

**UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**MICROBIOMA GASTROINTESTINAL E RESPIRATÓRIO E SUA  
CORRESPONDÊNCIA NA IMUNOMODULAÇÃO: UMA REVISÃO**

**CATARINA NOBILE PORTEZAN**

MARINGÁ – PR

2022

Catarina Nobile Portezan

**MICROBIOMA GASTROINTESTINAL E RESPIRATÓRIO E SUA  
CORRESPONDÊNCIA NA IMUNOMODULAÇÃO: UMA REVISÃO**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Mestre Lígia Maria Molinari Capel.

MARINGÁ – PR

2022

**FOLHA DE APROVAÇÃO**  
CATARINA NOBILE PORTEZAN

**MICROBIOMA GASTROINTESTINAL E RESPIRATÓRIO E SUA  
CORRESPONDÊNCIA NA IMUNOMODULAÇÃO: UMA REVISÃO**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Mestre Lígia Maria Molinari Capel.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

---

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

---

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

# **MICROBIOMA GASTROINTESTINAL E RESPIRATÓRIO E SUA CORRESPONDÊNCIA NA IMUNOMODULAÇÃO: UMA REVISÃO**

Catarina Nobile Portezan, Lígia Maria Molinari Capel

## **RESUMO**

A microbiota pulmonar apresenta microrganismos que colaboram na modulação do sistema imunológico, e estudos demonstram que exista 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 em níveis de evidência. A revisão foi constituída por 7 artigos, sendo cinco de coorte prospectivo, um caso-controle prospectivo e um prospectivo transversal. Os estudos incluídos 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-chave:** Sistema Imunológico; Microrganismos; Pulmão.

## **GASTROINTESTINAL AND RESPIRATORY MICROBIOME AND THEIR CORRESPONDENCE IN IMMUNOMODULATION: A REVIEW**

### **ABSTRACT**

Pulmonary microbiota has microorganisms that contribute to the modulation of the immune system, and studies show that there is a possible association with the intestinal microbiota in the control or induction of lung diseases. The present study aimed to understand whether the pulmonary microbiota has a reciprocal immunomodulatory relationship with the gastrointestinal microbiota and to establish the relationship between pulmonary microbiota with recurrent lung diseases. This is an Integrative Review, guided by the stages of the PRISMA flow chart, search for scientific articles carried out in the databases Scielo, LILACS, American Society of Microbiology, PubMed, Portal Capes, National Library of Theses and Dissertations, Capes Portal, World Digital Library published in the years of 2014-2020, in Spanish, English

and Portuguese languages. Inclusion and exclusion criteria were used, and categorization into levels of evidence. The review consisted of 7 articles, five of which were prospective cohort, a prospective case-control and a cross-sectional prospective. The included studies do not report immunomodulatory reciprocity between intestinal microbiota and pulmonary microbiota, however they demonstrate an immunomodulatory relationship between intestinal microflora and the onset of lung diseases, when there is a condition of dysbiosis among microorganisms in the intestinal microbial community. Thus, there is a need for further research on the reciprocity of the pulmonary microbiota with the intestinal microbiota in humans and its relationship with diseases that occur in the lower respiratory tract.

**Keywords:** Immune System; Microorganisms; Lung.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>7</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>9</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>11</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>15</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O trato respiratório quanto intestinal aparenta ser colonizado por uma diversidade micro-organismos que podem colaborar para proteção contra patologias do ecossistema humano a partir da atuação destes no sistema imunológico (DONGHYUN et al.; NAEUN et al., 2017 apud CAMPOS et al., 2018). Sendo este primeiro trato composto anatomicamente por cavidades nasais, orais e pulmões. Antigamente era considerado que apenas o trato respiratório superior era colonizado, mas sabe-se hoje, a partir de estudos realizados em indivíduos saudáveis que o trato inferior também contém sua população bacteriana, como os gêneros *Prevotella*, *Veillonella* e *Streptococcus*, os filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*, além de fungos e vírus (BASIS et al., 2015; COSTA et al., 2018).

Acredita-se que possa haver uma certa correspondência benéfica entre esses dois microbiomas, mas os eventos ainda não foram completamente esclarecidos (COSTA et al., 2018; HERBST et al., 2011). No entanto, há bactérias da microbiota intestinal que evitam o desenvolvimento de patologias pulmonares, como as *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus ruteri*, sendo a primeira a promotora de respostas celulares Treg e que resguarda respostas inflamatórias, já a segunda evita respostas de hiper-responsividade dos brônquios. Além disso, sabe-se que há uma interação entre os micro-organismos do intestino e receptores do sistema imune inato (LYONS et al., 2010 apud COSTA et al., 2018). Já a microbiota pulmonar apresenta ação no sistema imune inato e adaptativo, promovendo o equilíbrio e evitando distúrbios pulmonares, como asma, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tuberculose e doenças intersticiais (COSTA et al., 2018; VENKATARAMAN et al., 2015).

A quantidade de bactérias comensais no microbioma pulmonar pode se alterar a partir de mecanismos seletivos internos e externos, como o uso de antibióticos, tipo de parto, aleitamento materno, condições da primeira infância, sendo situações que podem ter influências benéficas ou maléficas para proteção desse indivíduo contra doenças do trato respiratório ao longo da vida. (HERBST et al., 2011; CAMPOS, 2018; COSTA et al., 2018). Em pessoas asmáticas foi visto certa influência do uso de antibióticos em neonatos, o qual promoveu inflamação mais grave das vias aéreas, além de ter sido visto nestes indivíduos redução de espécies *Haemophilus*, *Moraxella* e *Neisseria*, nos tratos respiratórios superior e inferior (RUSSEL et al.; HILTY et al., 2013; 2010 apud CAMPOS, 2018).

