonstram relação imunomoduladora entre a microflora intestinal e o aparecimento de doenças pulmonares, quando há condição de disbiose entre os microrganismos da comunidade microbiana intestinal. Dessa forma, há necessidade de novas pesquisas sobre a reciprocidade da microbiota pulmonar com a microbiota intestinal em humanos e sua relação com doenças que ocorrem no trato respiratório inferior.

PALAVRAS-CHAVES: Microrganismos; Pulmão; Sistema Imunológico.

1 INTRODUÇÃO

O sistema respiratório é formado pelas cavidades nasais, cavidades orais até os alvéolos presentes nos pulmões (BASSIS *et al.*, 2015). Apresenta uma diversidade de microrganismos não patogênicos, como bactérias, fungos e vírus, compondo o seu microbioma (COSTA *et al.*, 2018). Acreditava-se que apenas o trato respiratório superior apresentava bactérias, mas a partir de estudos recentes foram encontrados em pessoas saudáveis espécies bacterianas no líquido broncoalveolar e no restante do trato respiratório inferior. De acordo com estudos de Bassis *et al.* (2015) os filos bacterianos mais comuns identificados foram *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*, já os gêneros que compõem mais comumente esse ecossistema são *Prevotella*, *Veillonella* e *Streptococcus*.

A quantidade de bactérias comensais na microbiota pulmonar de cada indivíduo varia, uma vez que depende tanto das pressões seletivas internas quanto externas, principalmente a partir de condições da primeira infância, como o tipo de parto, amamentação, uso de antibióticos (HERBST *et al.*, 2011; CAMPOS, 2018). A eficiência ou deficiência desses fatores influenciarão na forma como os microrganismos presentes na microbiota pulmonar modulam o sistema imunológico nas próximas faixas etárias (COSTA *et al.*, 2018; HERBST *et al.*, 2011).

Certos microrganismos presentes no microbioma pulmonar, principalmente as bactérias parecem ter influência na modulação do sistema imunológico, tanto na imunidade inata quanto na adaptativa, ajudando a manter um estado de homeostasia do trato respiratório, mas também auxiliando no combate e regulação de patologias pulmonares, como asma, fibrose cística, doenças intersticiais, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e tuberculose pulmonar, causadas por fatores intrínsecos e extrínsecos

(COSTA *et al.*, 2018; VENKATARAMAN *et al.*, 2015). Acredita-se também que a microbiota pulmonar se relaciona com a microbiota do trato gastrointestinal em mecanismos de defesa do corpo, no entanto, estes mecanismos não são totalmente elucidados (COSTA *et al.*, 2018; HERBST *et al.*, 2011).

Conhecer e entender a importância dos microrganismos presentes na microbiota pulmonar, sua atuação na defesa ou geração de doenças, bem como a relação de imunomodulação da microbiota gastrointestinal sobre a microbiota pulmonar é fundamental para estabelecer possíveis estratégias preventivas e para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas em relação a patologias de origem pulmonar ou gastrointestinal (COSTA *et al.*, 2018; HERBST *et al.*, 2011).

Diante disso, a presente revisão integrativa tem como intuito compreender se a microbiota pulmonar apresenta ação imunomoduladora recíproca com a microbiota gastrointestinal e estabelecer sua relação com doenças pulmonares recorrentes. Além de elencar os tipos de microrganismos presentes nos vários nichos do trato respiratório inferior, avaliar a relação imunomoduladora recíproca entre a microbiota pulmonar e a microbiota do trato gastrointestinal, e analisar a relação estabelecida entre a microbiota normal do pulmão e as doenças pulmonares mais recorrentes: asma, fibrose cística, DPOC, tuberculose pulmonar e doenças intersticiais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa que teve como pergunta norteadora: as microbiotas pulmonar e gastrointestinal apresentam relação imunomoduladora recíproca? Para organização na busca de trabalhos científicos foram realizadas pesquisas bibliográficas em bases de dados indexadas, como *Scielo*, *LILACS*, *American Society of Microbiology*, *PubMed*, Portal Capes, Biblioteca Digital Mundial e Biblioteca Nacional de Teses e Dissertações, além da busca manual de artigos. Para o levantamento dos artigos, foi utilizado o fluxograma Prisma (MOHER *et al.*, 2009) que se baseou na identificação, seleção, elegibilidade, e inclusão, como forma de orientação para realização do presente trabalho.

Os descritores utilizados na busca dos artigos científicos foram: “Sistema Imunológico” AND “Microbiota” AND “Pulmão”; “Microbiota” AND “Pulmão”; “Sistema Imunológico” AND “Microbiota”; “Sistema Imunológico” AND “Pulmão”; “*Immune System*” AND “*Microbiota*” AND “*Lung*”; “*Microbiota*” AND “*Lung*”; “*Immune System*” AND “*Microbiota*”; “*Immune System*” AND “*Lung*”; “*Sistema Inmunológico*” AND “*Microbiota*” AND “*Pulmón*”; “*Microbiota*” AND “*Pulmón*”; “*Sistema Inmunológico*” AND “*Microbiota*”; “*Sistema Inmunológico*” AND “*Pulmón*”. Com a utilização destes descritores foi encontrado número reduzido de trabalhos científicos que colaboraram para responder à pergunta norteadora da presente revisão. Dessa forma, somado a eles, foram acrescentados os descritores “Microbiota” AND “Pulmão” AND “Intestino”; “Microbiota” AND “Eixo intestino-pulmão”; “Microbiota” AND “Lung” AND “Gut”; “Microbiota” AND “Intestine-Lung Axis”; “Microbiota” AND “Pulmón” AND “Intestino”; “Eje Intestino-Pulmón”.

