



# Papel do microbioma na resposta imune e na asma

## *Role of microbiome in immunity and asthma*

Hisbello S. Campos<sup>1</sup>

### RESUMO

Nos últimos vinte anos, passamos a reconhecer que o corpo humano hospeda, em condições normais, uma quantidade de microrganismos que supera o número de células do nosso organismo. A interação desses micróbios, seus genomas e seus metabolitos com nosso organismo desempenha papel relevante no desenvolvimento e funcionamento dos nossos órgãos e sistemas, como o imune e o neurológico, por exemplo. A reviravolta nos conceitos de patogenicidade dos microrganismos revogou a crença sobre "asepsia" de muitos de nossos órgãos, como o pulmão. Atualmente, sabe-se que o aparelho respiratório, em condições saudáveis, é colonizado por diversas comunidades de microrganismos. Há indícios de que desequilíbrios nas proporções das diferentes espécies (disbioses) que convivem nas vias respiratórias desempenham papel relevante na patogênese de diversas doenças pulmonares, incluindo a asma. Por essa razão, o desenvolvimento de compostos microbiológicos que corrijam disbioses vem sendo alvo de inúmeros estudos. Possivelmente, tais compostos farão parte da abordagem terapêutica da asma e de diversas outras doenças respiratórias.

**Descritores:** Microbioma, microbiota, sistema imune, asma.

### ABSTRACT

Over the last twenty years, we came to recognize that the human body normally houses a number of microorganisms that exceeds the number of cells. The interaction of these microbes, their genomes and their metabolites with our body plays a relevant role in the development and functioning of our organs and systems, such as the immune and the neurological systems. The switch in the concept of the pathogenicity of microorganisms revoked the belief in the "asepsia" of many of our organs, such as the lung. Currently, it is known that the respiratory tract, under healthy conditions, is colonized by several communities of microorganisms. There are indications that imbalances in the proportions of different species (dysbiosis) coexisting in the respiratory airways play an important role in the pathogenesis of various lung diseases, including asthma. For this reason, the development of microbiological compounds that correct dysbioses has been the subject of numerous studies. Possibly, such compounds will soon be part of the therapeutic approach to asthma and various other respiratory diseases.

**Keywords:** Microbiome, microbiota, immune system, asthma.

### Introdução

Historicamente, os órgãos e sistemas do corpo humano eram vistos como isentos de micróbios em condições normais, com exceção da boca, intestinos, pele e sistema geniturinário. Atualmente, sabemos que, em condições normais, o corpo humano hospeda um conjunto enorme de bactérias, fungos e vírus que vivem em conjunto com as células do nosso corpo.

Essa coleção de microrganismos que foi inicialmente chamada de *microbioma*, é composta por dez a cem trilhões de células divididas em mais de mil espécies diferentes, respondendo por 2 a 3% da nossa massa corporal total. Estima-se que apenas o número total de bactérias seja dez vezes superior ao de células do nosso corpo<sup>1</sup>. Na primeira vez que o termo foi

1. Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Serviço de Alergia e Imunologia Clínica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

usado, em 2001, microbioma representava a “comunidade ecológica de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos que dividiam o espaço do nosso corpo”<sup>2</sup>. Com o progresso científico, o termo passou a significar o “conjunto de células microbianas e do hospedeiro, somadas aos fatores bióticos e abióticos, que modulam a interação dessas células.” Posteriormente, passou a ser usado para denominar a totalidade de genomas desse conjunto de micróbios. Sob a perspectiva de quantidade de material genético, são 3 milhões de genes não redundantes formando o microbioma, *versus* 22 mil genes no genoma humano. No presente texto, o termo *microbiota* será usado para rotular a população de micróbios normalmente albergada no organismo humano, e *microbioma* para o conjunto de material genético do total de microrganismos. Nesse cenário, o funcionamento do organismo humano é visto como o produto de interações emaranhadas entre micróbios, seus genomas, hospedeiro e meio ambiente.

Contrariando a visão antiga de que micróbios eram agentes estritamente patogênicos, a microbiota tem papel relevante na manutenção da saúde, e seu desequilíbrio (disbiose) está associado a doenças. Grande parte dos trilhões de microrganismos, comensais, simbióticos e patogênicos que colonizam o corpo humano são fundamentais para nossa vida, contribuindo para os processos fisiológicos e modulando nosso metabolismo e nossa imunidade. Mais do que isso, nossa microbiota também contribui para nossa proteção contra patógenos e agentes infecciosos, eliminando-os e prevenindo sua disseminação<sup>3</sup>.