Desta forma, essa revisão integrativa tem a finalidade de entender e abranger os filos, gêneros de micro-organismos localizados nos diversos nichos do trato respiratório inferior, verificar principalmente se há uma possível correspondência imunomoduladora da microbiota pulmonar e gastrointestinal, e também sua associação com a proteção ou até mesmo o desenvolvimento de doenças pulmonares habituais, como asma, fibrose cística, DPOC, doenças intersticiais e tuberculose pulmonar

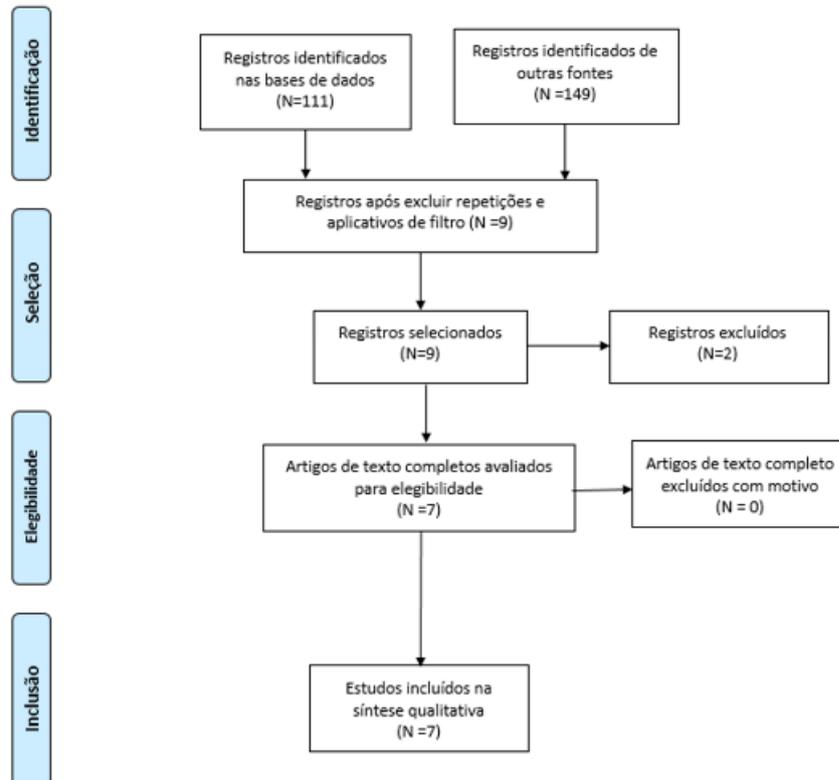
## 2 METODOLOGIA

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 (figura 1) 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 duas 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.



**Figura 1:** Fluxograma PRISMA

**Fonte:** MOHER et al., 2009.

### 3 RESULTADOS



#### Microbiota pulmonar e gastrointestinal: relação imunomoduladora recíproca?

#### Pulmonary and gastrointestinal microbiota: reciprocal immunomodulatory relationship?

DOI:10.34117/bjdv7n8-597

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 26/08/2021

##### **Catarina Nobile Portezan**

Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Cesumar (UNICESUMAR), Campus Maringá/PR, Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, CEP: 87050-900  
cathnp@gmail.com

##### **Lígia Maria Molinari Capel**

Mestre em Microbiologia Universidade Cesumar (UNICESUMAR), Campus Maringá/PR, Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, CEP: 87050-900  
ligia.capel@docentes.unicesumar.edu.br

A pesquisa resultou na publicação de um artigo científico, na estrutura de uma Revisão Integrativa, intitulado Microbiota pulmonar e gastrointestinal: relação imunomoduladora recíproca? na Revista Brazilian Journal of Development (BJD), no volume 7, número 8, páginas 84590-84613, na data 26 de agosto no ano de 2021 (apêndice 1).

### 4 DISCUSSÃO

A microbiota pulmonar contém um nível reduzido de colônias, mas apresenta uma diversidade de micro-organismos (WANG et al., 2016; SCALES, 2015; von MUTIUS, 2014). Esses micróbios, principalmente, bactérias são considerados de extrema importância no combate a agentes patogênicos, imunomodulação, mas também metabolismo de produtos presentes no organismo humano, contribuindo para um ambiente saudável. Os principais gêneros encontrados foram os *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Veillonella* (MARSLAND et al., 2014; ROGERS et al., 2014; CHOTIRMALL et al., 2017). No entanto, pela análise dos artigos, seus dados não revelaram os filos fundamentais localizados no trato respiratório inferior.

Pela análise dos estudos abrangidos, há uma possível associação entre a redução de micro-organismos no microbioma intestinal e exacerbação de enfermidades pulmonares. Gêneros *Parabacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, depararam-se diminuídos em bebês com fibrose cística no seus primeiros meses de vida até 34 meses provocando piora da doença (HOEN et al., 2015). Além disso, variações dos dois últimos gêneros bacterianos citados, compreendem o surgimento da asma (BJORKSTEN et al, 1999; BJORKSTEN et al, 2001; KALLIOMAKI et al., 2001).

