

## Relação entre microbiota pulmonar e eixo intestino-pulmão com a tuberculose: Uma revisão de literatura



<https://doi.org/10.56238/ciemedsaudetrans-039>

### Yasmin Neves Vieira Sabino

Docente - Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Doutorado  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
ORCID: 0000-0001-6489-374-X

### Thaís Costa de Almeida

Grau de formação mais alto: Mestranda  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
E-mail: [thaiscalmeida.nutri@gmail.com](mailto:thaiscalmeida.nutri@gmail.com)

### Beatriz Oliveira Rodrigues

Graduando em Medicina - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Graduanda  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
E-mail: [bia.rodrigues@estudante.ufjf.br](mailto:bia.rodrigues@estudante.ufjf.br)

### Cinthia Alvim Faria

Graduando em Medicina - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Graduanda  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
E-mail: [cinthia.faria@estudante.ufjf.br](mailto:cinthia.faria@estudante.ufjf.br)

### Fernanda Nogueira Elerati

Graduando em Medicina - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Graduanda  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora.

### Pedro Henrique Ferreira de Carvalho

Graduando em Medicina - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Graduando  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
E-mail: [pedrocarvalho.henrique@estudante.ufjf.br](mailto:pedrocarvalho.henrique@estudante.ufjf.br)

### Aripuanã Sakurada Aranha Watanabe

Docente - Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Doutorado  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
ORCID: 0000-0003-0875-2269

### Vânia Lúcia Silva

Docente - Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Doutorado  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
ORCID 0000-0002-3682-9035

### Cláudio Galuppo Diniz

Docente - Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Doutorado  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
ORCID:0000-0001-6882-8312

### Aline Dias Paiva

Docente - Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.  
Grau de formação mais alto: Doutorado  
Instituição acadêmica: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

### Vanessa Cordeiro Dias

Docente - Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Doutorado  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
E-mail: [vanessa.dias@ufjf.br](mailto:vanessa.dias@ufjf.br)

### Alessandra Barbosa Ferreira Machado

Docente - Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Grau de formação mais alto: Doutorado  
Instituição acadêmica: Universidade Federal de Juiz de Fora  
ORCID 0000-0003-3972-7576



## RESUMO

A microbiota corresponde ao conjunto de microrganismos, como bactérias, arqueas, fungos e vírus, os quais estão presentes no corpo humano. O trato respiratório, juntamente ao intestino, a pele, o trato urogenital e a cavidade bucal, representam microbiomas complexos. O trato respiratório é dividido, anatomicamente, em trato respiratório superior, o qual é composto por cavidade nasal, seios paranasais, nasofaringe e laringe; e em trato respiratório inferior, formado por traqueia, brônquios, bronquíolos e pulmões; partes que apresentam microbiotas distintas. Por muito tempo, o pulmão de um indivíduo saudável foi considerado um ambiente estéril. Contudo, desde 2010, essa crença tem sido refutada. Além disso, foi descoberto que a microbiota pulmonar apresenta profunda relação com a microbiota intestinal, através do eixo intestino-pulmão. Esse eixo indica relação entre o sistema imune desses dois órgãos, via sistema

linfático e corrente sanguínea, atuando na modulação da imunidade e influenciando na susceptibilidade a doenças, como a tuberculose. A tuberculose é uma doença causada pelo *M. tuberculosis*, e é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Em 2019, cerca de 10 milhões de novos casos de tuberculose e 1,4 milhões de mortes foram contabilizados pela OMS. Desse modo, o presente capítulo visa compreender a forma com que a microbiota pulmonar e sua conexão com intestino, via eixo intestino-pulmão, interfere na patogênese da tuberculose, doença de grande relevância epidemiológica, além de reunir informações sobre as alterações da microbiota devido à doença e também relacionar um possível uso de moduladores da microbiota no tratamento da tuberculose.

**Palavras-chave:** Microbioma respiratório, Tuberculose, Eixo intestino-pulmão.

## 1 INTRODUÇÃO

A microbiota corresponde ao conjunto de microrganismos, como bactérias, archaea, protistas, fungos e vírus, os quais estão presentes em várias partes do corpo humano. O trato respiratório, juntamente ao intestino, a pele, o trato urogenital e a cavidade bucal, são habitat de microbiomas complexos (ESHETIE; VAN SOOLINGEN, 2019).

