

Pró – Reitoria Acadêmica
Escola de Saúde e Medicina
Curso de Nutrição
Trabalho de Conclusão de Curso

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Suplementação de Probióticos na asma:
Falácia ou Eficácia?

Autores: Hayenne Matos Andrade e Ketlen
Caroline de Souza Justino.
Orientador (a): Profa. Dra. Maria Fernanda
Castioni Gomes.

Brasília – DF
Abril de 2019

SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA ASMA: FALÁCIA OU EFICÁCIA?

¹ Profa. Dra. Maria Fernanda Castioni Gomes, ² Hayenne Matos de Andrade, ² Ketlen Caroline de Souza Justino.

¹ Docente em graduação de Nutrição, Universidade Católica de Brasília, Brasília–DF.

² Graduanda em Nutrição, Universidade Católica de Brasília, Brasília–DF.

RESUMO

A asma é uma doença heterogênea inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade (HR) das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, podendo ser classificada como leve, moderada e severa; e pode se desenvolver de formas diferentes em cada paciente. Aproximadamente 70% dos casos de asma são atópica, causadas por respostas imunes mediadas pela IgE e Th2 a antígenos ambientais, os outros 30% são casos de asma não atópicas. A asma é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, com maior prevalência na infância. Tendo em vista a influência da microbiota intestinal no sistema imunológico; a Organização Mundial de Alergia (WAO), ainda que incipiente, recomenda o emprego de probióticos, prebióticos e simbióticos para prevenção de alergias, portanto ocorrendo melhora nas respostas imunológicas envolvidas. O presente estudo pretende verificar, através de uma revisão de literatura quais os efeitos do uso de probióticos no tratamento e na prevenção de asma. Foram realizadas buscas nas principais bases de dados: Google acadêmico, PubMed, SciELO e Medline, com as seguintes palavras-chave: uso de probióticos nas alergias, asma e microbiota intestinal, microbiota pulmonar, no período compreendido entre 1999 e 2019. **Resultado.** Conforme pesquisas recentes nota-se que a microbiota intestinal tem grande interação com o sistema imunológico, sendo capaz de regular respostas alérgicas. **Conclusão.** Bem-visto que o uso de probióticos tenha grande potencial de restauração da microbiota intestinal e que aparentemente possa promover uma melhora na resposta imunológica, diminuindo o processo alérgico, fazendo assim com que haja a menor produção de IgE, trazendo melhorias no quadro da doença.

Palavras Chaves: Uso de probióticos nas alergias, Asma e Microbioma Intestinal e Microbioma Pulmonar.

ABSTRAT

Asthma is a chronic inflammatory heterogeneous disease characterized by hyperresponsiveness (RH) of the lower airways and by variable airflow limitation, which can be classified as mild, moderate and severe; and can develop in different ways in each patient. Approximately 70% of asthma cases are atopic, caused by IgE and Th2 mediated immune responses to environmental antigens, the other 30% are non-atopic asthma cases. Asthma is considered a public health problem throughout the world, with a higher prevalence in childhood. Considering the influence of the intestinal microbiota on the immune system; the World Organization of Allergy (WAO), although incipient, recommends the use of probiotics, prebiotics and symbiotics to prevent allergies, therefore occurring improvement in the immune responses involved. The present study aims to verify, through a literature review, the effects of the use of probiotics in the treatment and prevention of asthma. We searched the main databases: Academic Google, PubMed, SciELO and Medline, with the following keywords: probiotics in allergies, asthma and intestinal microbiota, pulmonary microbiota, in the period between 1999 and 2019. Result. According to recent research it is noticed that the intestinal microbiota has great interaction with the immune system, being able to regulate allergic responses. Conclusion. Well, since the use of probiotics has a great potential for restoration of the intestinal microbiota and that apparently can promote an improvement in the immune response, reducing the allergic process, thus reducing the production of IgE, bringing improvements in the disease.

Keywords: Use of probiotics in allergies, Asthma and Intestinal Microbioma and Pulmonary Microbioma.

1. INTRODUÇÃO

A asma é primariamente uma doença inflamatória crônica que tende a se apresentar como uma condição vitalícia, com diferentes graus de severidade ao longo da vida do paciente portador dessa enfermidade. Descrita desde Hipócrates, a asma afeta pessoas de todas as faixas etárias e apresenta seu pico de incidência na infância. Dados recentes da população geral mostraram que, em crianças até 5 anos de idade, a taxa geral de incidência de asma foi de 23 / 1.000 crianças por ano; essa taxa de incidência diminuiu entre os jovens de

12 a 17 anos para 4,4 / 1.000 / ano (NUNES, PEREIRA, MORAIS-ALMEIDA, 2017).

Os pulmões de seres humanos saudáveis são locais estéreis, ao contrário das vias aéreas superiores onde existem microrganismos comensais que vivem em homeostase com o organismo humano (BECK, 2014). A caracterização do microbioma pulmonar, assim, tem o potencial de prover novos conceitos sobre aspectos fisiopatogênicos da homeostase do sistema respiratório e a perda desse equilíbrio, conhecida por disbiose, causa condições como fibrose cística (FC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e doenças intersticiais (HAN et al; 2014).

Por muito tempo, perdurou a teoria de que os seios da face eram os maiores determinantes das alterações microbiológicas encontradas no trato respiratório inferior. A glote, desta forma, era então considerada uma estrutura eficaz em proteger o pulmão do compartimento orointestinal. Todavia, atualmente se reconhece que o microbioma do trato respiratório inferior se assemelha ao da orofaringe, levando ao conceito de que a migração microbiana dessa região se constitui no maior determinante do microbioma pulmonar em indivíduos sadios (BASSIS et al; 2015).

A composição da microbiota humana é determinada pela associação de fatores ambientais, resposta imune do hospedeiro e características genéticas. A microbiota intestinal, de tamanho incomparavelmente maior que a pulmonar, pode influenciar o trato respiratório inferior tanto de forma direta, como através de microaspirações, como de forma indireta, através da modulação da resposta imune com a produção de metabólitos bacterianos e sua interação com as células inflamatórias do hospedeiro. Os metabólitos da microbiota intestinal são determinantes-chave do mutualismo do microrganismo hospedeiro e, conseqüentemente, da saúde ou doença do trato intestinal (MARTINS-SILVA et al; 2016).

2. METODOLOGIA

Este trabalho teve como objetivo, por meio de revisão bibliográfica, entender a função, o metabolismo dos probióticos e seus efeitos na prevenção e melhora da resposta imunológica da asma. Para a pesquisa foram usadas fontes secundárias, artigos científicos e de revisão acerca do tema.