Foram utilizados como critérios de inclusão trabalhos publicados entre os anos de 2014 a 2020 em língua portuguesa, inglesa e espanhola; estudos de coorte, casos-controle, prospectivos transversais e experimentais desenvolvidos com seres humanos. Foram excluídos os artigos não relacionados com a pergunta norteadora; que envolvessem estudos com animais ou fossem editoriais ou revisões.

Os trabalhos incluídos foram categorizados em relação ao tipo de pesquisa e nível de evidência. Foram confeccionadas tabelas com informações de cada trabalho selecionado, com o intuito de facilitar a melhor compreensão das informações presentes, e utilizar o método de comparação entre eles para responder à pergunta norteadora.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na presente revisão integrativa foram avaliados sete artigos que apresentaram todos os critérios de inclusão determinados na metodologia. Entre os artigos analisados, um deles é um estudo multicêntrico desenvolvido por várias clínicas do mesmo centro médico (*Dartmouth Hitchcock Medical Center*); um dos estudo foi realizado no *Central University Hospital of Asturias*, em Astúrias-Espanha; outro no *Rajan Babu Institute of Pulmonary Medicine and Tuberculosis (RBIPMT)*, Delhi-Índia; um no *Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya, Moscow-Russia*; outro no *Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, China*; um no *Hunter Medical Research Institute (HMRI), New Castle, Austrália*; e um como provável sede, por não ter sido descrito no periódico, o *Chengdu Public Health and Therapeutic Center, Chengdu, China*.

Com relação ao local onde os artigos selecionados foram publicados, cinco deles são provenientes de jornais, sendo dois em jornais acadêmicos, um deles voltado à área de pediatria, um jornal relacionado a fisiologia dos seres vivos e um jornal referente a micro-organismos maléficos e sua associação com o hospedeiro. O restante dos trabalhos foi publicado em revistas científicas, sendo uma voltada ao setor médico e à ciência, e outra aos profissionais da saúde.

Com relação aos tipos de delineamento de pesquisa dos estudos incluídos, constatou-se cinco estudos do tipo coorte-prospectivo, um caso-controle prospectivo e um prospectivo transversal. Em relação ao nível de evidência dos trabalhos selecionados, a classificação foi determinada em nível 4. Após a tabulação dos dados foi possível avaliar aspectos determinados pelos objetivos e foi possível também responder às perguntas norteadoras.

As diversas microbiotas em nichos do corpo humano têm demonstrado grande importância para a proteção contra microrganismos patogênicos, metabolismo de substâncias, absorção de nutrientes, imunomodulação, entre outros. A determinação dos filios, gêneros e até mesmo espécies residentes nas microbiotas é essencial para inferir sobre processos metabólicos que podem ocorrer naquele nicho específico. Foram reconhecidos como filios da microbiota pulmonar os *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria* em adultos considerados saudáveis (HILTY *et al.*, 2010; CHARLSON *et al.*, 2011; ERB-DOWNWARD *et al.*, 2011; HUANG *et al.*, 2011; PRAGMAN *et al.*, 2012; SEGAL *et al.*, 2013; SZE *et al.*, 2012). Com relação aos gêneros presentes neste microbiota bacteriana prevaleceram os *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Veillonella* (MARSLAND *et al.*, 2014; ROGERS *et al.*, 2014; CHOTIRMALL *et al.*, 2017). Esta microbiota apresenta alta diversidade, porém baixa quantidade de colônias. Entretanto, em determinadas patologias esta diversidade pode decair, ocorrendo preponderância de gêneros sobre outros (WANG *et al.*, 2016; SCALES, 2015; von MUTIUS, 2014). Além disso, segundo os estudos de Bassis *et al.* (2015), a cavidade oral é o local de fornecimento primário da microbiota pulmonar, sendo que para a constituição desta última depende-se de três condições fundamentais, sendo elas a imigração, eliminação e taxas de crescimento relativos de seus integrantes. Apesar disso, considerando os dados trazidos pelos artigos analisados, não foi possível determinar os filios de micro-organismos predominantes no trato respiratório inferior, no entanto foram observados em vários trabalhos que existe relação entre os filios, gêneros e espécies presentes no intestino e a evolução de doenças de manifestação respiratória. Segundo Hoen *et al.* (2015), estudos realizados em bebês com fibrose cística nos primeiros meses de vida até os 34 meses revelaram a relação entre o agravamento da doença pulmonar e a constituição da microbiota intestinal, possivelmente por conta da redução dos gêneros bacterianos intestinais *Parabacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, sendo a redução populacional dos dois últimos relacionada ao agravo da

doença. Segundo o mesmo estudo, além das crianças apresentarem redução no número de bactérias responsáveis por regular a atuação do sistema imunológico do intestino, houve a predominância de microrganismos patogênicos, como bactérias gram-negativas presentes tanto no intestino quanto nos pulmões. Os gêneros *Bifidobacterium* e *Bacteroides* estariam relacionados também com o aparecimento da asma (BJORKSTEN *et al.*, 1999; BJORKSTEN *et al.*, 2001; KALLIOMAKI *et al.*, 2001).