O trato respiratório é dividido, anatomicamente, em trato respiratório superior, o qual é composto por cavidade nasal, seios paranasais, nasofaringe e laringe; e em trato respiratório inferior, formado por traqueia, brônquios, bronquíolos e pulmões; partes que apresentam microbiotas distintas (ADAMI; CERVANTES, 2015). Por muito tempo, o pulmão de um indivíduo saudável foi considerado um ambiente estéril (TURNBAUGH et al., 2007). Contudo, desde 2010, essa crença tem sido refutada, devido à modernização de técnicas de sequenciamento de genomas de última geração (COMBERIATI et al., 2021).

Além disso, foi descoberto que a microbiota pulmonar apresenta profunda relação com a microbiota intestinal, através do eixo intestino-pulmão. Esse eixo indica relação entre o sistema imune desses dois órgãos, via sistema linfático e corrente sanguínea (SHAH et al., 2021), atuando na modulação da imunidade e influenciando na susceptibilidade a doenças (DING et al., 2021), como a tuberculose.

A tuberculose é uma doença causada pelo *M. tuberculosis*, e é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Em 2019, cerca de 10 milhões de novos casos de tuberculose e 1,4 milhões de mortes foram contabilizados pela OMS (COMBERIATI et al., 2021).



Desse modo, o presente capítulo visa compreender a forma com que a microbiota pulmonar e sua conexão com intestino, via eixo intestino-pulmão, interfere na patogênese da tuberculose, doença de grande relevância epidemiológica, além de reunir informações sobre as alterações da microbiota devido à doença e também relacionar um possível uso de moduladores da microbiota no tratamento da tuberculose.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é uma doença de grande relevância epidemiológica, além de constituir uma ameaça à saúde pública, sendo considerada causa significativa de morbimortalidade em todo o mundo (ESHETIE; VAN SOOLINGEN, 2019). Apenas no ano de 2019, um milhão e quatrocentas mil pessoas perderam a vida em decorrência da doença, das quais duzentas e cinquenta mil mortes estão associadas à resistência múltipla do microrganismo aos antimicrobianos (COMBERIATI et al., 2021). A etiologia da tuberculose pulmonar é diversa, porém a principal espécie envolvida na doença é a bactéria *M. tuberculosis*. Esse microrganismo causa principalmente infecções pulmonares, todavia, também pode se disseminar para outros órgãos.

*Mycobacterium tuberculosis* é uma bactéria aeróbica obrigatória, imóvel e possui formato de bastonete (SUÁREZ, 2019). De acordo com Mishra (2018), a estrutura peculiar da parede celular desta micobactéria fornece uma barreira impermeável excepcionalmente forte contra agentes físicos e químicos, devido à presença de um revestimento ceroso constituído por ácidos micólicos.

Os fatores de risco para TB podem depender de fatores intrínsecos ao hospedeiro, principalmente relacionados à condição do sistema imunológico, tal como infecção por HIV, imunodeficiência genética e uso de medicamentos imunossupressores, mas também pode depender de outros fatores, como idade, desnutrição e síndrome metabólica. Além disso, anualmente, uma quantidade considerável de pessoas adoecem sem possuir qualquer comprometimento imunológico detectado, o que sugere a existência de fatores de risco adicionais que ainda não foram identificados (NAMASIVAYAM et al., 2018).

A transmissão do *M. tuberculosis* ocorre por via aérea, por meio de gotículas emitidas por indivíduos com a forma ativa da doença (NAMASIVAYAM et al., 2018). Após a inalação, a bactéria percorre todo o trato respiratório e chega aos pulmões. Inicialmente, a imunidade inata irá tentar suprimir a infecção através da internalização dos microrganismos pelos macrófagos (ALSAYED, 2023). Quando esses fagócitos não conseguem destruir os bacilos fagocitados, inicia-se a multiplicação intracelular bacteriana, com liberação de patógenos e repetição do ciclo. Posteriormente, tem início a resposta imune mediada por células e, nessa fase, a micobactéria pode ser eliminada ou entrar em latência no interior do granuloma, o qual é uma coleção amorfa de células imunes com o objetivo de



reprimir a disseminação bacteriana. Todavia, em indivíduos imunossuprimidos, a doença geralmente progride para TB ativa (ALSAYED, 2023). Portanto, o paciente pode ser sintomático ou apresentar um quadro comum chamado de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) (SUÁREZ, 2019). Estudos revelam que apenas cinco a dez por cento das pessoas desenvolvem a doença ao longo da vida (NAMASIVAYAM et al., 2018).