Não foi possível confirmar uma relação de correspondência imunológica entre a microbioma respiratório e gastrointestinal, mas foi revelado a ação protetora deste último, a partir de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), com o desenvolvimento de patologias pulmonares, principalmente, fibrose cística, asma e tuberculose. Além disso, a partir dos estudos incluídos, não houve dados certificando que o microbioma pulmonar seria responsável por evitar o aparecimento de enfermidades respiratórias, mas a desregulação desta está associada a evolução pessimista da doença (COSTA et al., 2018). Sendo que fatores externos ou internos podem ter influência nesta disbiose, há exemplo de pacientes asmáticos que pelo uso de medicamentos, como os corticosteroides, apresentaram modificações da comunidade microbiana (DENNER et al., 2016; DURACK et al., 2017).

## 5 CONCLUSÃO

Em relação, aos filos presentes nos vários nichos do trato respiratório inferior, não foi possível sumariá-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.

#### 4 REFERÊNCIAS

BASSIS, C.M.; ERB- DOWNWARD, J.R.; DICKSON, R.P.; FREEMAN, C.M.; SCHMIDT, T.M.; YOUNG, V.B.; et al. 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. 6, 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](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=872)>. Acesso em: 06 abr. 2020.

CHOTIRMALL, S.H.; GELLATLY, S.L.; BUDDEN, K.F.; AOGAIN M.M.; SHUKLA, S.D.; WOOD, D.L.; et al. 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.

DENNER, D.R.; SANGWAN, N.; BECKER, J.B.; HOGARTH, D.K.; OLDHAM, J.; CASTILLO, J.; et al. 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.

DONGHYUN, K.; ZENG, M.Y.; NÚÑEZ, G. The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. **Experimental & Molecular Medicine**. v. 49, n.5, p.e339, maio. 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454439/>>. Acesso em: 23/09/2022.

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.

HERBEST, T.; SICHELSTIEL, A.; SCHA, C.; YADAVA, K.; BURKI, K.; CAHENZLI, J.; et al. 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.

HILTY, M.; BURKE, C.; PEDRO, H.; CARDENAS, P.; BUSH, A.; BOSSLEY, C.; et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. **Plos One**. v.5, n.1, p.8578, 5 jan.2010. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008578>>. Acesso em: 23/09/2022.

HOEN, A.G.; LI, J.; MOULTON, L.A.; O'TOOLE, G.A.; HOUSMAN, M.L.; KOESTLER, D.C.; et al. 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.

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.

LYONS, A.; MAHONY, D.O.; BRIEN, F.O.; McSHARRY, J.; SHEIL, B.; CEDDIA, M.; et al. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells in protective in immune allergy models. **Experimental Models of Allergic Disease**. v.40, n.5, p.811-819, 19 abr. 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2222.2009.03437.x>>. Acesso em: 23/09/2022.

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.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZIAFF, J.; ALTMAN, D.G.; The Prisma Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6 (7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.

NAEUN, L.; WAN-UK, K. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. **Experimental & Molecular Medicine**. v. 49, p.e340, 1 maio.2017. Disponível em: <[emanticscholar.org/paper/Microbiota-in-T-cell-homeostasis-and-inflammatory-Lee-Kim/a3d2eff1a73036d14b103934d1c1dc91d7ffb399](https://emanticscholar.org/paper/Microbiota-in-T-cell-homeostasis-and-inflammatory-Lee-Kim/a3d2eff1a73036d14b103934d1c1dc91d7ffb399)>. Acesso em: 23/09/2022.

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.

RUSSEL, S.L.; GOLD, M.J.; WILLING, B.P.; THORSON, L.; McNAGNY, K.M.; FINLAY, B.B. Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergia

asthma. **Gut microbes**. v.4, n.2, p.158-164, 1 mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3595077/>>. Acesso em: 23/09/2022.

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](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.

VENKATARAMAN, A.; BASSIS, C.M.; BECK, J.M.; YOUNG, V.B.; CURTIS, J. L.; HUFFNAGLE, G.B.; et al. 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.

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](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.

**APÊNDICE 1 – ARTIGO CIENTÍFICO, EM FORMA DE REVISÃO INTEGRATIVA, PUBLICADO NA REVISTA BRAZILIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT (BJD) EM 2021**



35063-89489-1-PB.pdf

f



Brazilian Journal of Development | 84590

ISSN: 2525-8761

**Microbiota pulmonar e gastrointestinal: relação imunomoduladora recíproca?**

**Pulmonary and gastrointestinal microbiota: reciprocal immunomodulatory relationship?**

DOI:10.34117/bjdv7n8-597

Recebimento dos originais: 07/07/2021  
Aceitação para publicação: 26/08/2021

**Catarina Nobile Portezan**

Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Cesumar (UNICESUMAR), Campus Maringá/PR, Avenida Guedner, 1610, Jardim Acimação, CEP: 87050-900  
cathnp@gmail.com

**Lígia Maria Molinari Capel**

Mestre em Microbiologia Universidade Cesumar (UNICESUMAR), Campus Maringá/PR, Avenida Guedner, 1610, Jardim Acimação, CEP: 87050-900  
ligia.capel@docentes.unicesumar.edu.br

**RESUMO**

A microbiota pulmonar apresenta microrganismos que colaboram na modulação do sistema imunológico, e estudos demonstram que exista 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 em níveis de evidência. A revisão foi constituída por 7 artigos, sendo cinco de coorte prospectivo, um caso-controle prospectivo e um prospectivo transversal. Os estudos incluídos 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:** Sistema Imunológico, Microrganismos, Pulmão.