Como fontes de pesquisa foram usadas as bases de dados: Google acadêmico, PubMed e Scielo, no qual selecionaram artigos em inglês, português e em espanhol usando as palavras chave – Uso de probióticos nas alergias, asma e microbioma intestinal e microbioma pulmonar para a pesquisa.

Foram adquiridas referências de artigos de revisão, teses de mestrado, livros e artigos originais, resultando em 53 fontes de pesquisa, onde dessas fontes foram incluídas 45, sendo 17 em língua estrangeira e 28 em português; foram excluídos 8 fontes por não apresentarem embasamento teórico suficiente, no período de 1999 a 2019.

3. ASMA E ASPECTOS RELEVANTES

Asma é uma doença heterogênea inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade (HR) das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto torácico e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resultam de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas; estes podem variar conforme o tempo e a intensidade juntamente com a limitação variável do fluxo de ar expiratório, podendo ser classificada como leve, moderada e severa (GINA, 2018).

A asma é um problema de saúde pública em todo o mundo, é geralmente mal diagnosticada, assim prejudicando o correto tratamento. Com maior taxa de mortalidade (a cada 250 asmáticos, 1 óbito) em países de baixa renda e de renda média baixa. A asma é relacionada como uma das doenças crônicas mais frequentes na infância, gerando altos custos para o sistema público de saúde (SOLÉ et al, 2017). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pacientes com asma é de 300 milhões (7% a 10% da população mundial), e nas próximas duas décadas, segundo estimativas, esse número deverá aumentar para 400 milhões de indivíduos (NUNES, PEREIRA, MORAIS-ALMEIDA, 2017; GINA, 2018).

A prevalência e a gravidade da asma na América Latina são elevadas, no Brasil, aproximadamente 20 milhões de pessoas sofrem com a doença, sendo a população infantil a mais afetada, podendo chegar a 28% de prevalência em algumas regiões. A grande maioria não possui tratamento correto, pois o sistema

de saúde pública não é adequado para o manejo da asma, podendo agravar os casos de asma, levando a alta taxa de hospitalização e até maior número de óbitos (RONCADA, 2018). A maior parte de casos de asma são em mulheres, aproximadamente 3,9 milhões, homens acometidos pela doença são cerca de 2,4 milhões (ARAÚJO, 2016).

A classificação da doença quanto à sua gravidade, se dá a partir da intensidade dos fenômenos de remodelação que ocorrem nas vias aéreas, e do grau de inflamação e de broncoespasmo (STIRBULOV, 2006). A asma pode se desenvolver de formas diferentes em cada paciente, podendo ter um componente alérgico ou não (GINA, 2018). Aproximadamente 70% são casos de asma atópicas e são causadas por respostas imunes mediadas pela imunoglobulina E (IgE) e linfócitos T helper 2 (Th2) a antígenos ambientais, os outros 30% são casos de asma não atópicas que são iniciadas a partir de estímulos não imunológicos (KUMAR, 2008).

3.1. Sistema Imune

O sistema imunológico é constituído por uma complexa rede de células e moléculas dispersas por todo o organismo e se caracteriza biologicamente pela capacidade de reconhecer especificamente determinadas estruturas moleculares ou antígenos e desenvolver uma resposta efetora diante destes estímulos, provocando a sua destruição ou inativação. Portanto, representa um sistema eficaz de defesa contra microrganismos que penetrem no organismo ou contra a transformação maligna de células (CÓRDOVA MARTÍNEZ, et al. 1999).

A função imunológica tem sido conceitualmente dividida em imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade inata representa uma resposta rápida e estereotipada a um número grande, mas limitado, de estímulos. É representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis, presentes em todos os indivíduos, independentemente de contato prévio com imunógenos ou agentes agressores, e não se altera qualitativa ou quantitativamente após o contato (MEDZHITOV, et al. 2000).

As principais células efectoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer – NK, fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas são os principais mecanismos na imunidade inata. Entre os vários Receptores de

Reconhecimento de Padrões (RRPs) envolvidos em opsonização, ativação de complemento e fagocitose, os TLRs se destacam por seu papel central na ligação a patógenos e iniciação da resposta inflamatória. Esses receptores estão presentes principalmente em macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. Outros receptores presentes em fagócitos, com importante papel na resposta imune, são aqueles para frações do complemento, citocinas, interleucinas e imunoglobulinas (CRUVINEL, et al. 2010).

Em contraposição à resposta inata, a resposta imune adaptativa depende da ativação de células especializadas, os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas. As principais características da resposta adquirida são: especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo. Embora as principais células envolvidas na resposta imune adquirida sejam os linfócitos, as células apresentadoras de antígenos (APCs) desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, major histocompatibility complex) para os linfócitos T (MESQUITA JÚNIOR, et al. 2010).

3.2 Fisiopatologia da Asma

O processo fisiopatológico da asma se dá por um infiltrado inflamatório nas vias aéreas sendo regulado pela síntese de diversas citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β). A inflamação pode ter padrão celular variável, porém, destacam-se em proporções diversas os subtipos de linfócitos, além de macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. O importante regulador da população de linfócitos T é a proteína GATA-3, que favorece a diferenciação de linfócitos T helper 0 (Th0) em Th2, suprimindo o perfil Th1 (PALOMINO, MARTI, 2015).

Além de promover uma resposta clássica envolvendo aumento de células T auxiliares (TCD4+) nas vias aéreas com predomínio de células T helper 2 (Th2). O processo de sensibilização é desencadeado após a exposição a um agente agressor, antígeno específico. Após a fase de sensibilização acontece uma resposta secundária caracterizada pela liberação de interleucinas (IL) inflamatórias, classificadamente IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 (GALLI, TSAI et al., 2012).

No decorrer deste processo, os antígenos alojados nas vias aéreas ativam três mecanismos:

No primeiro, os mastócitos sensibilizados por meio de receptor de IgE induzem a liberação de mediadores que estimulam a broncoconstrição, incluindo leucotrienos cisteínicos (C4, D4, E4) e prostaglandinas D2 (VIEIRA, 2018).

No segundo, as células epiteliais liberam fator de células tronco (SFT), que promovem manutenção dos mastócitos na mucosa de superfície das vias aéreas. E por fim no terceiro, as células dendríticas, mielóides processam os alérgenos (condicionados por lipopoetina estromal tímica (TSLP), proveniente tanto das células epiteliais quanto dos mastócitos), e liberam quimiocina ligante CC-17 E CCL22 que atua sobre o receptor 4 de quimiocina CC (CCR4), atraindo células Th2 para as vias aéreas (VIEIRA, 2018).

