

Microbiota intestinal e síndromes respiratórias: Uma análise da interconexão entre o trato respiratório e o intestino

Intestinal microbiota and respiratory syndromes: An analysis of the interconnection between respiratory tract and the gut

Microbiota intestinal y síndromes respiratorios: Un análisis de la interconexión entre el tracto respiratorio y el intestino

Recebido: 29/04/2025 | Revisado: 09/05/2025 | Aceitado: 10/05/2025 | Publicado: 12/05/2025

Maria Lethícia Esteves Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2479-9852>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: marialethicia.esteves@gmail.com

Luiza Batista Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0159-4743>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: mendes.luizab09@gmail.com

Marileia Chaves Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-7331>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: marileia.andrade@fmit.edu.br

Resumo

Objetivo: Analisar e correlacionar o impacto de hábitos de vida do ser humano diante de doenças pulmonares, levando em consideração a interação do sistema respiratório com o intestinal, a fim de esclarecer os determinantes positivos ou negativos no prognóstico de doenças pulmonares investigando os mecanismos imunológicos dessa interconexão, os fatores que contribuem para a qualidade de vida e tratamento do paciente. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com buscas realizadas nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Repositório Institucional da UNESP, Repositório Institucional da UFJF e PubMed (National Library of Medicine), utilizando os descritores “Microbiota”, “Pulmão”, “Intestino” e “Eixo intestino-pulmão”. **Resultados:** Foram analisados 16 artigos publicados entre 2017 e 2024, em português e inglês, que abordavam a relação entre os microbiomas intestinal e pulmonar. Observou-se que a disbiose intestinal, influenciada por fatores como dieta e obesidade, está associada à inflamação crônica e ao estresse oxidativo, contribuindo para a progressão de doenças como asma e câncer de pulmão. Intervenções terapêuticas como probióticos, prebióticos, dieta e transplante de microbiota fecal demonstraram potencial na modulação do eixo intestino-pulmão. **Conclusão:** A comunicação funcional entre os sistemas intestinal e respiratório mostra-se essencial para a compreensão das síndromes respiratórias, abrindo espaço para abordagens terapêuticas personalizadas. Ainda assim, são necessários estudos clínicos e padronizações para aplicação prática mais eficaz dessas intervenções.

Palavras-chave: Microbiota; Pulmão; Microbioma Gastrointestinal; Imunidade.

Abstract

Objective: To analyze and correlate the impact of human lifestyle habits on pulmonary diseases, considering the interaction between the respiratory and intestinal systems, in order to clarify the positive or negative determinants in the prognosis of lung diseases by investigating the immunological mechanisms of this interconnection, as well as the factors that contribute to patient quality of life and treatment. **Methodology:** This is an integrative literature review, with searches conducted in LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Scientific Electronic Library Online (SciELO), UNESP Institutional Repository, UFJF Institutional Repository, and PubMed (National Library of Medicine), using the descriptors “Microbiota,” “Lung,” “Gut,” and “Lung-gut axis.” **Results:** A total of 16 articles published between 2017 and 2024 in Portuguese and English were analyzed. The findings showed that intestinal dysbiosis, influenced by diet and obesity, is associated with chronic inflammation and oxidative stress, contributing to the progression of conditions such as asthma and lung cancer. Therapeutic strategies including probiotics, prebiotics, dietary interventions, and fecal microbiota transplantation demonstrated potential in modulating the lung-gut axis. **Conclusion:** The functional interaction between the intestinal and respiratory systems proves to be

key to understanding respiratory syndromes and paves the way for personalized therapeutic approaches. However, further clinical trials and standardized protocols are required for more effective implementation.

Keywords: Microbiota; Lung; Gastrointestinal Microbiome; Immunity.

Resumen

Objetivo: Analizar y correlacionar el impacto de los hábitos de vida del ser humano en las enfermedades pulmonares, considerando la interacción entre los sistemas respiratorio e intestinal, con el fin de esclarecer los determinantes positivos o negativos en el pronóstico de las enfermedades pulmonares, investigando los mecanismos inmunológicos de esta interconexión, así como los factores que contribuyen a la calidad de vida y el tratamiento del paciente. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, con búsquedas realizadas en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Repositorio Institucional de la UNESP, Repositorio Institucional de la UFJF y PubMed (National Library of Medicine), utilizando los descriptores “Microbiota”, “Pulmón”, “Intestino” y “Eje intestino-pulmón”. **Resultados:** Se analizaron 16 artículos publicados entre 2017 y 2024, en portugués e inglés. Los resultados mostraron que la disbiosis intestinal, influenciada por factores como la dieta y la obesidad, está asociada a la inflamación crónica y al estrés oxidativo, lo que contribuye a la progresión de enfermedades como el asma y el cáncer de pulmón. Las estrategias terapéuticas como probióticos, prebióticos, intervenciones dietéticas y trasplante de microbiota fecal demostraron potencial en la modulación del eje intestino-pulmón. **Conclusión:** La interacción funcional entre los sistemas intestinal y respiratorio resulta fundamental para comprender los síndromes respiratorios y abre el camino a enfoques terapéuticos personalizados. No obstante, se requieren ensayos clínicos adicionales y protocolos estandarizados para una implementación más efectiva.

Palabras clave: Microbiota; Pulmón; Microbioma Gastrointestinal; Inmunidad.