Na ILTB, o paciente apresenta resultado positivo nos testes imunológicos, entretanto não possui sintomas. É válido ressaltar que os indivíduos com infecção latente não transmitem o patógeno. Em algumas situações pode ocorrer a reativação da TB, sendo que o risco de reativação é aumentado por várias condições imunossupressoras, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o desenvolvimento de diabetes mellitus ou de insuficiência renal terminal (SUÁREZ, 2019).

Atualmente, o teste cutâneo de tuberculina (TST), conhecido como PPD - Purified Protein Derivative (proteína purificada derivada do *M. bovis*) - e os Ensaio de Liberação de Interferon- $\gamma$  (IGRAs) são utilizados para realizar a identificação de ILTB. Todavia, essas ferramentas diagnósticas não são capazes de revelar se haverá progressão para TB ativa, tendo em vista que o teste de PPD determina se um indivíduo teve contato com a bactéria, mas não indica presença de infecção. O TST é feito com a realização de uma injeção intradérmica de 0,1 ml de derivado proteico purificado da tuberculina (PPD) na porção superficial do antebraço. Após quarenta e oito a noventa e seis horas, é feita a observação do resultado através da medida do endurecimento da pele, alteração cutânea causada pela resposta imune celular frente ao antígeno inoculado. Já os IGRAs são utilizados para a detecção de células T circulantes que respondem aos antígenos da *M. tuberculosis* especificamente (ROJANO, 2019).

Na tuberculose pulmonar ativa, o paciente pode apresentar febre, suor noturno, fadiga anormal, tosse produtiva e hemoptise (SUÁREZ, 2019). Nesses casos, o diagnóstico da TB é baseado na observação dos sintomas, achados radiográficos e testes microbiológicos, sendo que a radiografia de tórax possui mais de 95% de sensibilidade, tornando-se assim o método mais sensível em pacientes imunocompetentes (ROJANO, 2019). Os procedimentos bacteriológicos são utilizados para confirmação do diagnóstico de TB, e incluem: baciloscopia, cultura, identificação da espécie de *Mycobacterium* e teste de susceptibilidade aos antimicrobianos. No Sistema Único de Saúde (SUS), inclusive, tem sido usado como exame de rotina para a detecção de *Mycobacterium* os exames de biologia molecular, os quais identificam a espécie causadora da patologia e determinam a presença de genes de resistência em poucas horas.

A baciloscopia consiste na avaliação microscópica de escarro do paciente. A técnica apresenta baixo custo, alta simplicidade e especificidade (95 - 98%), e sensibilidade moderada (60 - 70%). Já a cultura do escarro, especialmente quando realizada em meio líquido, constitui o método bacteriológico mais sensível, sendo considerada o padrão-ouro para o diagnóstico. A identificação da espécie de



*Mycobacterium* faz-se necessária para descartar a possibilidade de infecções por outras micobactérias, confirmando assim a tuberculose. Além disso, o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos é utilizado tanto para instauração de terapia quanto para tratamento da TB. Esse teste é importante para que seja feita uma seleção adequada de fármacos utilizados no tratamento, no entanto, o resultado desse método pode demorar semanas para ser liberado, devido ao crescimento lento de micobactérias em laboratório (ROJANO, 2019).

O tratamento da TB é feito com a utilização de antimicrobianos, podendo durar meses. Devido ao longo tempo necessário para a finalização da terapia, um problema enfrentado pelos profissionais de saúde é o abandono do tratamento pelo paciente, o que pode ocasionar recorrência da doença e seleção de linhagens resistentes aos antimicrobianos (NAMASIVAYAM et al, 2018). Estima-se que, em 2015, aproximadamente quinhentos e oitenta mil indivíduos eram portadores de linhagens resistentes à rifampicina (RIF), isoniazida (INH) ou resistentes à rifampicina e à isoniazida concomitantemente (MDR) no mundo todo (ROJANO, 2019).