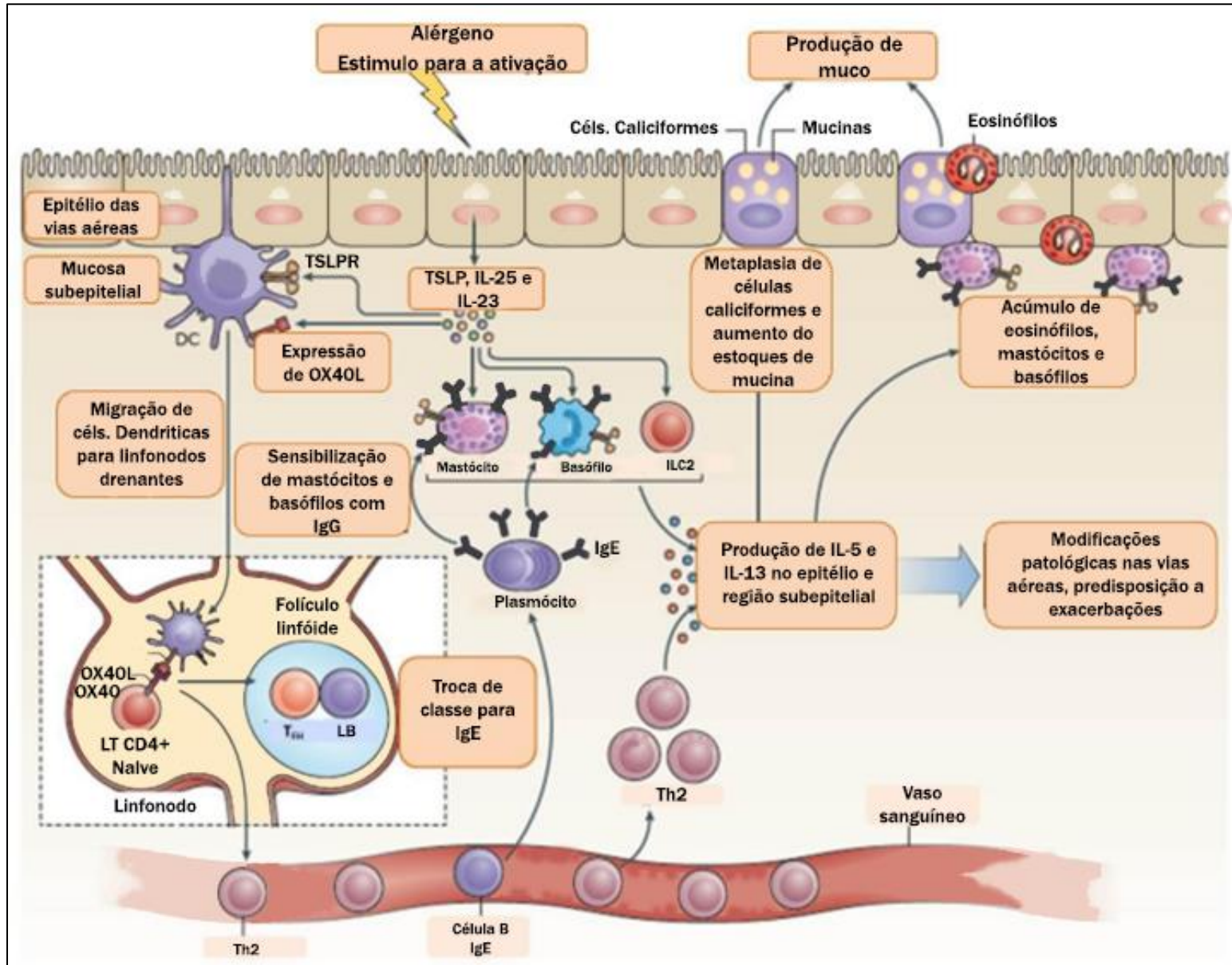
Asma alérgica/atópica é a mais comum. E tem suas fases durante o ciclo de vida, inicia na infância, tende a melhorar na adolescência e volta a piorar na idade adulta. A alergia é desencadeada por um alérgeno, como poeira, pólen, mofo, pêlos de animais, produtos químicos, dentre outros, sendo mediada por IgE. Na asma alérgica existe um perfil linfocítico do tipo Th2 *high* com envolvimento predominante de eosinófilos, enquanto na asma não alérgica as células predominantes são os neutrófilos (CIOBANU, 2018).

A asma não alérgica é mais frequente em adultos e é desencadeada por situações ou substâncias não alérgicas, como clima frio, cigarro (Fumante ou fumante passivo), estresse e ansiedade; o perfil celular da expetoração pode ser neutrofílico, eosinofílico ou granulocítico (CIOBANU, 2018).

A resposta imunológica se inicia no epitélio, onde ocorre o contato com alérgeno e a ativação dessas células através de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs). Essas células liberam citocinas que vão atuar no recrutamento e ativação de mastócitos, basófilos e ILCs, mas também vão ativar células dendríticas, as quais irão transportar o alérgeno processado para o linfonodo. Quando entram em contato com as células dendríticas ativadas, linfócitos T virgens se diferenciam e passam a expressar receptores CXCR5 que reconhecem a quimiocina CXCL13 expressa nos centros germinativos. Esses linfócitos migram então para a área de contato com células B, onde irão promover o amadurecimento do folículo linfóide e promover a troca de isotipos de IgE. Parte dos linfócitos se diferenciarão em Th2 e migrarão para a periferia onde principalmente através da produção de IL-5 e IL-3 irão promover a

proliferação e sobrevivência de eosinófilos; a metaplasia das células calciformes e a produção de muco; bem como todas as outras modificações ocorridas na resposta alérgica em um asmático, sendo representada na Figura 1 (OLIVEIRA, 2019).

Figura 1 - Representação da resposta imune na asma alérgica.



Fonte: Adaptado de OLIVEIRA, 2019.

4. Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal do homem é composta naturalmente por microrganismo aeróbios, anaeróbios e facultativos que vivem em simbiose do tipo comensal e mutualismo no trato gastrointestinal (DA SILVA, 2018). A microbiota intestinal dos adultos compreende 10 a 100 trilhões de

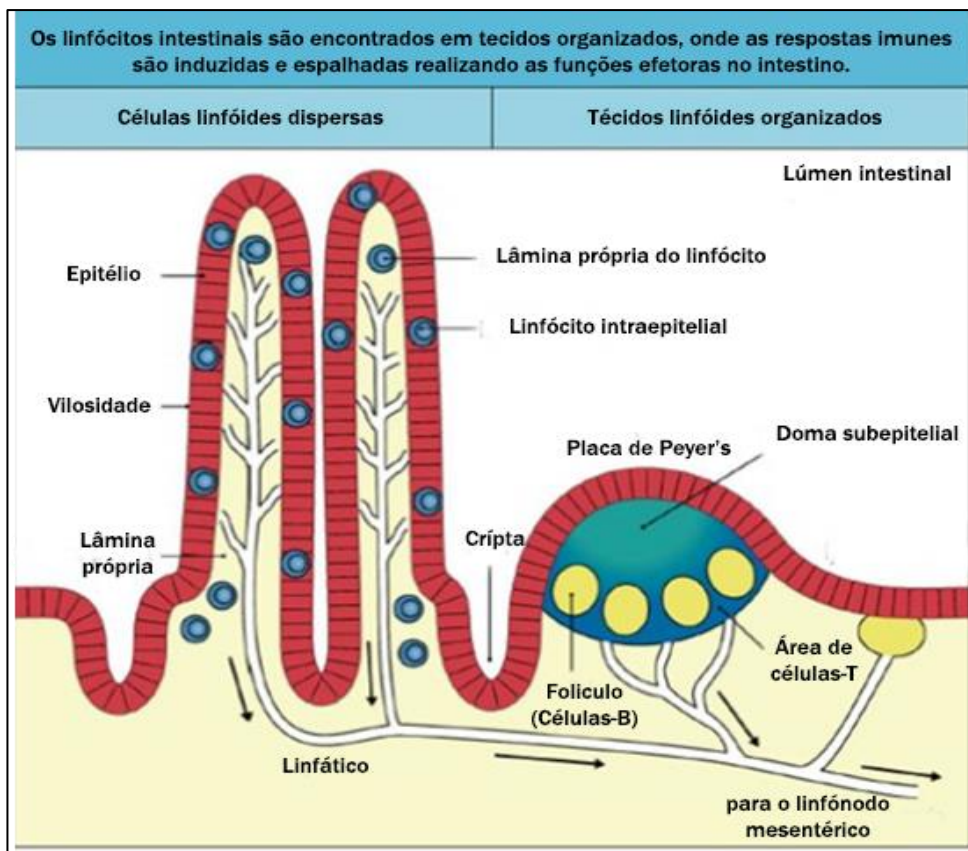
microrganismos, o que equivale a dez vezes o número total de células somáticas e germinativas (DOS SANTOS, 2018).

Esta população é composta por microrganismos pertencentes, fundamentalmente, a 4 linhas (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria, com franca predominância dos dois primeiros)(DOS SANTOS, 2018). Além disso, os genomas coletivos da microbiota intestinal (microbioma) contêm 100 a 150 vezes mais genes do que nosso próprio genoma. O desequilíbrio dessa microbiota saudável pode acarretar em proliferação de patógenos, e conseqüentemente infecção bacteriana (DA SILVA, 2018).

As bactérias não patogênicas que habitam o intestino estão relacionadas às funções benéficas à saúde do hospedeiro, dentre elas: controlar a proliferação e diferenciação de células epiteliais, evitar desordens gastrintestinais, compor uma barreira de controle de patógenos, reforçar as junções de adesão intestinal, aumentar secreção de muco e modular a resposta imune por meio do estímulo à secreção de citocinas, além de exercer proteção contra a inflamação intestinal ou sua progressão (CORRO, 2016).

A resposta imunológica do intestino depende de três componentes: a barreira intestinal, o sistema imune (tecido linfóide associado ao intestino - GALT,

Figura 2 – Funções efetoras dos linfócitos intestinais.



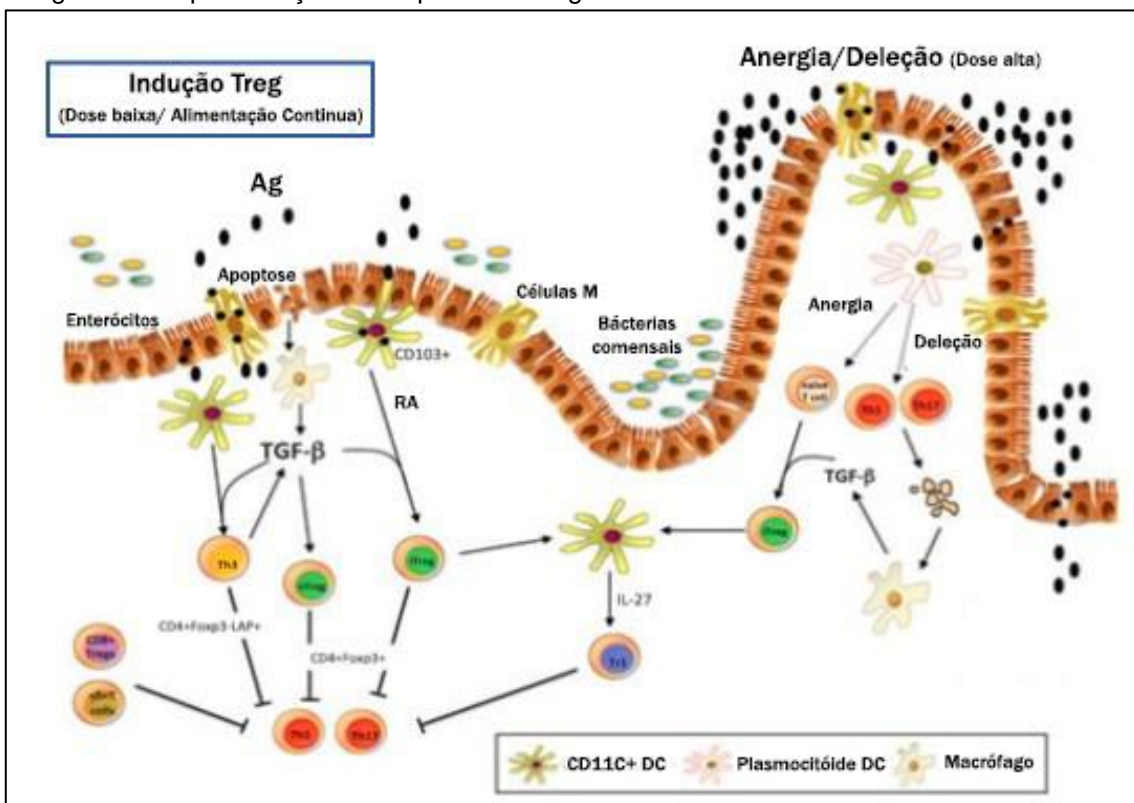
Fonte: Adaptado de ©Garland Science, 2008.

plasmócitos, linfócitos, imunoglobulinas) de acordo com a Figura 2 e a microbiota (SILVA, 2018).