## ABSTRACT

Pulmonary microbiota has microorganisms that contribute to the modulation of the immune system, and studies show that there is a possible association with the intestinal microbiota in the control or induction of lung diseases. The present study aimed to understand whether the pulmonary microbiota has a reciprocal immunomodulatory relationship with the gastrointestinal microbiota and to establish the relationship between pulmonary microbiota with recurrent lung diseases. This is an Integrative Review, guided by the stages of the PRISMA flow chart, search for scientific articles carried out in the databases Scielo, LILACS, American Society of Microbiology, PubMed, Portal Capes, National Library of Theses and Dissertations, Capes Portal, World Digital Library published in the years of 2014-2020, in Spanish, English and Portuguese languages. Inclusion and exclusion criteria were used, and categorization into levels of evidence. The review consisted of 7 articles, five of which were prospective cohort, a prospective case-control and a cross-sectional prospective. The included studies do not report immunomodulatory reciprocity between intestinal microbiota and pulmonary microbiota, however they demonstrate an immunomodulatory relationship between intestinal microflora and the onset of lung diseases, when there is a condition of dysbiosis among microorganisms in the intestinal microbial community. Thus, there is a need for further research on the reciprocity of the pulmonary microbiota with the intestinal microbiota in humans and its relationship with diseases that occur in the lower respiratory tract.

**Keywords:** Immune System, Microorganisms, Lung.

## 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 microorganismos 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 de eficiência 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 micro-organismos 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 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa que teve como pergunta norteadora: as microbiotas pulmonar e gastrointestinal apresentam relação imunomoduladora

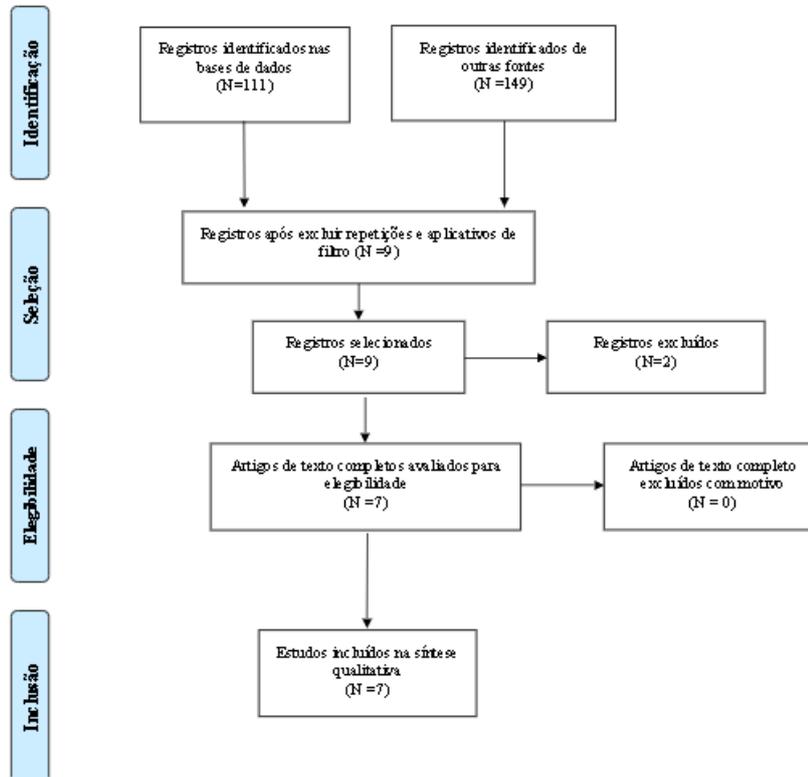
recíproca? Para organização na busca de trabalhos científicos foram realizadas pesquisas bibliográficas em bases de dados indexadas, como *Scielo*, *LILACS*, *American Society of Microbiology*, *PubMed*, Portal Capes, Biblioteca Digital Mundial e Biblioteca Nacional de Teses e Dissertações, além da busca manual de artigos. Para o levantamento dos artigos, foi utilizado o fluxograma Prisma (figura 1) 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 Imunológico*” AND “*Microbiota*” AND “*Pulmón*”; “*Microbiota*” AND “*Pulmón*”; “*Sistema Imunológico*” AND “*Microbiota*”; “*Sistema Imunológico*” 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-controlado, 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 duas 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.

Figura 1- Fluxograma Prisma.



Fonte: MOHER et al. (2009).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão integrativa foram avaliados sete artigos que apresentam 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 estudos 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.

Nas tabelas abaixo encontram-se as informações dos estudos incluídos. A tabela 1 é composta por título, autores, ano de publicação, local e periódico. A tabela 2 apresenta o delineamento da pesquisa, objetivo, principais resultados e conclusão de cada trabalho.

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 filos, gêneros e até mesmo espécies residentes nas microbiotas é essencial para inferir sobre processos metabólicos que podem ocorrer naquele nicho específico. Foram reconhecidos como filos 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 filos de micro-organismos predominantes no trato respiratório inferior, no entanto foram observados em vários trabalhos que existe relação entre os filos, 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 *Fascaibacterium* 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.

Diets 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 frutooligosacarídeos, 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 *Erysipelotrichaceae* com tratamento apenas com inulina.

Segundo estudo de Hu et al (2019), realizados em pacientes com tuberculose pulmonar, apenas bactérias como *Clostridium bolteae* e *Coprococcus* sp apresentaram-se em números elevados no intestino, e quanto 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 *Coprococcus* podem apresentar distintos padrões de metabolismo de carboidratos, devido a predileção alterada por esses compostos.