1. Introdução

Sabe-se que, atualmente, tanto as interações comensais entre os microrganismos e o homem, desenvolvidas ao longo da evolução, quanto a relevância do ecossistema microbiano intestinal na modulação imune já se impõem como um novo paradigma. Para contextualizar, é primordial destacar que a microbiota se refere ao conjunto de microrganismos — bactérias, fungos, vírus e archaea — que colonizam um determinado ecossistema do hospedeiro, estabelecendo relações simbióticas que influenciam desde o metabolismo até a resposta imunológica. Nesse sentido, no que tange ao microbioma humano, descobertas da última década evidenciaram também a existência de uma relevante colonização não patogênica no sistema respiratório, constituído de bactérias e outros micro-organismos (Beck et al., 2014). Essa microbiota pulmonar fisiológica apresenta baixa densidade, mas elevada diversidade de microrganismos. Além disso, certos componentes do microbioma pulmonar — principalmente bactérias — influenciam a modulação do sistema imune, tanto em eventos da imunidade inata quanto adaptativa. Essa inter-relação contribui para a manutenção do estado de homeostasia do trato respiratório, auxiliando no controle e regulação de patologias pulmonares, como asma, câncer de pulmão e outras doenças intersticiais, causadas por fatores intrínsecos e extrínsecos (Portezan et al., 2021). Diante desse cenário, levando em consideração o circuito interno de comunicação imune entre os tratos respiratório e gastrointestinal, associado à semelhança de comunidades microbianas nesses sítios anatômicos, há evidências da existência de uma comunicação entre as populações microbianas dessas duas topografias.

Apesar dos avanços na compreensão da microbiota intestinal e sua influência na imunidade, a interconexão entre o trato gastrointestinal e as síndromes respiratórias ainda é pouco explorada de forma integrada. A falta de estudos que consolidem essa relação limita a aplicação clínica desse conhecimento, impedindo uma melhor estratificação de risco, a identificação de alternativas que contribuam com prognósticos e a exploração de novas abordagens terapêuticas, como a modulação da microbiota para a prevenção e o tratamento de doenças respiratórias. Assim, uma revisão que reúna e analise essas evidências pode contribuir para direcionar futuras pesquisas e estratégias clínicas.

O microbioma pulmonar é composto por diversos microrganismos, entre eles bactérias comensais, simbióticas, patogênicas, vírus e fungos (Costa et al., 2018). Sobre a constituição da microbiota pulmonar, diversos fatores influenciam nessa colonização, que se inicia desde o nascimento, como o microbioma materno, o tipo de parto, vacinação, infecções, alimentação e uso de antibióticos ainda na vida primária, condições que também influenciam o microbioma intestinal (Portezan et al., 2021). Nesse sentido, novas pesquisas evidenciaram que o aumento da diversidade do microbioma intestinal associa-se à

saúde, enquanto a redução dessa diversidade relaciona-se a diversas doenças, em distúrbios que vão desde a doença inflamatória intestinal à obesidade e, mais recentemente, com doenças sistêmicas, incluindo doenças respiratórias (Fonseca et al., 2024). Nesse contexto, hábitos estimulados ainda na primeira infância, como a exposição alimentar ao leite materno, influenciam significativamente na colonização microbiana do trato respiratório de bebês e auxiliam na imunomodulação, exercendo um fator protetor sobre doenças potencialmente inflamatórias, como processos alérgicos, bronquiolite e asma (Madan et al., 2012). Ademais, em indivíduos adultos, pesquisas comprovaram que alguns componentes da dieta influenciam na homeostase intestinal e de outras mucosas, como exemplo da interação, destaca-se a produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) pela comunidade microbiana intestinal, cujo benefício pode influenciar a fisiologia dos pulmões (Fonseca et al., 2024). Um exemplo sobre essa interação relaciona-se ao fato de que o consumo de fibras solúveis, que promovem a manutenção de comunidades simbióticas no intestino, exerce um efeito protetor no desenvolvimento da asma (Portezan et al., 2021).

Sendo assim, o presente estudo tem o intuito de analisar e correlacionar o impacto de hábitos de vida do ser humano diante de enfermidades pulmonares, levando em consideração a interação do sistema respiratório com o intestinal, a fim de esclarecer os determinantes positivos ou negativos no prognóstico de doenças pulmonares, investigando os mecanismos imunológicos dessa interconexão, os fatores que contribuem para a qualidade de vida e tratamento do paciente.

2. Metodologia

Este estudo apresenta uma revisão sistemática integrativa (Crossetti, 2012; Botelho, Cunha & Macedo, 2011), de característica exploratória da literatura (Snyder, 20219) e de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos elegidos e com natureza qualitativa em relação à discussão realizada (Marconi & Lakatos, 2021; Pereira et al, 2018; Gil, 2017). A revisão integrativa foi conduzida em seis etapas: 1) identificação do tema e formulação da questão de pesquisa; 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão de estudos e realização da busca na literatura; 3) determinação das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação e interpretação dos estudos incluídos na revisão integrativa; e 6) apresentação dos resultados da revisão (Souza et al., 2010).

A princípio, para a formulação da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia de busca e análise de artigos já publicados que abordam o funcionamento do eixo intestino-pulmão. Dessa forma, definiu-se a seguinte pergunta norteadora que orientou o estudo: “Qual o impacto das alterações na microbiota intestinal, causadas por hábitos de vida, no pulmão e na evolução de síndromes respiratórias?”.

Para a busca na literatura, foram utilizados termos padronizados do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: Microbiota; Pulmão; Intestino e em inglês, Microbiota; Lung; Gut. Além disso, para garantir uma cobertura abrangente do tema, incluímos também o termo adicional “eixo intestino-pulmão” e, em inglês, Gut-lung axis, que não está presente no DeCS. Esses termos foram escolhidos com base em sua relevância e frequência de uso na literatura científica sobre o tópico de interesse. A combinação de descritores do DeCS e termos adicionais permitiu uma busca mais abrangente e precisa dos estudos relevantes.

Realizou-se o levantamento bibliográfico em bases de dados eletrônicas, como a LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO, Repositório Institucional da UNESP, Repositório Institucional da UFJF e PubMed (National Library of Medicine).