As células do tecido linfoide associadas a mucosa intestinal (GALT) que em inclui as células apresentadoras de antígeno, linfócitos B e T, células epiteliais e outras que estão em contínuo contato com a microbiota intestinal. No intestino dos mamíferos, as placas de Peyer possuem um papel fundamental no controle da interação do sistema imunológico do hospedeiro com a microbiota intestinal. Nestes locais, as células dendríticas tem a capacidade de apresentar os antígenos excretados pela microbiota intestinal e induzir as células a produzirem uma resposta imunológica (LI, 2015).

Essa resposta imune pode ser efetora (Th1, Th2 ou Th17) ou reguladora (Treg). A resposta Treg (figura 3) está diretamente associada à manutenção da homeostase intestinal e a ausência de resposta imunitária contra as bactérias comensais, sendo por isso responsável por manter um estado de baixa inflamação da mucosa intestinal (QUEIROZ, 2017).

Figura 3 – Representação da resposta de Treg.



Fonte: Adaptado de Immunological Reviews 241, 241–259, 2011.

Algumas populações de linfócitos T estão especificamente localizadas acima da lâmina própria e da membrana basal do epitélio intestinal, situadas

entre as células epiteliais de revestimento e exibem características diferentes de outros linfócitos T encontrados na periferia. Por estarem em contato direto com os enterócitos e com os antígenos no lúmen intestinal participam da resposta imune efetora contra microrganismos patogênicos e também dos processos imunorreguladores na mucosa intestinal. Esses linfócitos são heterogêneos, maioritariamente os linfócitos T CD8, produzindo diversas citocinas (como IFN- γ , IL-2, IL-4 ou IL-17) e dividindo-se em populações celulares que expressam na superfície o receptor de antígenos (TCR/T cell receptor) constituído de cadeias do tipo $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ (GONÇALVES, 2017). Para que a resposta imune adaptativa contra antígenos entéricos seja montada, é necessário que os linfócitos T virgens intravasculares se dirijam ao GALT e aos linfonodos mesentéricos drenantes, onde irão ser ativados, com expansão clonal, polarização/diferenciação em células efetoras do tipo Th1 e/ou Th17 após interação inicial com a célula apresentadora de antígenos. Em seguida, os linfócitos T efetores saem do tecido linfóide via vasos linfáticos eferentes, entram na circulação sanguínea sistêmica e retornam novamente para o intestino onde vão auxiliar no controle/eliminação de determinado antígeno. A circulação dos linfócitos a partir da circulação periférica para outros tecidos, incluindo a mucosa do intestino, é um aspecto importante na vigilância da imunidade, sendo esse processo conhecido como recirculação linfocitária (GONÇALVES,2017).

Microbiota Intestinal X Asma

O intestino está constantemente sendo exposto a partículas potencialmente patogênicas e funciona como a barreira física que restringe a entrada de moléculas antigênicas, ao mesmo tempo em que convive em equilíbrio com a exposição a uma quantidade enorme de componentes dietéticos e microbianos (ABBAS, LICHTMAN, PILLA; 2012).

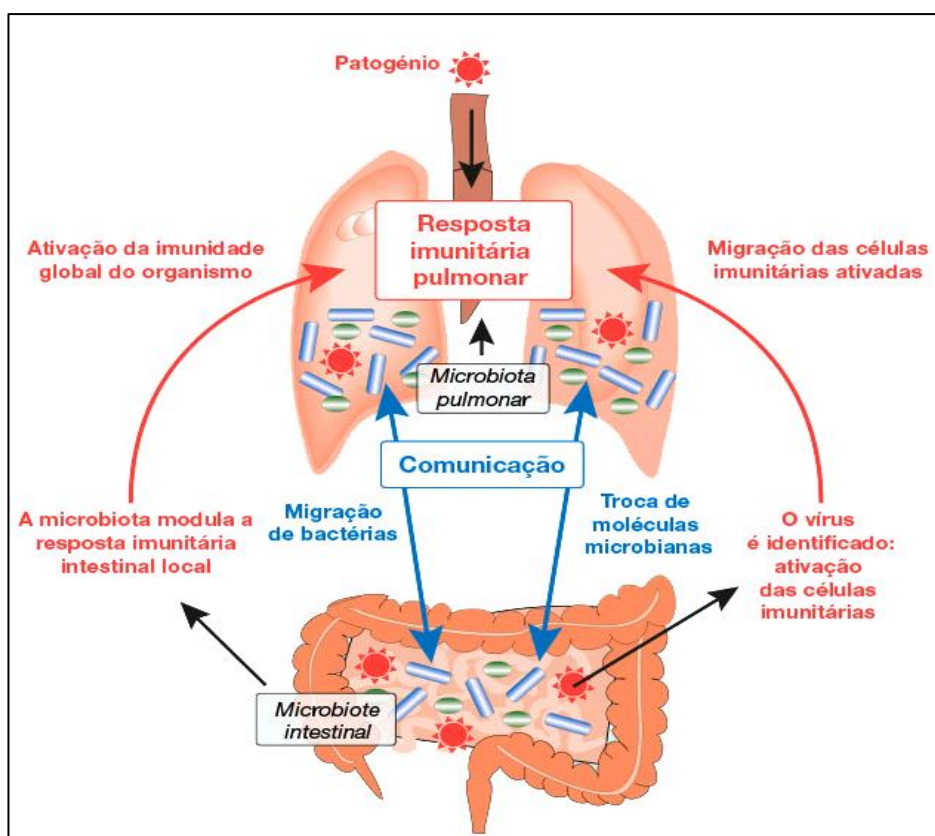
A barreira imunológica intestinal é composta pelo GALT e por imunoglobulinas. O GALT abriga cerca de 30% de todos os linfócitos do corpo, onde são encontradas as placas de Peyer, principalmente no íleo distal. As placas de Peyer são recobertas por células M, as quais capturam antígenos do lúmen e os entregam para que as células dendríticas façam a apresentação de antígeno. As imunoglobulinas luminiais também são responsáveis pela captação de antígenos ou micro-organismos e podem impedir a ligação desses antígenos

com receptores das células do hospedeiro, reduzindo a resposta inflamatória (OLIVEIRA, 2016).