Considerando o estudo de Mäji 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*, *Phacelactobacterium* (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



*Bacteroides* 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).

Tabela 1- Tabela abrangendo título, autores, ano, local e periódico nos artigos selecionados para revisão integrativa.

N	Título	Autores	Ano	Local	Periódico
(1)	Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis	Hoeh, 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.	26 de Jul 2016	Ingherra	The Journal of Pediatrics
(2)	Allergic Patients with Long Term Asthma Display Low Levels of Bifidobacterium adolescentis	Herrin, A.; Mihani, C.; López, P.; Dorado, C.D.; Cuervo, A.; Gonzalez, S.; Suárez, A.; Turroni, F.; Guemonde, M.; Venura, M.; Sánchez, B.; Margolis, A.	3 de Feb 2016	Astúrias - Espanha	Plos One
(3)	Alteration of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis	Luo, M.; Liu, Y.; Wu, P.; Luo, D.X.; Sun, Q.; Zheng, H.; Hu, R.; Pandol, S.J.; Li, Q.F.; Fan, Y.P.; Zeng, Y.	17 de Nov 2017	Chengde - China	Frontiers in Physiology
(4)	Gut microbiome contributes to impairment of immunity in pulmonary tuberculosis patients by alteration of butyrate and propionate producers	Maji, A.; Misra, R.; Dhanan, D.B.; Gupta, V.; Mahato, N.K.; Saxena, R.; Mittal, P.; Thakral, N.; Sharma, E.; Singh, A.; Virmani, R.; Gour, M.; Singh, H.; Hasija, Y.; Arora, G.; Agrawal, A.; Chaudhry, A.; Khurana, J.P.; Sharma, V.K.; Lal, R.; Singh, Y.	21 de Dez 2017	Delhi - Índia	Environmental Microbiology
(5)	Metabolic activity of intestinal microflora in patients with bronchial asthma	Isashkin, V.; Zolnikova, O.; Potsherashvili, N.; Trukhanov, A.; Kokina, N.; Dzhaldaya, N.; Sedova, A.; Burenova, E.	28 de Feb 2019	Moscow - Rússia	Clinics and Practice
(6)	The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients	Hu, Y.; Feng, Y.; Wu, J.; Liu, F.; Zheng, Z.; Huo, Y.; Liang, S.; Li, B.; Li, J.; Lv, N.; Xu, Y.; Zhu, B.; Sun, Z.	3 de Abr 2019	Beijing - China	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology
(7)	Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial	McLoughlin, R.; Berthon, B.S.; Rogers, G.B.; Baines, K.J.; Leung, L.E.K.; Gibson, P.G.; Williams, E.J.; Wood, L.G.	31 de Jul 2019	Newcastle - Austrália	EBioMedicine

Fonte : O próprio autor



Tabela 2- Tabela sintética abrangendo pesquisa, objetivo, principais resultados e conclusão dos artigos selecionados para revisão integrativa (continua)

Delimitação/ Nível de evidência/número de pacientes	Objetivo	Principais Resultados	Conclusão
(1) Estudo de coorte prospectivo/ Nível 4 /n=13	Investigar em bebês que possuem fibrose cística, os padrões de povoamento de micróbios do trato intestinal e respiratório nos primeiros meses de vida aos 34 meses e as suas relações no aleitamento e consequências clínicas.	Foi observado nos primeiros meses de vida em bebês com fibrose cística, anteriormente ao povoamento inicial de <i>P. aeruginosa</i> , há redução considerável de <i>Faecobacteroides</i> no intestino. Também houve precedentemente ao agravamento da fibrose cística e povoamento preliminar de <i>P. aeruginosa</i> , de crescimentos, não muito relevantes, de dois táxons da microfita intestinal, nos primeiros meses de vida aos 34 meses, como <i>Bifidobacterium</i> e <i>Bacteroides</i> . As reduções de bactérias presentes no intestino, que são mediadoras na imunização desse órgão, e predominância de microrganismos patogênicos especialmente gram-negativos anaeróbios facultativos no intestino e nos pulmões são observadas em pacientes com fibrose cística na primeira infância. Verificou-se que a <i>P. aeruginosa</i> não está correlacionada com a constituição do microbioma, mas microbiota intestinal e o agravamento da fibrose cística estão relacionadas, no entanto não há associação com a constituição do microbioma respiratório. Verificou-se que o leite materno é fator crucial na variedade microbiana do trato respiratório. Além disso, o leite materno promove a elevação da comunidade bacteriana intestinal permitindo que o aparecimento da exacerbação da fibrose cística apenas ocorra mais tarde, por volta de 12 meses, e também o povoamento de <i>P. aeruginosa</i> .	Realização de uma associação entre os resultados obtidos do aleitamento com os respiratórios e variedade intestinal por período extenso de higiene, e também a presença de população particular de bactérias intestinais previamente aos problemas respiratórios na fibrose cística realçando uma associação entre a saúde e o microbioma intestinal, além da capacidade de intercessões com medicamentos como os antibióticos, mas também probióticos. É preciso mais pesquisas de coorte sobre o assunto para confirmar os resultados.
(2) Estudo de caso-controle prospectivo/ Nível 4/n= 43	Relacionar e caracterizar a microbiota de adultos em um grupo representativo que sofre com asma alérgica comparando com um grupo de controles saúdáveis.	Constatou diferenças consideráveis em nível de gênero de <i>Faecobacterium</i> e <i>Bifidobacterium</i> entre os dois grupos de participantes do estudo, sendo os dois gêneros presentes em maior quantidade nas pessoas que contêm asma alérgica em comparação ao grupo controle. Entretanto, na análise de uma provável semelhança entre os grupos bacterianos encontrados nas amostras fecais e observado o período de tempo que o indivíduo possui a asma, foi constatada a presença de baixa quantidade de bifidobactérias com os longos períodos de asma. A espécie <i>Bifidobacterium adolescentis</i> predominou em pessoas com asma alérgica, no entanto nos controles saúdáveis, espécies como <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> prevaleceram. A quantidade de <i>B. adolescentis</i> também é distinta na asma de curto e longo prazo (> ou < 11 anos de sofrimento da asma), ocorrendo uma associação negativa de <i>Bifidobacterium</i> e <i>B. adolescentis</i> com a duração da enfermidade e uma associação positiva, dessa última, com os níveis de imunoglobulina E (IgE).	O perfil da microbiota fecal de pessoas alérgicas que padecem de asma e de pessoas saúdáveis não possui uma diferença considerável, e também não possuem uma diversidade microbiana distinta. Entretanto, ao realizar uma comparação entre indivíduos asmáticos com asma de prolongada durabilidade e com pessoas que foram diagnosticadas há pouco tempo com asma, percebeu-se níveis menores de populações de bifidobactérias em pessoas com asma de longa duração. Essa diferença dessa população de bactéria nos grupos