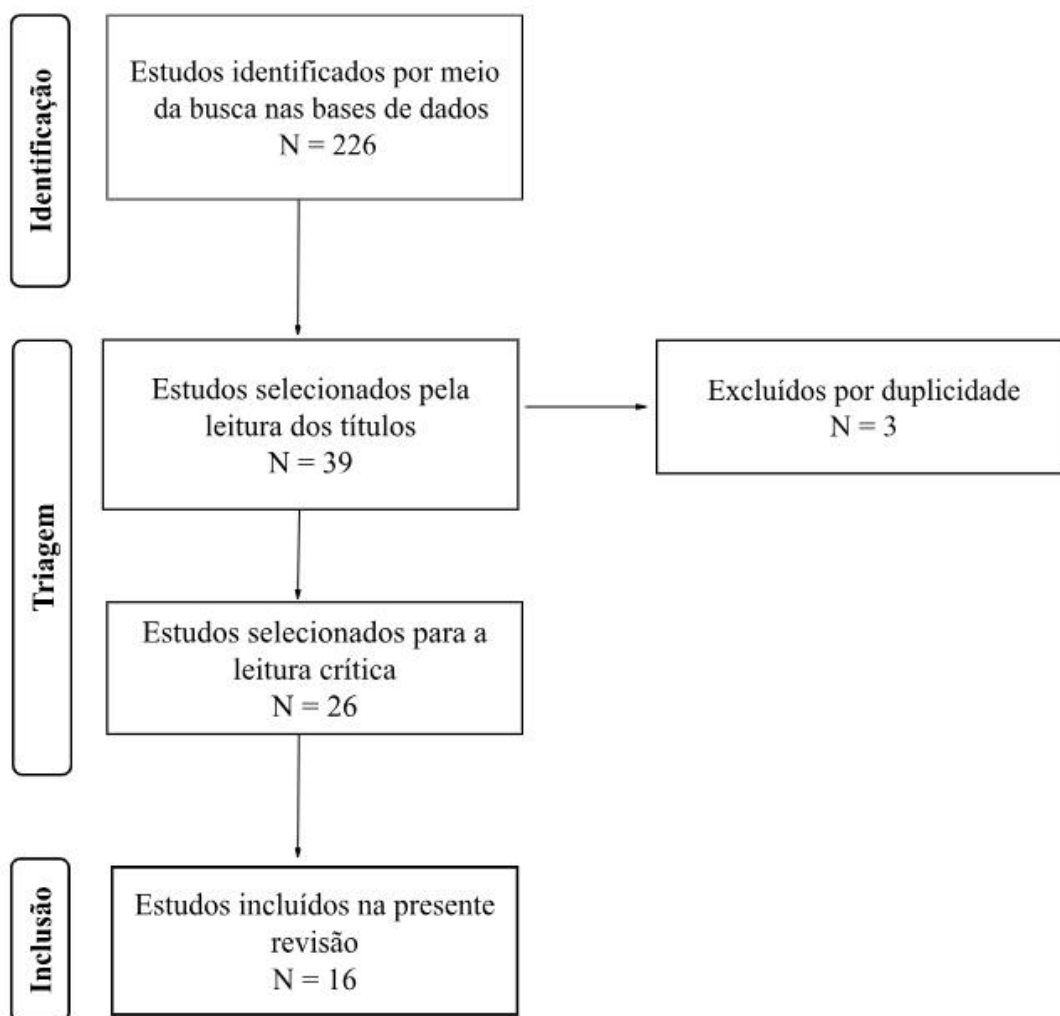
A procura foi realizada durante o ano de 2024. Como critérios de inclusão, limitaram-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2017 a 2024, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa ou inglesa e que não tiveram enfoque na interconexão dos microbiomas pulmonar e intestinal, e o impacto em doenças

respiratórias.

Após o levantamento dos artigos, encontraram-se 226 publicações, as quais foram analisadas pela leitura do título e do resumo, considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 26 artigos foram selecionados. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 10 artigos foram excluídos. Portanto, foram selecionados 16 artigos para análise final e construção da presente revisão.

A seguir, a Figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

Figura 1 – Fluxograma de organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 apresenta uma síntese dos principais artigos utilizados nesta revisão de literatura, destacando informações essenciais, como os autores, o ano de publicação, o título do estudo e a metodologia empregada.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre a relação entre a microbiota intestinal e as síndromes respiratórias, com ênfase na interconexão entre o trato respiratório e o intestino.

N	Título	Autores	Ano	Periódico	Metodologia do Estudo
(1)	Optimization of lung tissue pre-treatment by bead homogenization for subsequent cultivomics.	Andújar, L. et al.	2024	Scientific Reports	Estudo laboratorial metodológico
(2)	Avaliação da influência da obesidade na microbiota pulmonar em modelo murino de asma alérgica	Ayupe, M. C.	2018	Repositório da Universidade Federal de Juiz de Fora	Ensaio experimental em modelo murino
(3)	Gut microbiota components are associated with fixed airway obstruction in asthmatic patients living in the tropics	Buendia, E. et al.	2020	Scientific Reports	Estudo observacional transversal
(4)	Butyrate: Connecting the gut-lung axis to the management of pulmonary disorders	Corrêa, R. O. et al.	2022	Frontiers in Nutrition	Revisão de literatura narrativa
(5)	Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19	de Oliveira, G. L. V. et al.	2021	Frontiers in Immunology	Revisão de literatura narrativa
(6)	Editorial: Role of lung and gut microbiota in the immune response against respiratory viral infections	de Souza, A. P. D. et al.	2023	Frontiers in Immunology	Editorial
(7)	Asthma, obesity, and microbiota: A complex immunological interaction	Menegati, L. M. et al.	2023	Immunology Letters	Revisão de literatura narrativa
(8)	Distal consequences of mucosal infections in intestinal and lung inflammation	Melo-González, F. et al.	2022	Frontiers in Immunology	Revisão de literatura narrativa
(9)	Host transcriptional regulatory genes and microbiome networks crosstalk through immune receptors establishing normal and tumor multiomics metafirm of the oral-gut-lung axis	Otálora-Otálora, B. A. et al.	2023	International Journal of Molecular Sciences	Estudo de bioinformática (análise transcriptômica)
(10)	Global transcriptomic network analysis of the crosstalk between microbiota and cancer-related cells in the oral-gut-lung axis	Otálora-Otálora, B. A. et al.	2024	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Estudo de bioinformática (análise transcriptômica)
(11)	Obesity-Induced Dysbiosis Exacerbates IFN- γ Production and Pulmonary Inflammation in the <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection	Palma Albornoz, S. P. et al.	2021	Cells	Ensaio experimental em modelo murino
(12)	Gut microbiota changes in airway diseases: a systematic review	Passos, F. C. et al.	2020	Revista de Ciências Médicas e Biológicas	Revisão sistemática
(13)	Beneficial bacteria in the gut microbiota may lead to improved metabolic and immunological status in chronic obstructive pulmonary disease	Passos, F. C. et al.	2024	Medical Sciences	Estudo observacional com abordagem experimental
(14)	Eixo intestino-pulmão: Efeito do consumo da dieta cetogênica no infiltrado neutrofílico pulmonar e susceptibilidade à COVID-19	Rodrigues, G. M. B.	2022	Repositório da Universidade Estadual Paulista	Ensaio experimental em modelo murino
(15)	The lung–gut axis during viral respiratory infections: The impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes	Sencio, V. et al.	2021	Mucosal Immunology	Revisão de literatura narrativa
(16)	Gut microbes improve prognosis of <i>Klebsiella pneumoniae</i> pulmonary infection through the lung-gut axis	Tang, Y. et al.	2024	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Ensaio experimental em modelo murino

Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

A pesquisa analisou 16 publicações que abordam a conexão entre a microbiota intestinal e a pulmonar, além da inflamação crônica e a resposta imunológica, com foco principal na asma e no câncer de pulmão. Foi identificado que a disbiose da microbiota desempenha um papel crucial, afetando tanto a inflamação persistente quanto a desregulação do sistema imune, mecanismos que são comuns a ambas as patologias. A inflamação crônica destacou-se como um aspecto fundamental

na evolução dessas doenças, enfatizando a importância da microbiota na regulação desses processos.

As abordagens mencionadas, incluindo probióticos, prebióticos, transplante de microbiota fecal (TMF) e modificações na dieta, surgem como opções promissoras para a modulação da microbiota, com o objetivo de estabelecer tratamentos terapêuticos mais eficientes para pacientes com doenças respiratórias. Tais métodos pretendem restaurar o equilíbrio microbiano, diminuir processos inflamatórios e aprimorar a resposta do sistema imunológico. Contudo, desafios como a diversidade individual da composição microbiana e lacunas no conhecimento existente precisam ser superados para que essas abordagens sejam implementadas de forma ampla na prática clínica.

3.1 Interconexão entre a Microbiota Intestinal e Pulmonar

Inicialmente, é importante destacar que a microbiota intestinal exerce uma função fundamental na modulação da imunidade tanto local quanto sistêmica, afetando significativamente a saúde do sistema respiratório. A interconexão entre intestino e pulmão permite uma comunicação mútua entre esses sistemas, mediada por metabólitos produzidos por microrganismos, citocinas e células do sistema imune (Sencio et al., 2021; Melo-González et al., 2022). Além disso, a disbiose é relacionada a inflamações crônicas, frequentemente observadas em condições respiratórias como asma e câncer de pulmão.

Diversos hábitos de vida influenciam o diálogo do eixo intestino-pulmão. A alimentação, em especial, exerce impacto direto na composição e funcionamento da microbiota intestinal. Esse impacto influencia a formação de metabólitos bioativos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Isso pode ser evidenciado pelo papel do microbioma intestinal na fermentação de fibras alimentares, que gera a produção de AGCC, como acetato, propionato e butirato (Corrêa et al., 2022). Esses metabólitos exercem ações para garantir a homeostase corporal, contribuindo com a modulação da imunidade e a diminuição da inflamação. Ainda no que tange aos AGCC, é importante mencionar que também funcionam como ligantes para os receptores acoplados à proteína G (GPCRs), como GPR41 e GPR43, que estão presentes em células imunológicas e epiteliais. A ativação desses receptores estimula a diferenciação das células T reguladoras (Tregs) e a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, essenciais para a manutenção do equilíbrio do sistema imunológico (Melo-González et al., 2022).

Adicionalmente, estudos também indicaram relação da disbiose intestinal ao aumento na permeabilidade da barreira intestinal, permitindo a translocação de bactérias e seus produtos, como lipopolissacarídeos (LPS), para a circulação sistêmica. Isso pode contribuir para o desencadeamento de uma resposta inflamatória crônica, que está ligada à gênese de várias doenças respiratórias. Ademais, o desequilíbrio da composição da microbiota pode resultar em uma diminuição na produção de AGCC, o que compromete a regulação da resposta imunológica e eleva o risco de infecções respiratórias e inflamação crônica (Melo-González et al., 2022).

3.2 Inflamação Crônica e a Fisiopatologia da Relação entre Asma e Câncer de Pulmão

A inflamação crônica desempenha um papel central na interconexão entre a asma e o câncer de pulmão, sendo mediada por citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-17. Essas moléculas promovem um estado inflamatório persistente. Esse processo contribui tanto para o remodelamento das vias aéreas e a hiperreatividade brônquica na asma quanto para a criação de um microambiente propício à carcinogênese nas neoplasias pulmonares (Menegati et al., 2023). Assim, a ativação sustentada dessas vias inflamatórias favorece alterações estruturais e funcionais do tecido pulmonar, facilitando a proliferação celular descontrolada e a resistência a mecanismos de apoptose (Ayupe, 2018).

As microbiotas intestinal e pulmonar desempenham um papel crucial na regulação dessas respostas inflamatórias. Nesse contexto, a flora do eixo intestino-pulmão desempenha uma função essencial na regulação dessas respostas inflamatórias. Isso porque a disbiose pode intensificar a resposta inflamatória ao ativar receptores de reconhecimento padrão, como TLR-2 e TLR-4, levando ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (de Souza et al., 2023). Por outro lado,

metabólitos bacterianos como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente o butirato, podem modular a inflamação ao inibir a ativação de NF- κ B e reduzir a expressão de IL-6 e TNF- α (Otálora-Otálora et al., 2024). Diante desse cenário, determinados hábitos de vida podem influenciar a constituição do microbioma pulmonar e intestinal. Essa influência pode, por sua vez, impactar no desenvolvimento e no prognóstico de enfermidades do tecido pulmonar. Isso pode ser evidenciado por dietas ricas em fibras, que promovem o crescimento de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* e *Akkermansia* e desempenham um papel anti-inflamatório ao estimular a produção de AGCC e reduzir a permeabilidade no intestino (Sencio et al., 2021). Em contraste, a obesidade tem sido associada a um perfil inflamatório crônico exacerbado. Esse processo é fomentado por um aumento na produção de IFN- γ e TNF- α , que podem prejudicar a resposta imunológica pulmonar e agravar a inflamação em doenças como asma e DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) (Palma Albornoz et al., 2021).