Os instrumentos de interação entre nosso organismo e a microbiota são constituídos por proteínas, metabólitos, pequenas moléculas e ácidos nucleicos. Nesse ecossistema complexo e interativo, mecanismos químicos são a linguagem universal entre os diferentes grupos, regulando comunicações intercelulares, trocas metabólicas, antibiose e simbiose. Tornando o tema ainda mais complexo, a microbiota humana não é constante durante a vida, sofrendo mudanças com o passar da idade. Hábitos culturais, dietas, características locais, condições de saúde e de doença, tipo de parto e exposição microbiana no início da vida modulam a microbiota, promovendo variações nas espécies locais, com consequências funcionais<sup>4</sup>.

Doenças imunes, disfunções pulmonares, neurológicas, endócrinas, cardíacas, neoplásicas, metabólicas e outras estão diretamente associadas a desequilíbrios na microbiota<sup>5</sup>. O funcionamento adequado do nosso sistema imune está apoiado na interação

saudável do nosso organismo com os microrganismos que nos habitam e que estão à nossa volta. Fatores moduladores da microbiota tanto nas fases pré, peri e pós-natais estão associados a disfunções imunes<sup>6</sup> e diversas outras doenças<sup>4</sup> muito após o nascimento. Evidências claras ligam a diabetes e outras disfunções endócrinas<sup>7</sup>, doenças cardiovasculares, como hipertensão, aterosclerose, doença renal crônica<sup>8</sup> e doenças neurológicas, como a esquizofrenia e o autismo<sup>9</sup>, neoplasias, esclerose múltipla, obesidade e asma à disbiose na microbiota. Patógenos microbianos direcionam a gênese de tumores em 15-20% dos casos de câncer através de mecanismos diversos que modulam inflamação, induzem lesões no DNA e produzem metabólitos envolvidos na oncogênese ou supressão tumoral<sup>10</sup>.

O progresso do conhecimento científico trouxe a ciência “ômica” para o campo médico. Nela, busca-se a caracterização e quantificação coletiva de grupos de moléculas biológicas que se traduzem na estrutura, função e dinâmica de organismos. Essa nova vertente científica, aliada à bioinformática, ciência responsável por armazenar e relacionar dados biológicos com o auxílio de métodos computacionais e algoritmos matemáticos, vem permitindo o progresso da compreensão do papel relevante da microbiota na manutenção da saúde e no desenvolvimento de doenças.

Nesse artigo, o foco principal será dado ao papel da microbiota no desenvolvimento do sistema imune, e ao seu papel na patogênese da asma.

### Microbiota e ciências ômicas

O corpo humano é composto por cerca de 30 trilhões de células, sendo a linhagem hematopoiética a mais numerosa. O cálculo do número de microrganismos que compõem a microbiota é complexo e sujeito a discordâncias. Enquanto alguns estudos sugerem que deva ser 10 a 100 vezes maior que o de células em nosso corpo, outros indicam que a diferença é menor ( $3 \times 10^{13}$  vs  $3,9 \times 10^{13}$ )<sup>11</sup>. De modo geral, estima-se que a proporção de bactérias seja 2-3 vezes maior que a dos demais microrganismos. Entretanto, desvendar as proporções relativas e o valor das funções que eles executam é mais importante que definir seu número absoluto. Apesar de os mecanismos envolvidos ainda não estarem totalmente desvendados, microrganismos interagem extensivamente dentro do corpo humano; algumas das interações são prejudiciais<sup>13</sup> e outras benéficas<sup>14</sup> para nosso organismo.

Aparentemente, a maior parte da população bacteriana está localizada no intestino, seguido pela pele e cavidade oral. A microbiota intestinal (MI) é fundamental para a saúde. Variações e mudanças em sua composição influenciam os processos fisiológicos e contribuem para diversas doenças. Ela possui mecanismos de comunicação com o sistema nervoso central, possivelmente por mecanismos neurais, endócrinos e imunes, que influenciando a função cerebral e o comportamento, podendo determinar distúrbios neurológicos.<sup>15</sup> A MI enriquece o metabolismo de glicanos, aminoácidos e xenobióticos. Sem ela, não seríamos capazes de digerir grande parte dos alimentos e absorver muitos nutrientes. A carga genética do microbioma é estimada em milhões de genes codificadores de proteínas, um número 360 vezes maior que o do genoma humano. A contribuição do material genético do microbioma é crítica para a sobrevivência humana, produzindo vitaminas e anti-inflamatórios que nosso genoma não pode produzir. A microbiota, em conjunto com fatores pré-natais e pós-natais (nutrição materna e exposição a poluentes, p. ex.), contribui para mudanças epigenéticas que não apenas modulam a adaptação individual ao ambiente, como também as condições de saúde e de doença por toda a vida, modificando processos inflamatórios e respostas imunes. As interações ativas dos metabólitos da microbiota com o genoma derivado da fusão do espermatozoide e óvulo paternos geram modificações epigenéticas que atuarão ao longo da vida, podendo ser considerado um segundo genoma<sup>16</sup>.