A imunoglobulina A (IgA) secretória é a principal representante da imunidade humoral do intestino, sendo que sua produção pode ser afetada pela microbiota comensal. Componentes microbianos oriundos do intestino podem induzir resposta inflamatória no hospedeiro, pois o sistema imune humano é capaz de reconhecer padrões moleculares associados aos patógenos (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) como invasores. Esse reconhecimento promove uma sinalização de alerta ao organismo e atua principalmente via receptores do tipo Toll (Toll-like receptors, TLR). Assim, os TLR têm como função essencial sinalizar a presença de patógenos ao organismo (ABBAS, LICHTMAN, PILLA; 2015).

A microbiota intestinal contém grande influência sobre os pulmões, pois em um modelo experimental, os SCFA podem alcançar os pulmões e exercer um efeito protetor no desenvolvimento da asma, uma vez que atuam na hematopoese e na ativação de CDs, levando a uma redução do perfil da resposta imune Th2 (KOH, Ara et al, 2016). A inter-relação desses sistemas, bem como os determinantes locais do microbioma pulmonar, são apresentados na Figura 4. Tendo em consideração a relação da microbiota intestinal com o sistema imune e o processo alérgico desencadeado na asma, ainda que incipiente, recomendasse o emprego de probióticos, prebióticos e simbióticos prevenção e alergia pela diretriz da Organização Mundial de Alergia (WAO) (FAJARDO, 2015).

Figura 4 - Interação da microbiota intestinal com a microbiota pulmonar.



Fonte: <https://www.nutergia.pt/pt/nutergia-conselheiro/dossiers-bem-estar/inverno-doencas-respiratorias.php>, acesso: 04. Mar. 2019

Ainda não há informações suficientemente fundamentadas para a prescrição de probióticos para a prevenção de alergia ou asma, mas alguns estudos mostraram uma melhora nas respostas imunes envolvidas, conforme mostrado no quadro abaixo (FAJARDO, 2015).

Quadro 1 – Evidências no uso de probióticos no quadro da asma.

Autor / Ano	Protocolo	Resultado	Conclusão
HILTY, 2010	<p>24 Indivíduos adultos: - 5 com DPOC; - 11 com asma; - 8 controles sem história prévia de asma ou DPOC.</p> <p>Esfregaços com amostra do nariz e da orofaringe e broncoscopia pela via nasal.</p>	<p>Semelhanças na microbiota das vias aéreas entre asmáticos adultos e pediátricos e controles. Membros do filo Proteobacteria (<i>Haemophilus</i>, <i>Moraxella</i> e <i>Neisseria</i> spp.) foram associados com doença das vias aéreas em ambos os grupos.</p>	<p>Não há associação entre causalidade entre a presença de patógenos e doenças das vias aéreas, devido o “n” reduzido.</p> <p>. Não se sabe até que ponto o uso passado de antibióticos em resposta a sintomas de doença das vias aéreas pode ter determinado os padrões de espécies bacterianas detectadas.</p> <p>A presença de patógenos nas vias aéreas asmáticas pode ser secundária a anormalidades da mucosa de causa ainda desconhecida.</p>

<p>P. GUTKOWSKI, Piotr et al.,2011</p>	<p>46 crianças com asma atópica leve a moderada, entre 4 e 10 anos. Com teste cutâneo positivo, nível elevado de IgE. Foram divididos em dois grupos, 22 receberam Trilac (células de bactérias do ácido láctico: Lactobacillus acidophilus - 37,5%, Bifidobacterium bifidum - 37,5% e Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus - 25%) e 24 receberam cápsulas de placebo. Administração de Trilac durante um período de 12 semanas O estudo foi realizado entre 2002 e 2005.</p>	<p>As crianças que receberam o Trilac melhoraram a função pulmonar e apresentaram menos episódios de exacerbações da asma do que as que receberam <i>placebo</i>. Aumento na expressão de HLA-DR em monócitos e diminuição de linfócitos foram observados no grupo Trilac, mas não no grupo <i>placebo</i>. Os níveis de citocinas IFN-γ (Th1) e IL-10 (Treg) foram aumentados em ambos os grupos examinados.</p>	<p>O estudo não soube informar quão estável é este efeito positivo na função pulmonar em crianças com asma leve a moderada.</p>
<p>KLOEPFER et al., 2014</p>	<p>308 crianças de 4 a 12 anos: - 166 com asma - 142 sem asma Amostras nasais foram coletadas semanalmente por um total de cinco semanas consecutivas.</p>	<p>A infecção por Rinovirus aumenta a detecção de patógenos bacterianos específicos em crianças com e sem asma. Além disso, esses achados sugerem que <i>M. catarrhalis</i> e <i>S. pneumoniae</i> contribuem para a gravidade das doenças respiratórias, incluindo as exacerbações da asma.</p>	<p>Como a estação pode afetar a detecção de <i>S. pneumoniae</i> e <i>M.catarrhalis</i> , as altas taxas de detecção no estudo podem estar relacionadas à amostragem no outono. Também é possível que crianças infectadas tanto pelo rinovírus quanto por bactérias tenham uma inflamação das vias aéreas maior, o que, por sua vez, contribui para sintomas e exacerbações da asma.</p>
<p>MOURA, 2016.</p>	<p>115 crianças. 57 crianças no grupo placebo. 58 crianças no grupo FOS. Controle com intervenção de suplementação dietética com FOS (Frutooligossacarídeos) ou placebo (maltodextrina).</p>	<p>O chiado relatado por mães durante os primeiros 12 meses de vida em 26,3% das crianças no grupo placebo, enquanto que entre as crianças que receberam FOS, 0% tinha um episódio de chiado ($p < 0,001$). Frequência dos sintomas de rinite também foi significativamente maior ($p 0,009$) entre crianças no grupo placebo (40) do que entre as crianças no grupo de FOS (0%). A medida dos níveis de IgE específica ao ácaro (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>) foram significativamente maiores ($p 0,02$) em mães de crianças que receberam fórmula FOS-suplementado do que nas de lactentes que receberam placebo [0,43 (0,10-126.0) vs 3,71 (0,10-100.0), respectivamente).</p>	<p>O efeito da suplementação dietética com FOS sobre a atenuação ou redução de manifestações alérgicas em lactentes correlacionou-se positivamente com os níveis de anticorpos IgE específicos para seus respectivos alérgenos.</p>
<p>MENNINI et al. 2017</p>	<p>15 pacientes adultos com asma moderada.</p>	<p>Em um delineamento duplo-cego crossover, o efeito do iogurte com probiótico (225 g duas vezes ao dia) com ou sem <i>L.acidophilus</i>. Os parâmetros imunológicos e clínicos foram medidos antes e depois das duas fases de cruzamento de 1 mês.</p>	<p>Redução no número de eosinófilos e aumento de interferon-β, porém sem alterações nos parâmetros clínicos.</p>
	<p>327 amostras de garganta e 68 amostras nasais de</p>	<p>Alterações na microbiota nasal, mas não na microbiota da garganta, foram associadas à asma. Crianças com asma apresentaram menor diversidade α e β da</p>	<p>A variação entre os indivíduos pode ter sido subestimada, pois metade das amostras nasais não se</p>