De acordo com Hevia *et al.* (2016), em indivíduos com asma alérgica, foram observadas quantidades maiores dos gêneros bacterianos *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium*, quando comparados ao grupo controle (não asmáticos). A espécie *Bifidobacterium adolescentis* foi a predominante no primeiro grupo, sendo associada negativamente com a duração dessa enfermidade e positivamente com a produção de imunoglobulina E (IgE), que está estreitamente relacionada à hipersensibilidade tipo I. No entanto, a sua quantidade é distinta na asma de curto e longo prazo, uma vez que as bifidobactérias encontram-se em baixa quantidade em períodos longos da doença. No grupo controle outras espécies de bifidobactérias foram predominantes, como *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* e *Bifidobacterium bifidum*.

Alguns microrganismos da microbiota intestinal são responsáveis pela metabolização de fibras não fermentescíveis, dando origem a compostos como os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), moléculas que atuam sobre linfócitos reguladores, reduzindo a atuação de linfócitos T, o que protegeria o intestino de um estado inflamatório. Entre os SCFAs estão o acetato, o propionato e o butirato. Ivashkin *et al.* (2019) relataram em seu trabalho com pacientes asmáticos que em indivíduos caracterizados com asma alérgica (perfil 1, 59%), houve a redução no número de microrganismos aeróbios/facultativos como *Escherichia coli*, *Streptococcus* e *Staphylococcus*, e também diminuição na concentração de acetato, houve ainda aumento de propionato e butirato, com acréscimo de gêneros anaeróbios estritos, como *Bacteroides*, *Eubacteria*, *Fusobacteria*, *Coprococcus*, e também da flora patogênica. Em indivíduos com asma não alérgica (perfil 2, 25%), houve redução na concentração de propionato, o que pode ser explicado pela elevada absorção desse ácido ou por uma provável redução na atividade metabólica dos microrganismos da flora anaeróbica intestinal. Além disso, houve também a diminuição na concentração do acetato, mas aumento de butirato. No terceiro e último grupo, considerados como indivíduos saudáveis (perfil 3, 17%), constatou-se a redução na concentração de ácidos de quatro carbonos, ao passo que ocorreu a predominância de propionato e acetato. A elevação desse último pode ter relação com a presença aeróbica de microrganismos dos gêneros *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Citrobacter* spp. e outros, sendo estes os representantes patogênicos presentes na microflora intestinal.

Dietas suplementadas com fibras têm sido consideradas no tratamento de doenças respiratórias, pois parecem atuar na composição e função da microbiota intestinal. De acordo com McLoughlin *et al.* (2019), pacientes asmáticos apresentaram contenção de sua patologia quando submetidos à nutrição suplementada com inulina. A inulina é uma fibra alimentar, pertencente ao grupo dos frutooligossacarídeos, encontrada na natureza em uma variedade de hortaliças, é considerada um prebiótico por estimular seletivamente a proliferação ou atividade de bactérias benéficas desejáveis no intestino grosso (GIBSON; ROBERFROID, 1995; ROBERFROID, 2007; MATTILA-SANDHOLM *et al.*, 2002). No estudo de McLoughlin *et al.* (2019) foram observados aumento dos SCFAs nas fezes, como o propionato e butirato; alteração positiva do volume expiratório forçado em um segundo (FEV1), redução da quantidade de eosinófilos nos escarros, convergência positiva entre butirato plasmático e a expressão de GRPA1 e GRPA43 em células monucleares do sangue periférico (PMBCs); na expectoração houve redução da expressão gênica de histona desacetilase 9 de expectoração (HDAC9), sendo sua expressão relacionada com a

porcentagem de eosinófilos. Foi observado que a suplementação com inulina ou inulina somada a probióticos permitiu o acréscimo de alguns microrganismos nessa microbiota, como *Anaerostipes* (tratamento com inulina e inulina associada a probiótico) e *Bifidobacterium* (tratamento com inulina somada com probiótico). Também ocorreu o acréscimo de *B. adolescentis* e *B. longum*, duas das três significativas espécies de *Bifidobacterium* presentes em humanos adultos. Apesar desse aumento, ocorreu a redução de *Roseburia* e *Erysipelotrichacea* com tratamento apenas com inulina.