Tabela 2- Tabela sintética abrangendo pesquisa, objetivo, principais resultados e conclusão dos artigos selecionados para revisão integrativa (continua)

De lineamento/ Nível de evidência/número de pacientes	Objetivo	Principais Resultados	Conclusão
			<p>controle vs. asma e asma baixa duração vs. asma longa duração, poderá ser mais investigada para ocorrer a criação de novos tratamentos fundamentados na modulação da microbiota intestinal. Além disso, os resultados também proporcionam maior capacidade de gerar compreensão sobre o papel das bifidobactérias na fisiologia da alergia e dar suporte a modulação dos sintomas de alergia, a partir da aplicação de probióticos das cepas desses gêneros.</p>
(3) Estudo de Coorte prospectivo/Nível 4/ n=57	Relacionar a modificação da microflora intestinal e a relação com o prognóstico da tuberculose em pacientes novos e periódicos; compreender os efeitos da microbiota intestinal na decorrência da tuberculose e propor novos procedimentos para tratamento desta doença.	<p>A infecção por <i>M. tuberculosis</i> está correlacionada ao acréscimo da biodiversidade da microbiota intestinal nos grupos NTB (apresentavam tuberculose pela primeira vez) e RTE (apresentavam tuberculose recorrente). Na comparação dos grupos de tuberculose com o controle saudável, dentre os 10 filos mais preponderantes, o <i>Bacteroidetes</i> (maior constituinte da microbiota intestinal) incluiu microrganismos comensais vantajosos, reduziu-se nos grupos de tuberculose em comparação ao controle; <i>Firmicutes</i> (segundo maior filo da microbiota intestinal) encontrou-se reduzido de forma moderada no RTE, mas com nenhuma mudança considerável com NTB e o controle saudável; <i>Proteobacteria</i> elevou duas vezes no NTB e quatro vezes no RTE ao serem comparados com o grupo controle saudável. Em nível de gênero, <i>Bacteroides</i> não mostrou diferença relevante entre NTB e RTE; <i>Prevotella</i>, na categoria de gênero, diminuiu em NTB e RTE e foi relacionada positivamente com contagens de células CD4+ (células do sistema imune adaptativo fundamentais para responsividade na inflamação) fundamentais em NTB e negativamente em RTE; <i>Escherichia</i> aumentou no NTB e RTE; <i>Streptococcus</i> teve aumento parecido nos dois grupos de tuberculose; <i>Lactospira</i> contida no filo <i>Firmicutes</i>, encontrou-se reduzida e foi associada positivamente as contagens de CD4+ em NTB e negativamente em RTE; <i>Roseburia</i> incluída no filo <i>Firmicutes</i> e principal produtora de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) está</p>	<p>Primeiro estudo das modificações da microbiota intestinal com a infecção e periodicidade. Essa microflora mudada pode colaborar para periodicidade da tuberculose. Verificou-se que essa microbiota é distinta nos tipos de tuberculose, nova e recorrente, e nos grupos controles saudáveis, e alterações nela visto nos pacientes do estudo podem estar relacionadas a quantidade de células CD4 periféricas. No entanto, os pacientes dos dois grupos de tuberculose apresentaram diminuição do gênero <i>Prevotella</i>. Também ocorreu redução na síntese de SCFAs, por conta do decréscimo dos gêneros <i>Roseburia</i> e <i>Lactospira</i>, consequentemente, isso promoverá distúrbios</p>

Tabela 2- Tabela sintética abrangendo pesquisa, objetivo, principais resultados e conclusão dos artigos selecionados para revisão integrativa (continua)