DEPNER M. et al 2017	crianças de 6 a 12 anos de idade e não-agrícolas foi analisada por 454-pirosequenciamento do gene RNA ribossomal 16S bacteriano.	microbiota nasal quando comparadas com crianças saudáveis. A presença de asma associou-se positivamente a uma unidade taxonômica operacional específica do gênero Moraxella em crianças não expostas ao cultivo, enquanto que em crianças de criação a colonização de Moraxella não estava relacionada à asma. Em crianças não-agrícolas, a colonização de Moraxella explicou a associação entre diversidade bacteriana e asma em grande medida.	estabilizou nas curvas de rarefação da riqueza de espécies. Neste estudo, não foi estudado a microbiota brônquica diretamente, e se a microbiota da garganta rigidamente controlada reflete verdadeiramente a colonização brônquica.
CABANA, et al, 2017	185 lactentes com risco de asma, 93 no grupo de intervenção receberam doses de LGG (Lactobacillus GG) e 225 mg de inulina, já o grupo de controle com 92 crianças utilizaram, 325 mg de inulina isolada.	O risco acumulado de asma aos 5 anos foi de 17,4% no grupo controle e 9,7% no grupo LGG, mas nenhum risco significativo foi reduzido aos 2 anos de idade.	O estudo, mostra que a incidência cumulativa de asma aos 5 anos de idade foi estimada em maior no grupo controle e menor no grupo com probiótico; no entanto, a FC com base nessa diferença não foi estatisticamente significativa. Um tamanho de amostra muito maior pode ser capaz de fornecer energia suficiente para detectar uma diferença na incidência cumulativa de asma aos 5 anos de idade.

No estudo de Moura, 2016, os autores executaram um ensaio clínico com 115 crianças, sendo divididas em dois grupos, onde 57 crianças ficaram no grupo placebo e 58 crianças no grupo FOS fazendo controle com intervenção de suplementação dietética com FOS ou placebo (maltodextrina). Dessas 115 crianças, 26,3% do grupo placebo tiveram relatos de chiado pelas mães durante os primeiros 12 anos de vida, enquanto que entre as crianças que receberam FOS, 0% tinha um episódio de chiado. A frequência dos sintomas de rinite também foi significativamente maior entre as crianças no grupo placebo (40%) do que entre as crianças no grupo de FOS (0%). A medida dos níveis de IgE específica ao ácaro (*Dermatophagoides pteronyssinus*) foram significativamente maiores em mães de crianças que receberam fórmula FOS-suplementado do que nas de lactentes que receberam placebo, respectivamente. O efeito da suplementação dietética com FOS sobre a atenuação ou redução de manifestações alérgicas em lactentes correlacionou-se positivamente com os níveis de anticorpos IgE específicos para seus respectivos alérgenos.

Em outro estudo, Cabana, 2017, assim como moura, 2016, os autores identificaram que a incidência cumulativa de asma aos 5 anos de idade foi maior no grupo controle e menor no grupo com probiótico, através de um estudo randomizado com 185 lactentes com risco de asma, 93 no grupo de intervenção receberam doses de LGG (*Lactobacillus GG*) e 225 mg de inulina, já o grupo de

controle com 92 crianças utilizaram, 325 mg de inulina isolada. O risco acumulado de asma aos 5 anos foi de 17,4% no grupo controle e 9,7% no grupo LGG, mas nenhum risco significativo foi reduzido aos 2 anos de idade.

Embora a literatura seja conservadora quanto a eficiência dos probióticos na melhora da resposta imune na asma. Alguns estudos mostraram uma redução no número de eosinófilos e aumento de interferon- γ , porém sem alterações nos parâmetros clínicos (MENNINI et al. 2017).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença complexa, heterogênea e relacionada a fenômenos alérgicos que vem apresentando um aumento de sua prevalência nas últimas décadas, tendo em vista que a microbiota intestinal contém grande influência sobre os pulmões e o sistema imune, tem sido questionado a importância da utilização dos probióticos nas respostas alérgicas, pois os probióticos podem ajudar a restaurar o microbioma, trazendo benefícios para a saúde do hospedeiro. (GONÇALVES, 2016)

O tratamento da asma requer o uso de corticoides inalatórios, mas como forma de prevenção ou até mesmo de retardo no aparecimento dos sintomas da asma, inclui –se a utilização de probióticos, visto que se tem grande potencial e parece promover uma melhora na resposta imunológica, retardando o processo alérgico. Pois as bactérias da microbiota intestinal atuam no balanço Th1/Th2, podendo sua modulação promover o controle de processos infecciosos e imunológicos (RIBEIRO, et al. 2016).

Para cada caso relatado observa-se uma vantagem perante cada forma de administrar os probióticos, embora os estudos citados mostrem possíveis efeitos positivos na melhora dos sintomas da asma, mais estudos devem ser realizados com intuito de se verificar a eficiência da utilização dos probióticos até mesmo da prevenção da asma.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ARAÚJO, Polliane Maria Cavalcante de et al. Avaliação da secreção salivar em modelo de asma alérgica em ratos. 2016.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Regional Immunity: specialized Immune responses in epithelial and immune privileged tissues. **Cellular and Molecular Immunology**, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, p. 293-315, 2012.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew HH; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 2015.

BARNES, Peter J. Visando citocinas para tratar asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. *NatureReviewsImmunology* , p. 1, 2018.

BASSIS, Christine M. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. **MBio**, v. 6, n. 2, p. e00037-15, 2015.