Segundo estudo de Hu *et al.* (2019), realizados em pacientes com tuberculose pulmonar, apenas bactérias como *Clostridium bolteae* e *Coprobacillus* sp apresentaram-se em números elevados no intestino, enquanto no grupo controle (indivíduos saudáveis) houve o acréscimo de 23 espécies produtoras de SCFAs. Nos pacientes com tuberculose, vias referentes a fermentação de SCFAs encontram-se consideravelmente reduzidas, provavelmente pela menor quantidade de bactérias presentes no intestino, que geram esses produtos. De acordo com os mesmos autores, microrganismos como *Clostridium bolteae* e *Coprobacillus* podem apresentar distintos padrões de metabolismo de carboidratos, devido a predileção alterada por esses compostos.

Considerando o estudo de Maji *et al.* (2017) em pacientes de diferentes grupos, todos com tuberculose (sem tratamento, uma semana de tratamento, e um mês de tratamento), foi possível comprovar a disbiose tanto funcional quanto filogenética da microbiota intestinal, apresentando maior variedade entre indivíduos com essa doença em comparação aos controles saudáveis. Entretanto revelou-se que indivíduos com tuberculose sem tratamento apresentaram elevação no número de bactérias sintetizadoras de SCFAs, como os gêneros *Faecalibacterium* (*F. prausnitzii* produtora de butirato), *Coprococcus*, *Pseudobutyrvibrio*, *Phascolactobacterium* (como *P. succinatutens* produtora de propionato). É importante considerar que durante o tratamento da doença são utilizados antibióticos que podem alterar a microbiota intestinal, por um longo período de tempo. No mesmo estudo, nos indivíduos com tuberculose, constatou-se também a elevação no número de bactérias do gênero *Bacterioides* e a diminuição de outros dois gêneros como *Bifidobacterium* e *Prevotella*. Uma possível justificativa para o aumento do metabolismo de propionato e butirato seria por conta do aumento na produção de enzimas da via do succinato (REICHARDT, 2014) e da via da acetil coenzima A, considerada via principal das bactérias intestinais para geração de butirato e propionato (VITAL, 2014).

De acordo com os estudos de Luo *et al.* (2017), em uma comparação da biodiversidade da microbiota intestinal realizada entre dois grupos de pacientes com tuberculose, sendo um dos grupos classificado como tuberculose pela primeira vez e o segundo como aqueles que apresentavam tuberculose recorrente, com indivíduos controles saudáveis, foi observado que entre os dez filos mais preponderantes havia ocorrido a redução nos grupos de indivíduos com tuberculose do filo *Bacteroidetes*, considerado o mais prevalente da microbiota intestinal, que inclui microrganismos comensais vantajosos. No entanto, entre esses dois grupos houve diferenças na quantidade de alguns filos como *Firmicutes*, que se encontrou reduzido de forma moderada nos indivíduos com tuberculose recorrente, mas com nenhuma mudança considerável naqueles com tuberculose infectados pela primeira vez. Já o gênero *Roseburia*, incluída no filo *Firmicutes* e principal produtora de SCFAs, está consideravelmente reduzido naqueles indivíduos com tuberculose infectados pela primeira vez.

Em seu trabalho com indivíduos portadores da tuberculose, Luo *et al.* (2017) relatam que o gênero bacteriano *Prevotella* encontrou-se diminuído nos dois grupos de indivíduos com tuberculose (tuberculose primeira infecção e tuberculose recorrente), sendo este gênero relacionado positivamente com as contagens de linfócitos T CD4+, células do sistema imune adaptativo fundamentais para responsividade na inflamação, em pacientes com tuberculose (primeira infecção) e negativamente nos indivíduos com tuberculose

recorrente, no entanto o gênero *Bacteroides* não mostrou diferença relevante entre esses dois grupos. O gênero *Lachnospira*, também contido no filo *Firmicutes*, encontrou-se em número reduzido, e foi associado positivamente às contagens de linfócitos T CD4+ em tuberculose “primeira infecção”, mas negativamente em tuberculose recorrente. Além disto, nos estudos de Maji *et al.* (2017) pacientes com tuberculose sem tratamento apresentavam em suas amostras de conteúdo fecal a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, expondo que a microbiota intestinal fica suscetível ao entrar em contato com invasores, quando patógenos ou antígenos adentram o sistema respiratório.

Segundo os trabalhos verificados não foi possível observar a existência de imunomodulação recíproca entre as microbiotas do trato gastrointestinal e do trato respiratório. Porém foi possível observar a existência de imunomodulação entre a microbiota do trato gastrointestinal e o aparecimento de doenças do trato respiratório, como asma, tuberculose pulmonar e fibrose cística. Essa relação ocorre por conta dos chamados ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs). Ivashkin *et al.* (2019) relataram em seu trabalho com pacientes asmáticos que a diminuição ou aumento no número de espécies bacterianas parece ter papel importante na concentração de metabólitos imunomoduladores, como os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs). Em casos de asma brônquica, foi observada a diminuição na concentração dos SCFAs. Em pacientes com tuberculose, a redução de microrganismos sintetizadores de SCFAs e vias relacionadas pode levar a inflamação sistêmica e prejuízo na resposta imune de todo o organismo, pois sabe-se que os SCFAs efetuam ações importantes nas respostas imunológicas e inflamatórias Koh *et al.* (2016 *apud* Hu *et al.*, 2019) e possuem ações no equilíbrio energético e na imunidade inata segundo Schaubert *et al.* (2003) e Lu *et al.* (2016) *apud* Luo *et al.* (2017).