O progresso no estudo do papel da microbiota deve-se, em grande parte, a outra contribuição recente na Medicina atual, as “Ciências ômicas”.<sup>18</sup> Elas representam uma nova perspectiva na área médica, que traz uma visão holística dos sistemas biológicos, integrando moléculas e processos interativos que envolvem genes, transcrição genética, metabolismo e microbioma, dando forma e função às células, tecidos e organismo. As ciências ômicas incluem um conjunto de novas tecnologias – genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica e outras – que vêm permitindo progresso relevante na compreensão de mecanismos moleculares complexos envolvidos nos processos biológicos e sobre a participação da microbiota nesses processos. Outro elemento importante nesse novo cenário é a bioinformática, ciência interdisciplinar que conjuga técnicas da informática nas áreas de estudo da biologia. Os experimentos biológicos geram enormes quantidades de dados

quantitativos e qualitativos. Se lembrarmos que:

- o genoma humano contém cerca de 3,2 bilhões de bases e entre 20.000-25.000 genes codificadores de proteínas;
- o transcriptoma inclui todos os RNAs e reflete os genes ativamente expressos em cada momento;
- o proteoma inclui mais de 100 mil proteínas detectáveis pelos métodos modernos (as menos abundantes ainda não são detectadas);
- o metaboloma envolve mais do que 5 mil metabólitos<sup>17</sup>; seria difícil organizar e interpretar as informações que vêm surgindo acerca das interações entre os diversos sistemas biológicos sem a tecnologia embutida na bioinformática.

Tanto as ciências ômicas como a microbiota são temas recentes, que trouxeram novos termos para o vocabulário médico. Por essa razão, o glossário abaixo pode ser útil para a compreensão desse texto.

### **Ciências ômicas<sup>18</sup>**

- *Genômica*: estudo dos genomas dos organismos.
- *Metagenômica*: análise genômica da comunidade de microrganismos de um determinado ambiente.
- *Epigenômica*: estudo das modificações epigenéticas no material genético de uma célula.
- *Transcriptômica*: estudo das estruturas e funções dos transcriptoma. Transcriptoma é um conjunto de moléculas de RNA, incluindo RNAm, RNAr, RNAt e outros RNA não-codificantes produzidos por uma célula ou por uma população celular.
- *Metabolômica*: estudo sistemático de “marcas químicas” únicas de processos celulares específicos que envolvem metabólitos.
- *Metabonômica*: medida quantitativa das respostas metabólicas multiparamétricas e dinâmicas dos sistemas vivos a estímulos fisiopatológicos ou modificações genéticas.
- *Proteômica*: estudo da estrutura e função das proteínas, incluindo as modificações produzidas por um organismo ou sistema.
- *Lipidômica*: estudo dos processos e redes envolvendo lipídeos, incluindo as modificações produzidas por um organismo ou sistema.

**Microbiota e microbioma<sup>19</sup>:**

- *Microbiota*: totalidade dos microrganismos no organismo humano. Em alguns textos, pode significar o conjunto de microrganismos num ambiente definido (órgão, sistema).
- *Microbioma*: conjunto dos genomas presentes na totalidade da microbiota. Em alguns textos, pode significar o *habitat* total (conjunto de microrganismos, seus genomas e as condições ambientais adjacentes).
- *Viroma*: coleção de vírus em determinado ambiente.
- *Metataxonômica*: processo usado para caracterizar toda a árvore metataxonômica dos microrganismos constituintes da microbiota.
- *Metabolômica*: abordagens analíticas usadas para determinar o perfil de metabolitos de determinada cepa. O conjunto de metabolitos de cada cepa é chamado *metaboloma*.
- *Metabonômica*: variante da abordagem metabolômica, define a abordagem usada para gerar o perfil de metabolitos de sistemas complexos.
- *Resiliência*: capacidade do microbioma de absorver distúrbios e reorganizar-se durante a mudança, mantendo, essencialmente, a mesma função, estrutura e identidade.
- *Disbiose*: condição na qual a estrutura normal do microbioma é alterada, geralmente sob pressões externas, como doenças ou uso de medicamentos.
- *Peptídeos antimicrobianos*: moléculas efetoras da imunidade inata que inativam microrganismos invasores, especialmente nas superfícies de mucosas e barreiras epiteliais.
- *Probióticos*: microrganismos vivos e estritamente selecionados que, nas quantidades adequadas podem conferir benefícios à saúde<sup>20</sup>.
- *Prebióticos*: componentes alimentares não digeríveis que conferem benefício à saúde através da modulação da microbiota<sup>18</sup>.
- *Simbiótico*: produto com componente prebiótico que seletivamente favorece microrganismos probióticos incluídos no composto<sup>18</sup>.