A inflamação persistente, aliada ao estresse oxidativo, desempenha um papel crucial na lesão do DNA e na instabilidade do genoma. Em indivíduos com asma crônica, a produção excessiva de substâncias reativas de oxigênio (ROS) provoca danos ao DNA e ativa vias que promovem o câncer, como STAT3 e NF- κ B, facilitando mutações que levam à transformação tumoral, além de favorecer a sobrevivência e a multiplicação das células cancerígenas. Esse mecanismo ajuda a explicar por que aqueles que sofrem de asma crônica apresentam um risco maior de desenvolver câncer de pulmão. Dessa maneira, a inflamação crônica e o estresse oxidativo estabelecem um ciclo prejudicial que contribui com a formação de tumores (Ayupe, 2018; Otálora-Otálora et al., 2023).

Além da asma e do câncer de pulmão, outras doenças pulmonares inflamatórias, como a DPOC e a fibrose pulmonar idiopática (FPI), compartilham mecanismos inflamatórios semelhantes. Na DPOC, a inflamação crônica das vias aéreas está associada à disbiose intestinal e pulmonar, que exacerba a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-8 e TNF- α , contribuindo para a destruição do parênquima pulmonar. Isso é justificado pela redução na produção de AGCC pela microbiota intestinal que, mais uma vez, acelera a progressão da doença ao deixar o ambiente propício a inflamações (Passos et al., 2024). Ademais, o estresse oxidativo na DPOC leva a danos ao DNA e ao envelhecimento celular acelerado, aumentando o risco de complicações, como o câncer de pulmão (Ayupe, 2018; de Souza et al., 2023). Já na FPI, esse quadro está associado à ativação de fibroblastos e à deposição excessiva de matriz extracelular, características principais da enfermidade. Citocinas como TGF- β e IL-17 desempenham uma responsabilidade essencial na progressão da fibrose, enquanto o estresse oxidativo contribui para o dano alveolar e a perda da função pulmonar. O desequilíbrio da flora intestinal também pode modular a resposta imune, exacerbando a inflamação e acelerando a progressão da doença (Menegati et al., 2023; Palma Albornoz et al., 2021), uma vez que a ativação persistente de células de defesa, como macrófagos e neutrófilos, leva à liberação contínua de substâncias pró-inflamatórias e ROS, intensificando o dano tecidual (de Souza et al., 2023; Palma Albornoz et al., 2021).

Dessa maneira, a inflamação crônica, regulada por citocinas pró-inflamatórias e modulada pela microbiota, é um elo essencial entre a asma, o câncer de pulmão e outras patologias do sistema pulmonar. Essa disbiose do eixo intestino-pulmão, agravada por fatores como obesidade e má alimentação, acentua a inflamação e o estresse oxidativo, aumentando o risco de danos ao DNA e alterações genéticas. Portanto, essa interconexão entre microbiota, inflamação e estresse oxidativo não só liga essas enfermidades, mas também permite abordagens terapêuticas que visam modular a microbiota e controlar a inflamação, reduzindo o risco de evolução para doenças graves do pulmão.

3.3 Microbiota e Resposta Imunológica: Papel na Asma e no Câncer de Pulmão

Como discutido anteriormente, as microbiotas intestinal e pulmonar desempenham papéis essenciais na regulação da resposta imunológica. Através de sinais moleculares, como os metabólitos produzidos, por exemplo, os AGCC (como o butirato), essas microbiotas modulam a atividade das células do sistema imunológico, incluindo linfócitos T, macrófagos e células dendríticas.

No caso da asma, as interações entre microbiota intestinal e pulmonar podem alterar a produção de muco, promover a inflamação e influenciar a hiperresponsividade das vias aéreas através da polarização das células T (Buendia et al., 2020). A presença de certos microrganismos pode promover a diferenciação das células T em células T *helper* 2 (Th2), que são associadas à inflamação alérgica e à produção de citocinas que exacerbam a asma, como IL-4 e IL-13. As células da microbiota intestinal também afetam os macrófagos no pulmão. Uma microbiota saudável tende a promover a polarização dos macrófagos em uma forma anti-inflamatória, que é crucial para o controle da inflamação crônica e a prevenção de doenças como a asma (Sencio et al., 2021). Por fim, as células dendríticas, que são essenciais para a iniciação da resposta imunológica, também são afetadas pela microbiota. No contexto da asma, essas células podem ser ativadas por sinais da microbiota intestinal e, por sua vez, podem influenciar a polarização das células T, exacerbando a resposta imune alérgica (Melo-González et al., 2022).

Já no câncer de pulmão, a microbiota pode influenciar o desenvolvimento da doença por meio da modulação da resposta imunológica. A disbiose intestinal altera a produção de mediadores imunológicos que podem promover a inflamação crônica, um fator de risco para o câncer pulmonar. Por outro lado, na regulação do câncer de pulmão, a microbiota intestinal também pode influenciar as respostas das células T CD8⁺ citotóxicas e das células T CD4⁺ auxiliares, o que pode impactar a imunidade antitumoral (Menegati et al., 2023). Além disso, a presença de determinados microrganismos intestinais e pulmonares tem sido associada a respostas imunes que influenciam o microambiente tumoral, afetando a progressão do câncer (Otálora-Otálora et al., 2024; de Souza et al., 2023). Em alguns casos, a disbiose intestinal pode resultar em uma resposta imune menos eficaz no combate a células tumorais. Ainda, os macrófagos podem ter um papel pró-tumoral, promovendo a inflamação que favorece a progressão tumoral (Sencio et al., 2021). Ademais, as células dendríticas podem ser moduladas pela microbiota para promover a tolerância imune tumoral, o que pode interferir na eficácia da resposta antitumoral (Melo-González et al., 2022).