A partir dos estudos avaliados no presente trabalho, não foi possível observar se existe ação protetora da microbiota normal do pulmão contra as doenças pulmonares, embora isso seja observado na microbiota do trato gastrointestinal. Segundo Adami *et al.* (2015) há poucas investigações na correlação da tuberculose pulmonar com a microbiota pulmonar. No entanto, diversos estudos apontam que a disbiose da microbiota pulmonar estaria intimamente relacionada ao prognóstico negativo, a resultados insatisfatórios do tratamento e até mesmo a recorrência da tuberculose pulmonar (COSTA *et al.*, 2018). De acordo com Cui *et al.* (2012) a presença de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* com prevalência de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* foi evidenciada em pessoas com tuberculose e também em indivíduos saudáveis, mas de acordo com estudos de Wu *et al.* (2013) alguns gêneros adicionais como *Streptococcus*, *Granulicatella* e *Pseudomonas* também estariam presentes e relacionados a esta doença.

Pesquisas indicam a presença de disbiose na microbiota pulmonar em pacientes asmáticos, que pode ser atribuída pela utilização de corticosteróides seja por via de administração inalatória ou sistêmica, mas também pela severidade desta enfermidade (DENNER *et al.*, 2016; DURACK *et al.*, 2017).

Por fim, na fibrose cística, foi relatado que ao longo da trajetória da doença ocorre uma diminuição na diversidade dos microrganismos presentes na microbiota pulmonar (RUDKJØBING *et al.*, 2012; FRAYMAN *et al.*, 2017). Esta redução é drástica em estágios finais da patologia, podendo identificar apenas duas bactérias patogênicas, sendo elas *P. aeruginosa* e *S. maltophilia*, ao contrário de indivíduos jovens e saudáveis que contém microbioma com grande diversidade (COX *et al.*, 2010).

4 CONCLUSÃO

Em relação, aos filos presentes nos vários nichos do trato respiratório inferior, não foi possível sumarizá-los a partir dos estudos contemplados. No entanto, sabe-se através de outros estudos que a microbiota oral pode ser uma das provedoras primárias de

microrganismos para a microbiota dos pulmões, havendo uma possível diferença na diversidade e concentração dos integrantes nestes dois locais.

Foi verificada a existência de uma relação imunomoduladora da microbiota intestinal com doenças pulmonares, à exemplo da asma, fibrose cística e tuberculose pulmonar, revelando a grande importância dessa variada microbiota para a suscetibilidade no desenvolvimento ou na progressão das doenças citadas anteriormente. Observou-se que a partir da redução ou aumento de alguns microrganismos presentes no intestino (disbiose intestinal), pessoas tornam-se vulneráveis a desenvolver ou apresentar piora no quadro clínico de sua doença. No entanto, não foi relatada reciprocidade de imunomodulação da microbiota pulmonar com as patologias intestinais.

A relação entre a microbiota normal do pulmão e doenças pulmonares mais recorrentes, como asma, fibrose cística, DPOC, tuberculose pulmonar e doenças intersticiais; contribuições do microbioma pulmonar na proteção do sistema respiratório não foram abordados nos artigos incluídos, entretanto acredita-se que a disbiose, juntamente com a sobreposição de filos, gêneros de bactérias sobre outras nos pulmões possa influenciar no desenvolvimento destas patologias.

Dessa forma, a presente revisão integrativa evidenciou a relevância do equilíbrio da microbiota intestinal e sua influência em algumas doenças pulmonares, mas também evidenciou a maior necessidade de novos estudos em humanos, para que se possa compreender uma possível reciprocidade entre a microbiota pulmonar com a intestinal, sobre o ambiente e influência do ecossistema diversificado de microrganismos no trato respiratório inferior humano nas doenças respiratórias, contribuindo para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas nas enfermidades desse trato.

REFERÊNCIAS

ADAMI, A.J.; CERVANTES, J.L. The microbiome at the pulmonary alveolar niche and its role in Mycobacterium tuberculosis infection. **Tuberculosis (Edinb)**. v.95, n.6, p.651-658, 30 jul. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26455529/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

BASSIS, C.M.; ERB- DOWNWARD, J.R.; DICKSON, R.P.; FREEMAN, C.M.; SCHMIDT, T.M.; YOUNG, V.B.; BECK, J.B.; CURTIS, J.L.; HUFFNAGLEB, G. B. Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals. **American Society for Microbiology**. Michigan-Estados Unidos, v. 8, n. 2, p.1-10, 03 mar. 2015. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00037-15>. Acesso em: 05 abr. 2020.

BJORKSTEN, B.; NAABER, P.; SEPP, E.; MIKELSAAR, M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. **Clinical and Experimental Allergy**. Tartu-Estônia e Linköping-Suécia, v.29, p.342-346, 01 mar. 1999. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/10202341>. Acesso em: 19 jul. 2021.