De lineamento/ Nível de evidência/número de pacientes	Objetivo	Principais Resultados	Conclusão
		consideravelmente diminuída na NTB, <i>Coprococcus</i> (incluída no filo Firmicutes) encontrou-se reduzido no NTB em comparação ao controle saudáveis.	metabólicos e repercussão da infecção da tuberculose. Os microrganismos característicos do intestino de indivíduos com tuberculose, podem ser empregados como biomarcadores para o prognóstico dessa doença. Estudos de coorte maiores serão necessários para corroborar com os resultados obtidos.
(4) Estado de coorte prospectivo/Nível 4 /n= 12	Investigar se há modificações na microbiota intestinal de pessoas que possuem a infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , e também analisar as consequências na microbiota intestinal com o uso de medicamentos anti-tuberculose.	Foi notado em pacientes que possuem tuberculose pulmonar (sem tratamento, uma semana de tratamento, e um mês de tratamento) uma quantidade superior da diversidade filogenética e da variedade de espécies presentes na microbiota intestinal. No entanto, a disbiose funcional quanto filogenética nessa microbiota, nos pacientes citados, foi comprovada e apresentou variedade maior entre pessoas com tuberculose do que indivíduos controles saudáveis. Constatou-se nos indivíduos com tuberculose, especificamente aqueles que não tiveram tratamento, a elevação de bactérias sintetizadoras de SCFA, à exemplo das <i>Faecalibacterium</i> (a exemplo <i>F. Prausnitzii</i> produtora de butirato), <i>Coprococcus</i> , <i>Pseudobutyribivrio</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> (como <i>P. succinaturns</i> produtora de propionato). Os gêneros <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> encontraram-se diminuídos, e <i>Bacteroides</i> apresentou elevação da sua quantidade. Encontrou-se também nos pacientes com tuberculose sem tratamento uma quantidade considerável de <i>M. tuberculosis</i> nas amostras fecais, já que os patógenos ou antígenos que adentram no sistema respiratório, permitem que trato gastrointestinal seja suscetível a entrar em contato com invasores.	Descreve-se nesse estudo que a microbiota intestinal de pessoas que apresentam tuberculose pulmonar. Identificou-se nos pacientes com tuberculose em comparação ao grupo controle mudanças, funcionais e taxonômicas, consideráveis da microflora citada anteriormente. Não foi verificada restauração taxonômica em até 30 dias de tratamento, apesar da redução da <i>M. tuberculosis</i> . Nos indivíduos que possuem tuberculose, houve elevação do metabolismo de butirato e propionato, em que os dois possuem ações no metabolismo de nutrientes e imidade do hospedeiro, dessa forma estão relacionados com a fisiopatologia dessa doença.
(5) Estado prospectivo transversal/Nível 4 /n=61	Investigar os ácidos graxos de cadeia curta (SCFA's), nas	Verificou-se nas fezes dos indivíduos com asma brônquica indiferente do fenótipo da patologia, a diminuição de SCFA's. Também houve redução de isoácidos (conteúdo total) e ácidos individuais	Nos pacientes testados, asma alérgica e não alérgica, identificou-se alteração da ação



Tabela 2- Tabela sintética abrangendo pesquisa, objetivo, principais resultados e conclusão dos artigos selecionados para revisão integrativa (continua)

De lineamento/ Nível de evidência/número de pacientes	Objetivo	Principais Resultados	Conclusão
	fezes de pacientes acometidos com asma brônquica, bem como, a composição e o perfil deles e realizar uma comparação com pessoas saudáveis.	(concentrações absolutas). As divergências no nível gama de SCFA não foram relevantes por conta do fenótipo estudado. Os grupos de alterações foram constatadas no perfil de ácido graxo de cadeia não ramificada de asma brônquica, como o butirato, propionato e acetato. 59% dos pacientes, apresentam o modelo tipo 1, com diminuição de acetato, aumento de propionato e de ácido butírico, além da diminuição de micróbios aeróbios ( <i>E. coli</i> , <i>Strepto-</i> e <i>Staphylococci</i> ) e acréscimo das ações dos anaeróbios estritos ( <i>Bacteroides</i> , <i>Eubacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Coprococci</i> e outros) e flora patogênica. A maior parte dos pacientes apresentaram o tipo metabólico anaeróbio de SCFA; 25% dos pacientes estavam no modelo tipo 2 (perfil de metabolismo anaeróbico), com redução do ácido acético e de ácido propionato, mas com aumento de ácido butírico. Essa diminuição do propionato deve-se possivelmente por causa de uma alta absorção desse ácido ou redução tanto da atividade quanto dos micróbios da flora anaeróbia intestinal. Já o terceiro tipo, 17% dos participantes, possuem predomínio de acetato e propionato, já os ácidos graxos de quatro carbonos encontram-se reduzidos. A elevação do ácido acético pode ter relação da presença aeróbica de micróbios, sendo os representantes patogênicos e condicionalmente patogênicos presentes na microflora intestinal ( <i>Enterobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp. e outros). As bactérias aeróbicas presentes no cólon podem limitar as anaeróbicas ( <i>Lactobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacteria</i> , <i>Fusobacterium</i> ) e elas também produzem ácido propiônico.	metabólica do biótopo intestinal. A condição do sistema broncoalveolar foi acometido, em razão da desordem/violação da microflora intestinal que acabou alterando o processo de criação dos SCFA's para as células T-helper do tipo 2. Esse acontecimento pode ser o causador fundamental para o desenvolvimento da asma brônquica, assim como para a sensibilização do organismo. O conteúdo estudado pode ter êxito para o tratamento da asma brônquica a partir de probióticos que não reparam a microbiota intestinal.
(6) Estudo de coorte prospectivo/ Nível 4 /n= 77	Investigar alterações na microbiota intestinal nas amostras fecais de pacientes com tuberculose pulmonar clínica.	O grupo controle (indivíduos saudáveis) teve acréscimo de 23 espécies, produtoras de SCFA, como <i>Bifidobacterium adolescentis</i> e <i>B. longum</i> que geram acetato e lactato; <i>Ruminococcus obeum</i> e <i>Akkermansia muciniphila</i> produzem acetato e propionato; <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>R. hominis</i> , <i>R. intestinalis</i> , <i>Coprococcus</i> vem e <i>Eubacteria rectale</i> que sintetizam butirato. No entanto, os pacientes com tuberculose apenas as bactérias <i>Clostridium botulinum</i> e <i>Coprococcus</i> não classificadas apresentaram-se elevadas. Nos pacientes com tuberculose pulmonar, as vias referentes ao processo de fermentar SCFA encontram-se consideravelmente reduzidas, ou seja, menor quantidade de bactérias que geram SCFA presentes no intestino desses indivíduos, e além disso, as bactérias intestinais podem estar com distintos padrões de metabolismo de carboidratos, em razão de predileção	As características da microbiota intestinal nos pacientes com tuberculose foram descritas utilizando sequenciamento metagenômico. Essa microbiota encontra-se mudada, ou seja, com disbiose nesses indivíduos, no entanto ainda é necessário a definição da causa. Em relação ao modelo estudado e a bactéria intestinal não é evidente que eles possuem competência de diferenciar indivíduos como os sem