**Microbiota intestinal na regulação do sistema imune**

O trato gastrointestinal (GI) representa a maior interface entre o organismo humano e o meio externo. Num adulto, a superfície da mucosa gastrointestinal tem entre 30 e 80 metros quadrados e é colonizada por grandes populações de microrganismos (~10<sup>14</sup>) distribuídos em sua luz e na parte superior da camada mucosa<sup>21</sup> que, em condições normais, convivem com as células do hospedeiro. A microbiota intestinal (MI) pode pesar até 2 kg e contém mais de 3 milhões de genes (150 vezes mais que o corpo humano). Ela é única em cada indivíduo, mas um terço dos micróbios presentes são os mesmos para todas as pessoas. A composição e função da MI são dinâmicas no bebê, desenvolvendo rapidamente desde o nascimento até 2 a 3 anos de idade, quando sua composição passa a ser semelhante ao do adulto<sup>22</sup>. Ela participa do desenvolvimento do trato GI e do sistema imune, particularmente no primeiro ano de vida<sup>23</sup>. O conjunto de microrganismos utiliza mecanismos de relacionamento simbióticos e codependentes em seu desenvolvimento no hospedeiro para contribuir no metabolismo de alimentos e fármacos, além de interferir nas funções da barreira epitelial e do sistema imune.

O processo de colonização bacteriana do intestino começa ainda na fase fetal, e vai sendo modificado após o nascimento. Diversos fatores, como o tipo de parto (cesárea ou vaginal), aleitamento materno ou uso de fórmulas alimentares, uso de antibiótico e momentos de introdução de alimentos sólidos e de parada do aleitamento materno afetam o estabelecimento da MI. Os dois principais momentos de transição na composição da MI ocorrem durante a lactação, resultando na predominância inicial do *Bifidobacterium* e, a seguir, quando alimentos sólidos são associados ao aleitamento materno, os *Bacteroidetes* e *Firmicutes* passam a predominar. A partir dos 3 anos de idade, a MI passa a ser estável e mantida num estado de equilíbrio simbiótico, no qual três espécies de bactérias (*Bacterioides*, *Prevotella* e *Firmicutes*) configuram os “enterotipos”<sup>22</sup>. A composição microbiana é única em cada indivíduo, embora em mais de 95% das vezes esteja concentrada em três ou quatro espécies. O material genético dos microrganismos presentes no trato GI determina suas funções potenciais. De modo geral, a dinâmica na microbiota GI e as interações com o hospedeiro modulam o funcionamento normal e a patobiologia de inúmeras doenças. A metaboliza-

ção dos ácidos presentes na bile é primariamente feita pela MI através de mecanismos que regulam a produção de peptídeo *intestinal glucagon-like 1* (GLP1), a metabolização de gordura, o metabolismo hepático e do colesterol. Em situações patológicas, observa-se disbiose (desequilíbrio na composição da microbiota intestinal), com redução da diversidade global e preponderância de uma ou mais espécies. Daí, podem resultar diabetes tipo 2, esteatose hepática não alcoólica, dislipidemia e obesidade, por exemplo. Disbioses na MI interferem com sua relação com as células humanas, o que pode resultar em alterações inflamatórias que contribuem para a patogênese de doenças inflamatórias crônicas, como doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla, asma alérgica e artrite reumatoide<sup>24</sup>.

Uma função particularmente interessante da MI envolve o desenvolvimento do sistema imune. O intestino é o nosso maior órgão linfóide, onde cerca de 70% das células imunes estão presentes. Isso se deve, principalmente, às grandes quantidades de material antigênico, oriundo, em sua maior parte, dos alimentos. Em situações normais, os antígenos da dieta são tornados menos imunogênicos por mecanismos de tolerância oral envolvendo linfócitos T reguladores (Treg) nos gânglios mesentéricos e células dendríticas. A MI modularia a capacidade do sistema imune intestinal de gerar tolerância, mais do que imunidade, promovendo as funções da barreira intestinal. Ao mesmo tempo, a MI desempenha papéis importantes na imunidade inata. Fagócitos (macrófagos e neutrófilos) são regulados pelas bactérias intestinais, que estimulam a liberação de grandes quantidades de interleucinas-10 (IL-10), promovendo a indução de células Treg e inibindo desenvolvimento excessivo do linfócito T *helper* 17 (Th17), mantendo as respostas imunes tolerogênicas do intestino e mantendo a homeostasia local. Há evidências de que bactérias intestinais e seus metabólitos, incluindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), têm papel relevante na proliferação e diferenciação de células T regulatórias e auxiliares (*Helper*), assim como sobre linfócitos B secretoras das imunoglobulinas A (IgA) e G (IgG). Dado o fato de a MI ser necessária para o desenvolvimento, indução e função das células T, uma disbiose nessa população microbiana pode desencadear doenças autoimunes e inflamatórias graças a desequilíbrios nas populações de Th1, Th2, Th17 e Treg<sup>26</sup>. Provavelmente, a interface entre o sistema imune intestinal e a MI participa da configuração dos desfechos fisiológicos das reações

alérgicas, havendo indícios que disbiose na MI esteja associada a vários tipos de doenças alérgicas.