BJORKSTEN, B.; SEPP, E.; JULGE, K.; VOOR, t.; MIKELSAAR, M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. **Journal of Allergy Clinical Immunology**. Stockholm e Linköping-Sweden, Tartu-Estônia, v.108, n.4, p.516-520, out. 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674901961408>. Acesso em: 19 jul. 2021.

CAMPOS, H.S. Papel do microbioma na resposta imune e na asma. **Revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)**. Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, p. 238-246, 2018. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=872. Acesso em: 06 abr. 2020.

CHARLSON, E.S.; BITTINGER, K.; HAAS, A.R.; FITZGERALD, AS.; FRANK, I.; YADAV, A.; BUSHMAN, F.D.; COLLMAN, R.G. 2011. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**. Filadelfia- Pensilvânia, v.184, n.8, p. 957-963, 23 jun. 2011. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201104-0655OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 18 jul. 2021.

CHOTIRMALL, S.H.; GELLATLY, S.L.; BUDDEN, K.F.; AOGAIN M.M.; SHUKLA, S.D.; WOOD, D.L.; HUGENHOLTZ, P.; PETHE, K.; HANSBRO, P.M. Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia-Pacific perspective. **Respirology**. v.22, n.2, p. 240-250, fev. 2017. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12971> >. Acesso em: 19 jul. 2021.

COSTA, A.N.; COSTA, F.M; CAMPOS, S.V.; SALLES, R.K.; ATHANAZIO, R. A. Microbioma pulmonar: desafios de um novo paradigma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, v. 44, n. 5, p. 424- 432, 2018. Disponível em: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/2885/pt-BR/microbioma-pulmonar--desafios-de-um-novo-paradigma>. Acesso em: 06 abr. 2020.

COX, M.J.; ALLGAIER, M.; TAYLOR, B.; BAEK, M.S; HUANG, Y.J.; DALY, R.A.; KARAOZ, U.; ANDERSEN, G.L.; BROWN, R.; FUJIMURA, K.E.; WU, B.; TRAN, D.; *et al.* Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. **PLoS One**. São Francisco, Califórnia-Estados Unidos, v.5, n.6, 23 jun. 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011044>. Acesso em: 20 jul. 2021.

CUI, Z.; ZHOU, Y.; Li, H.; ZHANG, Y.; ZHANG, S.; TANG, S.; GUO, X. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. **BMC Microbiology**. Shanghai-China, v.12. n.276, 23 nov. 2012. Disponível em: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-12-276>. Acesso em: 18 jul. 2021.

DENNER, D.R.; SANGWAN, N.; BECKER, J.B.; HOGARTH, D.K.; OLDHAM, J.; CASTILLO, J.; SPERLING, A.I.; SOLWAY, J.; NAURECKAS, E.T.; GIBELRT, J.A.; WHITE, S.R. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. **Journal Allergy Clinical Immunology**. Chicago-Estados Unidos, v.137, n.5, p.1398-1405, maio 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860110/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

DURACK, J.; LYNCH, S.V.; NARIYA, S.; BHAKTA, N.R.; BEIGELMAN, A.; CASTRO, M.; *et al.* Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. **Journal Allergy Clinical Immunology**. v.140, n.1, p.63-75, 09 jul. 2017. Disponível em:

[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)31283-0/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)31283-0/fulltext)>. Acesso em: 20 jul. 2021.

ERB-DOWNWARD, J.R.; THOMPSON, D.L.; HAN, M.K.; FREEMAN, C.M.; McCLOSKEY, L.; SCHMIDT, L.A.; YOUNG, V.B.; TOEWS, G.B.; CURTIS, J.L.; SUNDARAM, B.; MARTINEZ, F.J.; HUFFNAGLE, G.B. 2011. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. **PLoS One**. Michigan- Estados Unidos, v.6, n.2, 22 fev. 2011. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016384>. Acesso em: 18 jul. 2021.

FRAYMAN, K.B.; ARMSTRONG, D.S.; CARZINO, R.; FERKOL, T.W.; GRIMWOOD, K.; STORCH, G.A.; TEO, S.M.; WYLIE, K.M.; RANGANATHAN, S.C. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. **Thorax**. v.72, n. 12, p.1104-1112, 09 mar. 2017. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/28280235>. Acesso em: 19 jul. 2021.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v.125, p.1401-1412, 1995. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews/article/dietary-modulation-of-the-human-colonic-microbiota-updating-the-concept-of-prebiotics/E445EDF28DD9C50CAE5E6BCCED5D0805>. Acesso em: 20 jul. 2021.

HERBEST, T.; SICHELSTIEL, A.; SCHA, C.; YADAVA, K.; BURKI, K.; CAHENZLI, J.; MCCOY, K.; MARSLAND, B.J.; HARRIS, N.L. Dysregulation of Allergic Airway Inflammation in the Absence of Microbial Colonization. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 184, p. 198- 205, 2011. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201010-1574OC>>. Acesso em: 07 abr. 2020.