Para mais, a microbiota intestinal, através de ácidos graxos de cadeia curta como o butirato, pode induzir a formação de células T reguladoras (Tregs), o que tem um impacto na modulação da inflamação tanto em doenças pulmonares crônicas, como a asma, quanto no câncer (Corrêa et al., 2022).

As Tregs têm um papel fundamental na manutenção da tolerância imunológica e na supressão de respostas inflamatórias excessivas. Na asma, o número e a função das Tregs estão frequentemente diminuídos, o que contribui para a inflamação das vias aéreas. Dessa forma, a disbiose intestinal, associada à obesidade, pode afetar a função das Tregs e exacerbar a inflamação nas vias respiratórias, particularmente em doenças como asma e infecções pulmonares (Palma Alborno et al., 2021).

Em doenças como o câncer de pulmão, Tregs também desempenham um papel importante, pois elas podem suprimir a resposta imune antitumoral. A microbiota pode influenciar a dinâmica das Tregs, favorecendo um ambiente imunossupressor que pode facilitar o crescimento tumoral (Otálora-Otálora et al., 2023).

Outrossim, a imunoterapia, como os inibidores de “checkpoint”, por exemplo, anti-PD-1 e anti-CTLA-4, tem se mostrado eficaz em pacientes com câncer de pulmão, mas sua resposta pode variar consideravelmente entre os indivíduos. Estudos sugerem que a composição da microbiota intestinal pode ter um impacto significativo na eficácia dessa terapêutica (Sencio et al., 2021). Por exemplo, microrganismos intestinais específicos têm sido associados à melhora na resposta aos inibidores de checkpoint, promovendo uma melhor ativação das células T e combatendo a resistência ao tratamento (de Souza et al., 2023). Em contraste, a disbiose intestinal pode prejudicar a eficácia da imunoterapia, uma vez que pode afetar negativamente as respostas imunes e a ativação das células antitumorais. Portanto, a modulação da microbiota poderia melhorar os resultados da imunoterapia, tornando a abordagem terapêutica mais eficaz.

3.4 Abordagens Terapêuticas Baseadas na Microbiota: Probióticos, Prebióticos, TMF e Dieta

Tendo em vista os tópicos previamente discutidos, faz-se também útil abordar a respeito do impacto dessas alterações e interações das microbiotas em abordagens terapêuticas conhecidas. Sendo assim, tem-se que o uso de probióticos e prebióticos tem se mostrado promissor na modulação da microbiota intestinal e na melhoria da função pulmonar em doenças respiratórias. Probióticos podem ajudar a restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal, reduzir a inflamação sistêmica e melhorar a resposta imunológica, com efeitos benéficos em doenças como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Passos et al., 2024; de Oliveira et al., 2021). Prebióticos, por sua vez, alimentam microrganismos benéficos, promovendo a produção de metabólitos como butirato, que, como já mencionado, têm efeitos anti-inflamatórios e moduladores da imunidade (Corrêa et al., 2022).

No contexto da asma, probióticos podem modular a resposta imune, aumentando a população de Tregs e reduzindo a inflamação tipo 2 associada à doença, enquanto os prebióticos podem melhorar a função pulmonar e reduzir a severidade dos sintomas alérgicos. No câncer de pulmão, eles podem restaurar uma microbiota equilibrada, promovendo a ativação de células T antitumorais e aumentando a eficácia da resposta imune ao câncer. Portanto, ambos se mostram como uma opção de abordagem terapêutica complementar no tratamento dessas doenças.

O transplante de microbiota fecal (TMF) tem mostrado potencial em restaurar a microbiota intestinal em pacientes com distúrbios respiratórios, principalmente ao melhorar a resposta imunológica e reduzir inflamações crônicas. Essa abordagem está sendo estudada em casos de asma e outros distúrbios respiratórios, demonstrando benefícios na no restabelecimento do equilíbrio da microbiota e na modulação da resposta inflamatória, com possíveis efeitos terapêuticos (Tang et al., 2024). Para pacientes com asma, isso pode significar a diminuição da hiperresponsividade das vias aéreas. No câncer de pulmão, o TMF pode ajudar a melhorar a resposta ao tratamento e reduzir a progressão da doença. (Passos et al., 2024; Melo-González et al., 2022). Apesar dos benefícios potenciais, o TMF ainda enfrenta desafios, como a falta de padronização nas práticas clínicas e a necessidade de mais estudos para confirmar a eficácia a longo prazo. O risco de transmissão de infecções e a segurança do procedimento também são questões importantes que precisam ser abordadas em futuras pesquisas.

A dieta tem um papel crucial na modulação da microbiota intestinal e, por consequência, na saúde respiratória. Dietas ricas em fibras, antioxidantes e com baixo teor de gorduras saturadas podem promover uma microbiota saudável, reduzindo o risco de inflamação sistêmica e respiratória. A dieta cetogênica, por exemplo, tem mostrado afetar a resposta inflamatória e pode influenciar positivamente o infiltrado pulmonar em modelos de asma e infecções respiratórias (Rodrigues, 2022). Além disso, dietas com alto consumo de alimentos fermentados, ricos em probióticos naturais, ajudam a melhorar a imunidade do trato respiratório, reduzindo o risco de doenças pulmonares e exacerbando respostas imunes adequadas (Corrêa et al., 2022), o que poderia promover uma melhor resposta imunológica, em pacientes com câncer, ajudando a controlar a progressão tumoral. Contudo, mais estudos são necessários para entender completamente o impacto de dietas específicas na modulação da microbiota e na saúde respiratória.

3.5 Desafios e Perspectivas Futuras: Heterogeneidade Individual entre os Microbiomas, Lacunas no Conhecimento e Integração de Terapias

Diante do contexto exposto, é evidente a necessidade de abordagens personalizadas baseadas na análise da microbiota individual do paciente, considerando a diferença significativa na composição microbiana entre indivíduos e sua influência na resposta terapêutica. Assim, a diversidade da microbiota entre os pacientes requer estratégias personalizadas, como a utilização de probióticos específicos ou o transplante de microbiota fecal (TMF), com o objetivo de restabelecer o equilíbrio microbiano e influenciar a resposta do sistema imunológico (Tang et al., 2024).