Dadas as modificações rápidas da MI no início da vida, mesmo pequenos desequilíbrios (disbiose) nessa etapa podem acarretar consequências danosas para o resto da vida. Um exemplo desse fato é a atopia. Está demonstrado que bebês atópicos têm menor proporção de *Bifidobacterium*, *Lactococci* e *Enterococcus* na primeira semana de vida, quando comparados a controles não atópicos<sup>27</sup>. Um estudo mostrou que a colonização com *E. coli* e *C. difficile* um mês após o parto está associada ao risco elevado de eczema nos primeiros dois anos de vida. O *C. difficile* está especificamente associado a sibilos recorrentes, sensibilização alérgica e dermatite atópica aos dois anos de vida<sup>28</sup>. Os mecanismos envolvidos nessas associações ainda não estão esclarecidos, mas dão início a alterações funcionais no organismo humano, tanto no nível celular como no metabólico, que vão além da microbiota e que se manifestam por doenças mediadas pela imunidade. Esse processo conta com a participação de diversos fatores, como o tipo de parto, emprego de antibióticos na gravidez, durante o parto, assim como pelo recém-nato, e tipo de aleitamento. Provavelmente, essa trama complexa envolve alterações na ontogenia imune, e inclui a participação da MI nas modificações epigenéticas na vida pré e pós-natal.

A MI, através do eixo intestino-pulmão, influencia funções imunes no pulmão. Uma conexão potencial se dá através de interações da MI com receptores de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) do sistema imune inato<sup>29</sup>. Possivelmente, interações com micróbios específicos da MI através de seus PAMPs correspondentes resultam em variações fenotípicas das células dendríticas que, após migrarem para os linfonodos mesentéricos, formatam células T. Posteriormente, essas migrariam para o pulmão, incorporando moléculas (CCR4 e CCR6, p. ex.) e modificariam as respostas anti-inflamatórias nas vias aéreas. Até o momento, os estudos que analisam a forma como a MI está envolvida na gênese da asma e das doenças atópicas vêm sendo realizados em camundongos, seguindo modelos de inflamação alérgica. De modo consistente, esses estudos têm demonstrado o papel do *Lactobacillus ruteri* reduzindo a hiper-responsividade brônquica e do *Bifidobacterium longum* induzindo Treg e protegendo contra a inflamação alérgica<sup>30</sup>. Provavelmente, com a inclusão de estudos em humanos, outras espécies microbianas serão incluídas. Não se pode

descartar que, possivelmente, os componentes virais e fúngicos do microbioma também desempenhem papel importante na fisiologia e no desenvolvimento imune do organismo humano. Considerando que os estudos em animais deixam claro o papel da microbiota materna e da MI na gênese da asma, os realizados em humanos devem buscar identificar os mecanismos de colonização dos bebês e crianças com micróbios relacionados à asma, sejam protetores ou “pró-asma”. Dessa forma, identificando como as microbiotas modulam as respostas imunes no pulmão, abrem-se portas para o possível emprego de probióticos visando a prevenção da asma e doenças alérgicas relacionadas.

### Microbiota no pulmão

Até há algum tempo, o pulmão era considerado um órgão estéril na ausência de doença. Hoje, com o reconhecimento da microbiota pulmonar (MP), pode ser visto como um “*pote até aqui de micróbios*”. O surgimento e aprimoramento das ciências “ômicas” (voltadas para a análise global e aprofundada dos sistemas biológicos e compreensão dos princípios funcionais e dinâmicos totais dos sistemas celulares) vem ajudando a investigação do papel da MP na manutenção da saúde pulmonar e nos mecanismos envolvidos na gênese de doenças respiratórias. Ações sobre a migração e eliminação microbiana e sobre o ecossistema pulmonar alteram a dinâmica da MP, participando tanto da gênese como da progressão de doenças pulmonares. Atualmente, reconhece-se a participação da MP em patogênese de diversas doenças pulmonares, como na asma, na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), no câncer de pulmão, na fibrose pulmonar idiopática (FPI), nas doenças pulmonares associadas ao HIV e na fibrose cística, entre outras<sup>31</sup>.

### Microbiota pulmonar e asma

Aumento na prevalência da asma tem sido observado em diversos estudos. Dado que fatores genéticos não podem ser usados para explicar a velocidade desse crescimento, particularmente no mundo ocidental, fatores ambientais potencialmente associados passaram a ser estudados. Entre eles, parto cesariano, menos animais domésticos, uso de antibióticos, ambientes urbanos, redução do número de filhos e dietas pobres em fibras. Todos esses fatores conjugam a capacidade de comprometer a MI.