HEVIA, A.; MILANI, C.; LÓPEZ, P.; DONADO, C.D.; CUERVO, A.; GONZÁLEZ, S.; SUÁREZ, A.; TURRONI, F.; GUEIMONDE, M.; VENTURA, M.; SÁNCHEZ, B.; MARGOLLES, A. Allergic Patients with Long-Term Asthma Display Low Levels of Bifidobacterium adolescentes. **Plos One**. Astúrias-Espanha, v.11, n. 2, 3 fev. 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147809>. Acesso em: 18 dez. 2020.

HILTY, M.; BURKE, C.; PEDRO, H.; CARDENAS, P.; BUSH, A.; BOSSLEY, C.; DAVIES, J.; ERVINE, A.; POULTER, L.; PACHTER, L.; MOFFATT, M.F.; COOKSON, W.O. Disordered microbial communities in asthmatic airways. **PLoS One**. v.5, n.1, 5 jan. 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008578>. Acesso em: 19 jul. 2021.

HOEN, A.G.; LI, J.; MOULTON, L.A.; O'TOOLE, G.A.; HOUSMAN, M.L.; KOESTLER, D.C.; GUILL, M.F.; MOORE, J.H.; HIBBERD, P.L.; MORRISON, H.G.; SOGIN, M.L.; KARAGAS, M.R.; MADAN, J.C. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**. Inglaterra, v.167, n.1, p. 138-47, 26 jul. 2016. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(15\)00220-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(15)00220-6/fulltext). Acesso em: 7 dez. 2020.

HUANG, Y.J.; NELSON, C.E.; BRODIE, E.L.; DESANTIS, T.Z.; BAEK, M.S.; LIU, J.; WOYKE, T.; ALLGAIER, M.; BRISTOW, J.; WIENER-KRONISH, J.P.; SUTHERLAND, E.R.; KING, T.S.; ICITOVIC, N.; MARTIN, R.J.; CALHOUN, W.J.; CASTRO, M.; DENLINGER, L.C.; DIMANGO, E.; KRAFT, M.; PETERS, S.P.; WASSERMAN, S.I.; WECHSLER, M.E.; BOUSHEY, H.A.; LYNCH, S.V. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. **Journal Allergy and Clinical Immunology**. São Francisco-Estados Unidos, v.127, n.2, p.372-381, fev. 2011. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/21194740>. Acesso em: 20 jul. 2021.

HU, Y.; FENG, Y.; WU, J.; LIU, F.; ZHANG, Z.; HAO, Y.; LIANG, S.; LI, B.; LI, J.; LV, N.; XU, Y.; ZHU, B.; SUN, Z. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. Beijing-China, v.9, n.90, 3 abr. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456665/>. Acesso em: 9 dez. 2020.

IVASHKIN, V.; ZOLNIKOVA, O.; POTSKHERASHVILI, N.; TRUKHMANOV, A.; KOKINA, N.; DZHAKHAYA, N.; SEDOVA, A.; BUEVEROVA, E. Metabolic activity of intestinal microflora in patients with bronchial asthma. **Clinics and Practice**. Moscou-Rússia, v.9, n.1, p. 18-22, 28 fev. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2039-7283/9/1/1126>. Acesso em: 9 dez. 2020.

KALLIOMAKI, M.; KIRJAVAINEN, P.; EEROLA, E.; KERO, P.; SALMINEN, S.; ISOLAURI, E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. **Journal Allergy Clinical Immunology**. Turku-Finlândia, v.107, n.1, p.129-134, jan. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11150002/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

LUO, M.; LIU, Y.; WU, P.; LUO, D.X.; SUN, Q.; ZHENG, H.; HU, R.; PANDOL, S.J.; LI, Q.F.; HAN, Y.P.; ZENG, Y. Alternation of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis. **Frontiers in Physiology**. Chengdu-China, v. 8, n. 822, 17 nov. 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00822/full>. Acesso em: 28 dez. 2020.

MAJI, A.; MISRA, R.; DHAKAN, D.B.; GUPTA, V.; MAHATO, N.K.; SAXENA, R.; MITTAL, P.; THUKRAL, N.; SHARMA, E.; SINGH, A.; VIRMANI, R.; GAUR, M.; SINGH, H.; HASIJA, Y.; ARORA, G.; AGRAWAL, A.; CHAUDHRY, A.; KHURANA, J.P.; SHARMA, V.K.; LAL, R.; SINGH, Y. Gut microbiome contributes to impairment of immunity in pulmonary tuberculosis patients by alteration of butyrate and propionate producers. **Environmental Microbiology**. Deli-Índia, v.20, n.1, p.402-419, 21 dez. 2017. Disponível em: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1462-2920.14015>. Acesso em: 10 nov. 2020.

MARSLAND, B.J.; GOLLWITZER, E.S. Host-microorganism interactions in lung diseases. **Nature Reviews Immunology**. v.14, n.12, p.827-835, 01 dez. 2014. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/25421702>. Acesso em: 20 jul. 2021.

MATTILA-SANDHOLM, T.; MYLLÄRINEN, P.; CRITTENDEN, R.; MOGENSEN, G.; FONDÉN, R.; SAARELA, M. Technological challenges for future probiotic foods. *International Dairy Journal*. v.12, p.173-182, 2002. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958694601000991>. Acesso em: 20 jul.2021.