Ademais, apesar dos avanços, ainda existem lacunas significativas, especialmente na aplicação prática desses conhecimentos. Isso porque ainda há uma escassez de estudos sobre a microbiota pulmonar em humanos e sua interação com diversos fatores, como a obesidade, limitando a compreensão de mecanismos do eixo intestino-pulmão. Além disso, a maioria das evidências é advinda de estudos com modelos animais ou observacionais, com poucos ensaios clínicos que comprovem as intervenções microbianas em pacientes reais (Menegati et al., 2023). Não só isso, mas há uma ausência de padronizações nas pesquisas, no que se relaciona às dosagens e vias de administração de determinados compostos, como o butirato e os AGCC, nos modelos animais, por exemplo, o que também representa um desafio, exigindo mais investigações para traduzir descobertas em terapias eficazes (Corréa et al., 2022).

Portanto, a combinação de terapias baseadas na microbiota com tratamentos convencionais, como corticosteroides para asma ou imunoterapia para câncer de pulmão, representa uma perspectiva nova e promissora. Logo, abordagens multidisciplinares, que combinem modulação microbiana, nutrição e farmacoterapia, são essenciais para aprimorar os resultados e influenciar no prognóstico de doenças. No entanto, ensaios clínicos rigorosos são urgentes para definir protocolos seguros e explorar o potencial dessas estratégias combinadas (Menegati et al., 2023).

Embora esta revisão destaque o potencial terapêutico da modulação microbiana no eixo intestino-pulmão, suas conclusões são limitadas pela escassez de ensaios clínicos em humanos, heterogeneidade metodológica (como a falta de padronização na administração de butirato em modelos animais) e pouca exploração de fatores individuais como obesidade. Apesar dessas lacunas, a combinação de terapias microbianas (probióticos ou TMF) com tratamentos convencionais surge como estratégia promissora, exigindo estudos rigorosos para traduzir evidências em protocolos seguros e eficazes.

4. Considerações Finais

A revisão de literatura destacou que a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na regulação da imunidade sistêmica e na patologia de síndromes respiratórias, evidenciando um diálogo bidirecional entre o intestino e os pulmões. Os processos envolvidos nessa interação incluem a produção de metabólitos gerados por microrganismos (como ácidos graxos de cadeias curtas), a modulação das respostas imunológicas mediadas por citocinas e o efeito da disbiose intestinal sobre a inflamação crônica. A pesquisa revelou que modificações na composição da microbiota estão estreitamente associadas a condições como asma, câncer pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica, seja pelo aumento na liberação de IL-6, TNF- α e IL-17, ou pela diminuição da ação anti-inflamatória de substâncias.

A principal contribuição deste estudo está na conexão de novas evidências que associam a disbiose intestinal a processos inflamatórios e oxidativos nos pulmões, evidenciando como a alimentação, obesidade e outros hábitos podem influenciar nesse processo. Ademais, a revisão destacou o potencial terapêutico de alternativas como probióticos, prebióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF) para a diminuição da inflamação e a melhoria das condições clínicas, embora a variabilidade individual da microbiota e a falta de padronização nos protocolos clínicos representem obstáculos consideráveis.

Entre as dificuldades deste estudo, é importante mencionar a predominância de informações advindas de pesquisas em modelos animais e estudos observacionais, o que é um desafio para a compreensão do impacto direto em seres humanos. Adicionalmente, a escassez de ensaios clínicos sobre intervenções microbianas específicas limita a aplicação prática dessas descobertas. A complexa relação entre microbiota, dieta e genética individual também necessita de um cuidado na análise das correlações, pois fatores como variabilidade genética e condições ambientais podem afetar os resultados.

Como perspectivas futuras, são primordiais estudos longitudinais que investiguem a associação entre disbiose intestinal e doenças respiratórias, além de ensaios clínicos randomizados testando combinações de probióticos, prebióticos e terapias convencionais (como corticosteroides ou imunoterapia). A padronização de dosagens e vias de administração de metabólitos microbianos, por exemplo, butirato, em modelos humanos, assim como o desenvolvimento de ferramentas para

análise personalizada da microbiota, são caminhos promissores para superar a heterogeneidade individual dos microbiomas. Além disso, a integração de abordagens nutricionais (como dietas ricas em fibras ou cetogênicas) com estratégias farmacológicas pode otimizar a modulação do eixo intestino-pulmão.

Por fim, este estudo reforça que a saúde respiratória não pode ser dissociada da saúde intestinal. A compreensão da microbiota como um sistema dinâmico e integrado abre portas para uma medicina mais preventiva e personalizada, capaz de intervir precocemente em processos inflamatórios antes que evoluam para condições crônicas ou neoplásicas. Políticas públicas que incentivem a educação nutricional e o acesso a alimentos funcionais, aliadas ao avanço de pesquisas translacionais, são essenciais para transformar esse conhecimento em práticas clínicas efetivas.