BECK JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 1:S3-6. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306188MG>.

CABANA MD, McKean M, Caughey AB, et al. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2017; 140.

CIOBANU, Alexandru et al. Asma grave e macrólidos. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 26, n. 2, p. 87-96, 2018.

CÓRDOVA MARTÍNEZ, Alfredo; ALVAREZ-MON, Melchor. O sistema imunológico (I): conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 5, n. 3, p. 120-125, 1999.

CORRO, Ana C.; MATHEUS, Nyurky J.; MEDINA, Carlos Ernesto. Microbiota intestinal y su relación con trastornos metabólicos. **Revista Venezolana de Salud Pública**, v. 4, n. 2, p. 41-44, 2016.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2010.

DA SILVA, Juliana Kelly et al. Aqueous extract of jaboticaba peel (*Myrciaria jaboticaba*): antioxidant, anti-inflammatory effects and impact on intestinal microbiota in healthy rats and with TNBS-induced colitis= Extrato aquoso da casca de jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*): efeito antioxidante, anti-inflamatório e sobre a microbiota intestinal de ratos saudáveis e com colite induzida por TNBS. 2017.

DA SILVA, Rayane Raísse Fernandes et al. Consumo de Iogurte Probiótico na Modulação da Microbiota Intestinal: uma Revisão da Literatura. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n. S 01, p. Trab263, 2018.

DEPNER M, Ege MJ, Cox MJ, Dwyer S, Walker AW, Birzele LT, et al. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):826-834.e13.

DOS SANTOS, KIMBERLI EVA ROTA; RICCI, GLÉIA CRISTINA LAVERDE. MICROBIOTA INTESTINAL E A OBESIDADE. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, v. 26, n. 1, 2018.

FAJARDO, Anabela Cristina da Silva et al. **Caracterização do microbioma humano**. 2015. Tese de Doutorado.

GALLI, Stephen J.; TSAI, Mindy - IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine*. ISSN 1078-8956. 18:5 (2012) 693–704. doi: 10.1038/nm.2755.

Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. https://ginasthma.org/wpcontent/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf.

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GIMA_Report_2015.pdf. 20th May 2015.

GONÇALVES, Juliana Lauar et al. BASES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO ASSOCIADO À MUCOSA INTESTINAL, 2017.

GONÇALVES, Sílvia Raquel França. O microbioma intestinal humano e as suas implicações na saúde. 2016.

HAN MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Lama VN, Moore BB, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):548- 56 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70069-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70069-4).

HILTY, Markus et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. **PloS one**, v. 5, n. 1, p. e8578, 2010.

KLOEPFER, Kirsten M. et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 5, p. 1301-1307. e3, 2014.

KOH, Ara et al. Da fibra dietética à fisiologia do hospedeiro: ácidos graxos de cadeia curta como principais metabólitos bacterianos. **Cell** , v. 165, n. 6, p. 1332-1345, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. Robbins. Patologia básica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

K.M. KLOEPFER, W.M. Lee, T.E. Pappas, T.J. Kang, R.F. Vrtis, M.D. Evans, et al. **Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations** *J Allergy Clin Immunol*, 133 (2014), pp. 1301-1307 e1-3

LI, HAI et al. A camada externa de muco abriga um nicho microbiano intestinal distinto. **Comunicações da natureza**, v. 6, p. 8292, 2015.

MARTINS-SILVA, Isis R. et al. Microbiota intestinal na obesidade e homeostase energética. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, v. 1, n. 2, 2016.

MEDZHITOV, Ruslan; JANEWAY JR, Charles. Imunidade inata. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 5, p. 338-344, 2000.

MESQUITA JÚNIOR, Danilo et al. Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2010.

MENNINI, Maurizio et al. Probiotics in asthma and allergy prevention. **Frontiers in Pediatrics**, v. 5, p. 165, 2017.

MOURA, Priscilla Negrão de. Suplementação de prebiótico na prevenção de manifestações alérgicas. 2016.

NUNES, Carlos; PEREIRA, Ana Margaridas; MORAIS-ALMEIDA, Mário. Custos de asma e impacto social. **Asma pesquisa e prática**, v. 3, n.1, p. 1 de 2017.

RIBEIRO, Maria Isabel; MORGADO, Manuel. Rinite alérgica: patofisiologia, diagnóstico e terapêutica. In: **1º Congresso Nacional de Ciências Biomédicas e Laboratorais**. IPB, 2016.

OLIVEIRA, Alynne Moniellen; HAMMES, Thais Ortiz. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. **Clinical and biomedical research. Porto Alegre. Vol. 36, n. 4,(2016), p. 222-229**, 2016.

OLIVEIRA, Erick Esteves de et al. Obesidade e asma: alterações da resposta imune em órgãos linfóides periféricos e efeito do tratamento com azitromicina. 2019.

PALOMINO, Diana Carolina Torres; MARTI, Luciana Cavalheiro. Quimiocinas e imunidade. **Einstein (16794508)**, v. 13, n. 3, 2015.

P. GUTKOWSKI, K. Madaliński, M. Grek, H. Dmeńska, M. Syczewska, J. Michałkiewicz Clinical immunology: effect of orally administered probiotic

strains *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma Central Eur J Immunol, 35 (2011), pp. 233-238

QUEIROZ, João Pedro Nunes. **O microbiota e o ser humano**. 2017. Dissertação de Mestrado.

RONCADA, Cristian et al. Níveis de conhecimento sobre asma de pais de crianças asmáticas. Einstein (São Paulo), v. 16, n. 2, p. -, 2018.

SILVA, Aucilene Faustino; DO NASCIMENTO PAZ, Francisco Adalberto; DE CARVALHO, Tássio Mascarenhas. Imunonutrição no Tratamento de Pacientes Críticos: Uma Revisão Integrativa/Immunonutrition in the Treatment of Critical Patients: An Integrating Review. **Saúde em Foco**, p. 94-108, 2018.

SOLÉ, Dirceu; ARANDA, Carolina Sanchez; WANDALSEN, Gustavo Falbo. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America—short review. Asthma research and practice, v. 3, n. 1, p. 4, 2017.

STIRBULOV, Roberto; BERND, Luiz Antônio G.; SOLE, Dirceu. IV diretrizes brasileiras para o manejo da asma. 2006.

VIEIRA, Carolina de Lourdes Julião et al. Avaliação de mediadores inflamatórios no modelo de asma experimental induzida por ovalbumina em camundongos BALB/c submetidos a hiperóxia. 2018.