McLOUGHLIN, R.; BERTHON, B.S.; ROGERS, G.B.; BAINES, K.J.; LEONG, L.E.X.; GIBSON, P.G.; WILLIAMS, E.J.; WOOD, L.G. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial. **EBioMedicine**. Newcastle-Austrália, v.46, n. 2019, p. 473-485, 31 jul. 2019. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3964\(19\)30490-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3964(19)30490-6). Acesso em: 8 dez. 2020.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G.; THE PRISMA GROUP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Ploss Medicine**. v.6, n.7, 21 jul. 2009. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>. Acesso em: 03 ago, 2020.

REICHARDT, N.; DUNCAN, S.H.; YOUNG, P.; BELENGUER, A.; McWILLIAM, C.L.; SCOTT, K.P.; FLINT, H.J.; LOUIS, P. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. **The ISME Journal**. v.8, p. 1323-1335, 20 fev. 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ismej201414>. Acesso em: 19 jul. 2021.

PRAGMAN, A.A.; KIM, H.B.; REILLY, C.S.; WENDT, C.; ISAACSON, R.E. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. **PLoS One**. v.7, n.2, 11 out. 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047305#s4>. Acesso em: 20 jul. 2021.

ROBERFROID, M. B. Prebiotics: the concept revisited. *Journal of Nutrition*, v. 37, p. 830–837, 2007. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/137/3/830S/4664774>. Acesso em: 20 jul. 2021.

RUDKJOBING, V.B.; THOMSEN, T.R.; ALHEDE, M.; KRAGH, K.N.; NIELSEN, P.H.; JOHANSEN, U.R.; GIVSKOV, M.; HOIBY, N.; BJARNSHOLT, T. The microorganisms in chronically infected endstage and non-end-stage cystic fibrosis patients. **FEMS Immunology Medical Microbiology**. Copenhagen-Dinamarca, v.65, n.2, p.236-244, dez. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22211589/>. Acesso em: 20 jul. 2021.

ROGERS, G.B.; SHAW, D.; MARSH, R.L.; CARROLL, M.P.; SERISIER, D.J.; BRUCE, K.D. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. **Thorax**. v.70, n.1, p.74-81, 17 jul. 2014. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/25035125>. Acesso em: 19 jul. 2021.

SCALES, D.C. The Implications of a Tracheostomy for Discharge Destination. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.192, n.4, 15 ago. 2015. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201505-1007ED?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 19 jul. 2021.

SEGAL, L.N.; ALEKSEYENKO, A.V.; CLEMENTE, J.C.; KULKARNI, R.; WU, B.; CHEN, H.; BERGER, K.I.; GOLDRING, R.M.; ROM, W.N.; BLASER, M.J.; WEIDEN, M.D. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. **Microbiome**. Nova Iorque-Estados Unidos, v.1, n.1, p.19, 01 jul. 2013. Disponível em: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-2618-1-19>. Acesso em: 20 jul. 2021.

SZE, M.A.; DIMITRIU, P.A.; HAYASHI, S.; ELLIOTT, W.M.; McDONOUGH, J.E.; GOSSELINK, J.V.; COOPER, J.; SIN, D.D.; MOHN, W.W.; HOGG, J.C. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.185, n.10, p.1073-1080, 15 maio 2012. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201111-2075OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 20 jul. 2021.

VENKATARAMAN, A.; BASSIS, C.M.; BECK, J.M.; YOUNG, V.B.; CURTIS, J. L.; HUFFNAGLE, G.B.; SCHMIDT, T.M. Application of a Neutral Community Model To Assess Structuring of the Human Lung Microbiome. **American Society for Microbiology**. v. 6, n. 1, p. 1-9, 2015. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.02284-14>. Acesso em: 05 abr. 2020.

VITAL, M.; HOWE, A.C.; TIEDJE, J.M. Revealing the Bacterial Butyrate Synthesis Pathways by Analyzing (Meta)genomic Data. **mBio**. East Lansing-Estados Unidos, v.5, n.2, 22 abr. 2014. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00889-14>. Acesso em: 20 jul. 2021.

von MUTIUS, E. Environmental microorganisms and lung health. **Annals of the American Thoracic Society**. v.11, n.1, jan. 2014. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201306-155MG?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 19 jul. 2021.

WANG, Z.; BAFADHEL, M.; HALDAR, K.; SPIVAK, A.; MAYHEW, D.; MILLER, B.E.; et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. **European Respiratory Journal**. v.47, n.4, p. 2082-1092, 2016. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/47/4/1082>. Acesso em: 19 jul. 2021.

WU, J.; LIU, W.; HE, L.; HUANG, F.; CHEN, J.; CUI, P.; SHEN, Y.; ZHAO, J.; WANG, W.; ZHANG, Y.; ZHU, M.; ZHANG, W.; ZHANG, Y. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis. **PLoS One**. Xangai-China, v.8, n.12, 13 dez. 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/authors?id=10.1371/journal.pone.0083445>. Acesso em: 19 jul. 2021.