A “hipótese da higiene”, proposta por Strachan<sup>32</sup> ao final da década de 90, já apontava, indiretamente, para o papel dos microrganismos no desenvolvimento da asma e da atopia ao propor que ambientes limpos e estéreis promoveriam o desenvolvimento de diversas doenças. A partir de então, diversos estudos passaram a indicar que a vida em ambientes rurais<sup>33</sup> e a exposição a animais e sujeira<sup>34</sup> seriam “protetores” contra o desenvolvimento de sibilos e asma. O progresso do conhecimento nessa área mostrou que essa não era uma propriedade global dos microrganismos, e que tanto o efeito “protetor” como o inverso eram resultados da exposição/preponderância de determinadas espécies. Mais ainda, que isso valia tanto para os micróbios do ambiente externo como interno (microbiota). O valor da microbiota na gênese da asma ficou demonstrado pelos estudos sobre uso de antibióticos e asma no período neonatal, que resulta em inflamação alérgica mais grave das vias aéreas<sup>35</sup>.

Alterações da composição da microbiota das vias aéreas superiores e inferiores são descritas em asmáticos, com maior crescimento de protobactérias (espécies *Haemophilus*, *Moraxella* e *Neisseria*)<sup>36</sup>. A proporção da espécie *Klebsiella* parece aumentar com a gravidade da asma<sup>37</sup>. O mesmo parece acontecer com as Proteobactérias, que induziriam regulação positiva dos genes relacionados ao Th17.<sup>38</sup> Já foi descrito que a MP de asmáticos sensíveis aos corticosteroides é diferente daquela dos asmáticos resistentes, podendo indicar que a variedade na microbiota possa estar associada à heterogeneidade da asma. A relação entre as MI e MP na patogênese da asma está bem definida, havendo indícios de que disbioses na MI nos primeiros 100 dias de vida sejam os principais influenciadores da promoção de alterações da hipersensibilidade. Estudo prospectivo demonstrou que bebês com menor proporção de *Bifidobacterium*, *Akkermansia* e *Faecalibacterium* na MI têm risco relativo de asma elevado. Nessa situação, ocorre maior proporção de linfócitos Th2 produtores de IL-4 e menor de células Treg<sup>40</sup>. Outro estudo também demonstrou maior risco de asma associado à quantidade menor de *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* e *Rothia* na MI do bebê<sup>41</sup>. Também foi descrita menor quantidade de *Bifidobacterium* na MI de asmáticos adultos<sup>42</sup>. Em resumo, aparentemente, *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium* têm propriedades que previnem asma. Uma linha de estudo interessante seria avaliar se a medicação usual (broncodilatadores e corticosteroides inalatórios) tem a propriedade de modular o MP de maneira benéfica ou prejudicial.

Há evidências suficientes sobre o papel da MP na gênese da asma. Entretanto, se buscamos identificar uma estratégia para prevenir o desenvolvimento da asma, precisamos identificar o momento em que uma disbiose na MI desencadeia as alterações necessárias para o desenvolvimento da asma e outras doenças atópicas. Alguns estudos sugerem que o momento ideal para usar microrganismos (probióticos) como estratégias preventivas ou diagnósticas esteja nos primeiros 100 dias de vida<sup>43</sup>.

### Prebióticos, probióticos e simbióticos no tratamento das doenças pulmonares

Todas as funções do nosso organismo, assim como a composição da microbiota intestinal (MI), obedecem a padrões rítmicos circadianos influenciados por diferentes fatores. Dentre eles, os hábitos alimentares. Além do conteúdo alimentar, os horários das refeições influenciam as variações agudas na composição da MI e modulam os efeitos metabólicos intestinais e hepáticos microbiota-dependente no organismo humano. Como a MI pode desempenhar papel relevante na saúde, há interesse na manipulação da sua composição visando promover uma comunidade bacteriana potencialmente mais protetora. Com esse objetivo, a utilização de *probióticos* vem sendo objeto de estudos. Através deles, acredita-se ser possível aumentar a proporção de determinadas cepas bacterianas, como as *Bifidobacterium* e os *Lactobacillus*, as quais, aparentemente, têm a capacidade de promover efeitos benéficos para nosso organismo. Os mecanismos pelos quais os probióticos exercem seus efeitos não estão claramente compreendidos. Possivelmente, a resposta imune aos probióticos é dependente da(s) cepa(s) utilizada(s), dos perfis de glicanos/carboidratos presentes na parede celular, das diferenças nos DNAs presentes e dos metabólitos e outras moléculas excretadas. Em condições específicas, acredita-se que possam atuar sobre macrófagos e células *natural-killer* (NK); modular a secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias, e de imunoglobulinas; restaurar o equilíbrio entre respostas de células T (Th1, Th2, Th17 e Treg); formatar a barreira epitelial intestinal; alterar a secreção de muco e gerar processos competitivos de exclusão de espécies bacterianas patogênicas. O emprego de probióticos deve ser cuidadoso e criterioso. Suas características não estão associadas ao gênero ou espécie do microrganismo, mas sim a poucas cepas de espécies particulares seletivamente selecionadas.