Referências

- Andújar, L., Molina, H., Zazueta, A., Cancino, J., Ponce, C., Chakoory, O., Comtet-Marre, S., Tapia, C. V., Peyret, P., Gotteland, M., & Magne, F. (2024). Optimization of lung tissue pre-treatment by bead homogenization for subsequent culturomics. *Scientific Reports*, 14(22724). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69736-2>
- Ayupé, M. C. (2018). *Avaliação da influência da obesidade na microbiota pulmonar em modelo murino de asma alérgica* [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora].
- Beck, J. D. (2014). ABCs of the Lung Microbiome. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(Supplement 1), S3–S6. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201306-188mg>
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A. & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão E Sociedade*, Belo Horizonte-MG.121-136. <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.
- Buendia, E., Zakzuk, J., San-Juan-Vergara, H., Zurek, E., Ajami, N. J., & Caraballo, L. (2020). Gut microbiota components are associated with fixed airway obstruction in asthmatic patients living in the tropics. *Scientific Reports*, 10(1), 9582. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66434-7>
- Corrêa, R. O., Castro, P. R., Moser, R., Ferreira, C. M., Quesniaux, V. F. J., Vinolo, M. A. R., & Ryffel, B. (2022). Butyrate: Connecting the gut-lung axis to the management of pulmonary disorders. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1011732. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1011732>
- Costa, A. N., Costa, F. M. da, Campos, S. V., Salles, R. K., & Athanazio, R. A. (2018). Microbioma pulmonar: desafios de um novo paradigma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(5), 424–432. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000209>
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. *Maria Da Graça Oliveira Crossetti. Rev. Gaúcha Enferm.*33(2):8-9.
- de Oliveira, G. L. V., Oliveira, C. N. S., Pinzan, C. F., de Salis, L. V. V., & Cardoso, C. R. B. (2021). Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12, 635471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635471>
- de Souza, A. P. D., Singanayagam, A., & Porto, B. N. (2023). Editorial: Role of lung and gut microbiota in the immune response against respiratory viral infections. *Frontiers in Immunology*, 13, 1114581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1114581>
- Fonseca, D. M., & Ayupé, M. C. (2024). *Eixo intestino-pulmão: contribuição da dieta e da microbiota intestinal na regulação do sistema imune associado à mucosa pulmonar*. Instituto de Ciências Biomédicas (ICB). Universidade de São Paulo (USP). <https://bv.fapesp.br/pt/bolsas/189563/eixo-intestino-pulmao-contribuicao-da-dieta-e-da-microbiota-intestinal-na-regulacao-do-sistema-imun/>
- Gil, A. C. (2017). *Como elaborar projetos de pesquisa*. (6ed.). Editora Atlas.
- Madan, J. C., Koestler, D. C., Stanton, B. A., Davidson, L., Moulton, L. A., Housman, M. L., Moore, J. H., Guill, M. F., Morrison, H. G., Sogin, M. L., Hampton, T. H., Karagas, M. R., Palumbo, P. E., Foster, J. A., Hibberd, P. L., & O'Toole, G. A. (2012). Serial Analysis of the Gut and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis in Infancy: Interaction between Intestinal and Respiratory Tracts and Impact of Nutritional Exposures. *MBio*, 3(4). <https://doi.org/10.1128/mbio.00251-12>
- Marconi, M. A. & Lakatos, E. M. (2021). *Fundamentos de metodologia científica*. (9.ed.). Editora Atlas Atlas.
- Melo-González, F., Sepúlveda-Alfaro, J., Schultz, B. M., Suazo, I. D., Boone, D. L., Kalergis, A. M., & Bueno, S. M. (2022). Distal consequences of mucosal infections in intestinal and lung inflammation. *Frontiers in Immunology*, 13, 877533. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.877533>
- Menegati, L. M., Oliveira, E. E. de, Oliveira, B. C., Macedo, G. C., & Silva, F. M. C. de. (2023). Asthma, obesity, and microbiota: A complex immunological interaction. *Immunology Letters*, 255, 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2023.01.004>
- Otálora-Otálora, B. A., López-Rivera, J. J., Aristizábal-Guzmán, C., Isaza-Ruget, M. A., & Álvarez-Moreno, C. A. (2023). Host transcriptional regulatory genes and microbiome networks crosstalk through immune receptors establishing normal and tumor multiomics metafirm of the oral-gut-lung axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16638. <https://doi.org/10.3390/ijms242316638>
- Otálora-Otálora, B. A., Payán-Gómez, C., López-Rivera, J. J., Pedroza-Aconcha, N. B., Aristizábal-Guzmán, C., Isaza-Ruget, M. A., & Álvarez-Moreno, C. A. (2024). Global transcriptomic network analysis of the crosstalk between microbiota and cancer-related cells in the oral-gut-lung axis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1425388. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1425388>

Palma Alborno, S. P., Fraga-Silva, T. F. d. C., Gembre, A. F., de Oliveira, R. S., de Souza, F. M., Rodrigues, T. S., Kettelhut, I. d. C., Manca, C. S., Jordao, A. A., Ramalho, L. N. Z., Ribolla, P. E. M., Carlos, D., & Bonato, V. L. D. (2021). Obesity-Induced Dysbiosis Exacerbates IFN- γ Production and Pulmonary Inflammation in the Mycobacterium tuberculosis Infection. *Cells*, 10(7), 1732. <https://doi.org/10.3390/cells10071732>

Passos, F. C., Oliveira, L. M. G. de., Jesus, F. R., Zanette, D. L., Neto, O. L. L., Neves, M. C. L. C., Lemos, A. C. M., & Baccan, G. C. (2024). Beneficial bacteria in the gut microbiota may lead to improved metabolic and immunological status in chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Sciences*, 12(41). <https://doi.org/10.3390/medsci12030041>

Passos, F. C., Oliveira, L. M. G., Leal Neto, O. L., Jesus, F. R., Falcão, M. M. L., Neves, M. C. L. C., Lemos, A. C. M., & Baccan, G. C. (2020). Gut microbiota changes in airway diseases: a systematic review. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 19(2), 353-360. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v19i2.34160>

Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.

Portezan, C. N., & Capel, L. M. M. (2021). Microbiota pulmonar gastrointestinal: relação imunomoduladora recíproca? Pulmonary and gastrointestinal microbiota: reciprocal immunomodulatory relationship? *Brazilian Journal of Development*, 7(8), 84590–84613. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-597>

Rodrigues, G. M. B. (2022). *Eixo intestino-pulmão: Efeito do consumo da dieta cetogênica no infiltrado neutrofílico pulmonar e susceptibilidade à COVID-19* [Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”].

Sencio, V., Machado, M. G., & Trottein, F. (2021). The lung–gut axis during viral respiratory infections: The impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunology*, 14, 296–304. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00361-8>

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative Review: What Is It? How to Do It? *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

Tang, Y., Chen, L., Yang, J., Zhang, S., Jin, J., & Wei, Y. (2024). Gut microbes improve prognosis of Klebsiella pneumoniae pulmonary infection through the lung-gut axis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1392376. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1392376>