Tabela 2- Tabela sintética abrangendo pesquisa, objetivo, principais resultados e conclusão dos artigos selecionados para revisão integrativa (conclusão)



Delimitação/ Nível de evidência/número de pacientes	Objetivo	Principais Resultados	Conclusão
		alterada de carboidratos. Além do mais, os indivíduos que têm tuberculose que apresentam redução dos sintetizadores de SCFA e vias relacionadas podem apontar alta inflamação sistêmica e prejuízo na resposta imune de todo organismo.	tuberculose. Estudos de amostragem de grande escala permitem o desenvolvimento de um método diagnóstico para tuberculose, a partir da exatidão e particularidade de estratégias fundamentadas na microbiota intestinal. No caso de pacientes com infecção latente por tuberculose há necessidade de melhores observações.
(7) Estudo de coorte prospectivo/ Nível 4 /n=17	Investigar nos adultos asmáticos, em seu plasma e os ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) nas fezes, na inflamação das vias respiratórias, na contensão da asma, na função dos pulmões, na microflora intestinal e nos mecanismos moleculares, as consequências da ingestão de fibra solúvel/probiótica, com e sem probiótico.	A inulina teve efeitos benéficos consideráveis para contensão da asma, em pacientes asmáticos que foram suplementados com ela. Alguns dos seus efeitos foram a alteração positiva do volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) em convergência com alteração de SCFA nas fezes, como propionato e butirato, também houve redução da quantidade de eosinófilos nos escarros; convergência positiva entre butirato plasmático e a expressão de GEP41 e GPR43 em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs); na expectoração teve redução da expressão gênica de histona desacetilase 9 de expectoração (HDAC9), sendo sua expressão relacionada com a porcentagem de eosinófilos. Esses fatores ocorreram, principalmente, nos asmáticos eosinofílicos. Não houve implicações na constituição geral presente na microflora intestinal, no entanto a administração de inulina ou inulina somado à probióticos, permitiu o crescimento de alguns microorganismos nessa microbiota, como a <i>Lactobacillus</i> (tratamento com inulina e inulina somado com probiótico) e <i>Bifidobacterium</i> (tratamento com inulina somado com probiótico). Houve o crescimento de <i>B. adolescentis</i> e <i>B. longum</i> , duas das três significativas espécies <i>Bifidobacterium</i> nos humanos adultos. Apesar desse aumento, ocorreu a redução de <i>Roseburia</i> e <i>Bryopsis tetrichaxeca</i> com tratamento apenas com inulina.	Depois de 7 dias com suplementação de inulina, houve melhora na inflamação das vias respiratórias e contensão da asma, em razão dos efeitos vantajosos da fibra solúvel, evidenciado por indicadores prévios no estudo apresentado. Uma ação identificada foi a inibição da ação de HDAC9. A administração de inulina pode trazer maior auxílio para pessoas que possuem asma não controlada e inflamação eosinofílica das vias respiratórias, ainda que usem corticosteróides inalatórios. Além disso, as fibras solúveis têm grande capacidade para serem reconhecidas e utilizadas como método para o controle da asma. É fundamental mais ensaios clínicos de maior duração para investigar a capacidade terapêutica de HDAC9 para pacientes asmáticos e também a comprovação das descobertas.

Fonte: O próprio autor



#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação, aos filos presentes nos vários nichos do trato respiratório inferior, não foi possível sumariá-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.; HUFFNAGLE, 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. 6, 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-Suécia, Tartu-Estônia, v.108, n.4, p.516-520, out. 2001. Disponível em: <<https://www.scienceirect.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://aai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?ri=872](http://aai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?ri=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**. Filadélfia- 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&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201104-0655OC?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_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://online.library.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.jornalbrasilpneumologia.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/ful/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 adolescentis. **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, MF.; 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, ML.; KOESTLER, D.C.; GUILL, MF.; 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. Alteration 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.online.library.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.

1. MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G.; THE PRISMA GROUP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Plos 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. Probiotics: the concept revisited. *Journal of Nutrition*, v. 37, p. 830–837, 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/njn/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, MP.; 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&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201505-1007ED?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_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, MA.; 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/ajrccm.201111-2075OC?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=orid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.201111-2075OC?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=orid:crossref.org&rft_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&rft\\_id=orid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201306-155MG?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=orid:crossref.org&rft_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.