A segurança de uma cepa é definida pela sua origem, ausência de associação com culturas patogênicas e perfil de resistência aos antibióticos. Os aspectos funcionais definem a sobrevivência no trato gastrointestinal e os efeitos imunomodulatórios. Os probióticos podem conter uma ou mais cepas selecionadas. Na maior parte das vezes, as cepas pertencem aos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Sacharomyces*<sup>18</sup>. Os efeitos positivos dos probióticos em doenças gastrointestinais (síndrome do colo irritável e diarreia, p. ex.), alérgicas (asma e dermatite atópica, p. ex.)<sup>44</sup>, obesidade, síndrome de resistência à insulina, diabetes tipo 2, infiltração gordurosa do fígado não alcoólica, e outras, estão bem documentados<sup>32</sup>. Na área do câncer, há evidências de que probióticos interferem com todos os tipos celulares e mecanismos envolvidos nas metástases, alterando a expressão de diversos genes participantes da transformação celular, migração e invasão<sup>45</sup>. Entretanto, os efeitos dos probióticos podem ser transitórios, o que pode limitar os resultados alcançados. Ainda são necessários estudos clínicos para esclarecer diversos pontos antes de decidir sobre sua aplicação clínica<sup>32</sup>. Particularmente nas áreas da asma e da alergia, há evidências científicas *in vitro* sobre o valor de probióticos, mas ainda resta serem comprovadas *in vivo*<sup>33</sup>.

Um outro suplemento que pode corrigir desequilíbrios na MI e fazer parte do tratamento (e mesmo da prevenção) de inúmeras disfunções metabólicas, imunes e neoplásicas, são os *prebióticos*. Por serem ingredientes alimentares não digeríveis capazes de estimular seletivamente o crescimento ou a atividade de determinadas espécies bacterianas já residentes no intestino, alterando a composição da MI de modo mais duradouro, eles podem ser usados como alternativas aos probióticos ou simultaneamente (*simbióticos*). A sinergia alcançada com o uso concomitante permite melhora da sobrevivência dos microrganismos probióticos no trato gastrointestinal, e tem efeito superior quando comparado ao do probiótico ou do prebiótico usados isoladamente. Sua ação depende da cepa, dose, componentes (carreadores e matriz) usados na produção, assim como dos processos de armazenagem e distribuição<sup>46</sup>.

A colonização do trato gastrointestinal é crítica para o desenvolvimento e regulação do sistema imune. Distúrbios na composição, diversidade e momento da colonização microbiana estão associados ao risco aumentado de alergia. Assim, é lógico imaginar que instrumentos que restaurem uma MI disbiótica

também sejam úteis tanto na prevenção como no tratamento de disfunções alérgicas. Ainda que incipiente, a recomendação de emprego de probióticos, prebióticos e simbióticos já faz parte de diretrizes da Organização Mundial de Alergia (WAO) para prevenção de alergia em determinadas situações. Ainda não há informações suficientemente fundamentadas para a prescrição de probióticos para a prevenção de alergia ou asma, mas com a evolução do conhecimento nessa área, provavelmente serão definidas as cepas mais adequadas, o momento correto de emprego e as condições específicas para o manejo mais efetivo.

Finalizando, estamos entrando na era dos estudos da epidemiologia das microbiotas. Os primeiros grandes estudos de coorte foram iniciados e trarão informações que, junto com aquelas fornecidas pelos estudos seccionais (em sua maior parte em populações ocidentais) já concluídos, possibilitarão uma visão global e dinâmica da microbiota na saúde e na doença. Possivelmente, estudos prospectivos permitirão o desenho de modelos preditivos e a compreensão das causalidades das disbioses que, aliados aos conhecimentos oriundos do deciframento das funções moleculares das bases genéticas do microbioma humano, abrirão portas para o desenvolvimento de novas comunidades microbianas diagnósticas e terapêuticas. Na medida em que o papel das disbioses da microbiota na patogênese das doenças pulmonares for sendo esclarecido, estudos certamente buscarão avaliar o valor dos probióticos, prebióticos e simbióticos como coadjuvantes no tratamento de diversas disfunções respiratórias. A partir daí, a seleção das cepas, junto com modificações genéticas para assegurar funções específicas na produção de probióticos, irá sendo melhor fundamentada, e os suplementos pró e prebióticos podem passar a constituir complementos importantes para o tratamento. Certamente, antes de sua inclusão em esquemas terapêuticos, ainda devem ser definidas as melhores maneiras de promover sua liberação no trato intestinal e demonstrados os efeitos potenciais e a segurança das interações de diferentes cepas. As ciências ômicas certamente são um instrumento precioso na avaliação dos aspectos de efetividade e de segurança desses suplementos. A complexidade dos processos envolvidos na tecnologia ômica provavelmente permitirá definir pontos importantes, como a quantidade adequada de microrganismos nas preparações, e qual o potencial probiótico real dos microrganismos selecionados, bem como qual o seu impacto nas funções imune e metabólica,

e na interação MI-sistema nervoso central, entre outros<sup>47</sup>.

Se hoje buscamos alcançar a medicina personalizada, certamente teremos que integrar as interações hospedeiro-microbiota-microbioma e as ciências ômicas na definição das abordagens corretas para restaurar a saúde<sup>48</sup>.

## Referências

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLOS Biol.* 2016;14(8):e1002533.
2. Lederberg J, MacCray AT. 'Ome sweet' omics – a genealogical treasury of words. *The Scientist.* 2001;15(7):8-9.
3. Chiu L, Bazin T, Truchetet M-E, Schaeveerbeke T, Delhaes L, Pradeu T. Protective microbiota: from localized to long-reaching co-immunity. *Front Immunol.* 2017;8:1678-97.
4. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-7.
5. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *J Engineering.* 2017;3:71-82.
6. Amenyogbe N, Kollmann TR, Bem-Othman R. Early-life host-microbiome interphases: the key frontier for immune development. *Front Pediatr.* 2017;5:111-23.
7. Momba R, Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, Griffin OM, Bashir Y, O'Connor DB, et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatology.* 2017;17(6):867-74.
8. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(6):761-6.
9. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Cross talk: the micro biota and neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci.* 2017;11:490-521.
10. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultmn SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:326-44.
11. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell.* 2016;164(3):337-40.
12. Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, Segata N, Gevers D, Raes J, et al. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLoS Comput Biol.* 2012;8(7):e1002606.
13. Karczewska E, Wojtas I, Sito E, Trojanowska D, Budak A, Zwolinska-Wcislo M, et al. Assessment of co-existence of *Helicobacter pylori* and *Candida* fungi in diseases of the upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60:33-9.
14. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 2008;453(7195):620-5.
15. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nature Reviews Neuroscience.* 2012;13:701-12.
16. Celluzzi A, Masotti A. How our other genome controls our epigenoma. *Trends Microbiol.* 2016;24:777-87.
17. Horgan RP, Kenny LC. 'Omic' technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2011;13:189-95.
18. Baker M. Big biology: the ómes puzzle. *Nature.* 2013;494(7438):416-9.

19. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015;3:31-4.
20. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9:1021-51.
21. Helander HF, Fandriks L. Surface area of the digestive tract – revisited. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:681-9.
22. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222-7.
23. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489:231-41.
24. Kim D, Zeng YZ, Nunez G. The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Exper & Mol Med*. 2017;49:e339.
25. Nguyen QN, Himes JE, Martinez DR, Permar SR. The impact of the gut microbiota on humoral immunity to pathogens and vaccination in early infancy. *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005997.
26. Lee N, Kim W-U. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp & Mol Med*. 2017;49:e340.
27. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:516-20.
28. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007; 56:661-7.
29. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085.
30. Lyons A, O'Mahony D, O'Brien F, MacSharry J, Sheil B, Ceedia M, et al. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells in protective in immune allergy models. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(5):811-9.
31. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481-504.
32. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55 Suppl 1:S2-10.
33. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):861-8.
34. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet Long Engl*. 2001;358:1129-33.
35. Russell SL, Gold MJ, Willing BP, Thorson L, McNagny KM, Finlay BB. Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma. *Gut Microbes*. 2013;4(2):158-64.
36. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;e8578.
37. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma. Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:874-84.
38. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):874-84.
39. Durack J, Lynch SV, Nariya S, Bhakta NR, Beigelman A, Castro M, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):63-75.
40. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22:1187-91.
41. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7:307ra152.
42. Hevia A, Milani C, López P, Donado CD, Cuervo A, González S, et al. Allergic patients with long-term asthma display low levels of *Bifidobacterium adolescentis*. *PLoS One*. 2016;11:e0147809.
43. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:3.
44. Mennini M, Dahdah L, Artesani MC, Fiocchi A, Martelli A. Probiotics in asthma and allergy prevention. *Front Pediatr*. 2017;5:165.
45. Roudi R, Syn NL, Roudbary M. Antimicrobial peptides as biologic and immunotherapeutic agents against cancer: a comprehensive overview. *Front Immunol*. 2017;8:1320-30.
46. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-12.
47. Papadimitriou K, Zoumpoulou G, Foligné B, Alexandraki V, Kazou M, Pot B, et al. Discovering probiotic microorganisms: in vitro, in vivo, genetic and omics approaches. *Front Microbiol*. 2015;6:58.
48. Fritz JV, Desai MS, Shah P, Schneider JG, Wilmes P. From meta-omics to causality: experimental models for human microbiome research. *Microbiome*. 2013;1:14.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Hisbello da Silva Campos  
E-mail: hisbello@globo.com