Já na TB extrapulmonar, os sintomas são definidos pelos órgãos que são acometidos, sendo possível assim uma ampla gama de manifestações. Quando a doença afeta dois ou mais sistemas orgânicos pode-se falar em TB disseminada (SUÁREZ, 2019). Segundo Moule (2020), a apresentação mais comum da tuberculose extrapulmonar é a linfadenite. Existem relatos de tuberculose espinhal (provoca paralisia dos membros inferiores, juntamente com curvatura anormal da coluna e formação de abscesso entre vértebras), pleural (acomete as membranas serosas que revestem os pulmões) e ocorrências de infecções no trato gastrointestinal ou no sistema nervoso central, por exemplo.

## 2.2 MICROBIOMA PULMONAR

A microbiota pulmonar corresponde ao conjunto de microrganismos presentes no pulmão (SALA, 2020). Estudos revelam que esses microrganismos interagem entre si e com o hospedeiro, de modo a criar uma relação mutuamente benéfica. A composição da microbiota do hospedeiro é afetada tanto por fatores intrínsecos (genética, imunidade inata, imunidade adquirida) quanto por fatores extrínsecos (biodiversidade ambiental, utilização de antibióticos, dieta, entre outros) (SHAH et al, 2021).

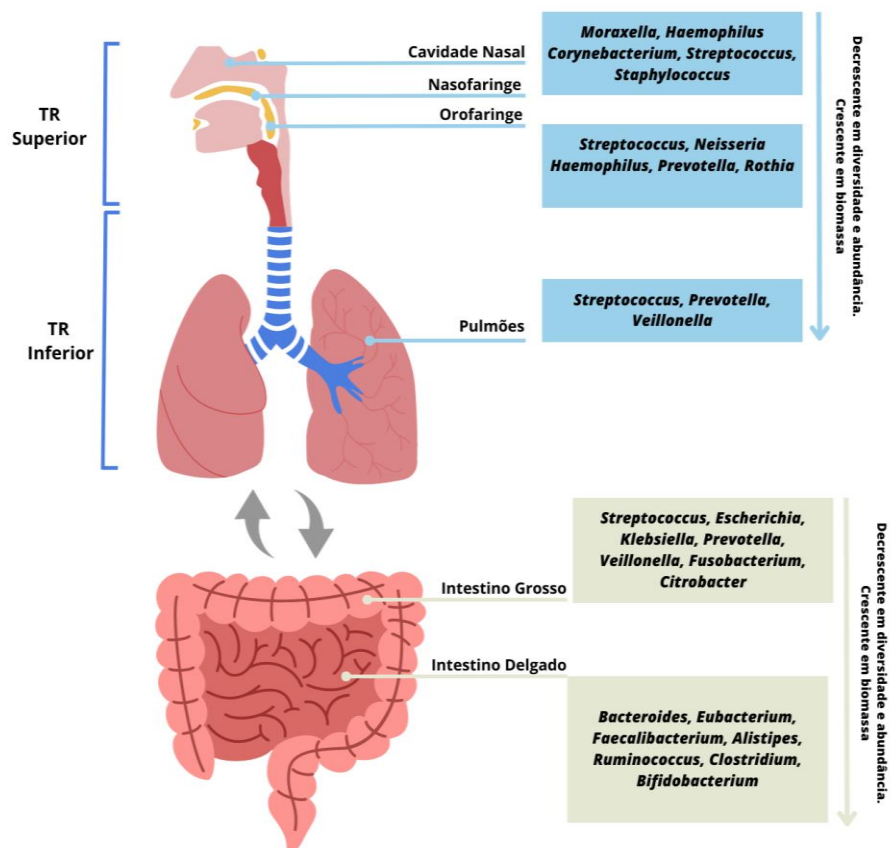
As comunidades microbianas existentes nos órgãos responsáveis pelo processo de ventilação contribuem para a manutenção da saúde corporal. A microbiota residente atua na proteção contra patógenos, por exemplo, devido ao processo de colonização de mucosas e secreção de substâncias antimicrobianas. Estudos relatam também que a microbiota contribui para a homeostase imunológica e maturação do sistema respiratório (SHAH et al., 2021). Ainda segundo Shah (2021), a diversidade microbiana pulmonar atua modulando infecções crônicas nos pulmões, além de auxiliar no combate a *Streptococcus pneumoniae* e *Klebsiella pneumoniae* no decorrer de infecções respiratórias. O autor



também menciona a associação de doenças pulmonares crônicas com alterações na microbiota pulmonar e um aumento da contagem de *Proteobacteria*.

Por muito tempo, o pulmão de um indivíduo saudável foi considerado um ambiente estéril, “devido às limitações metodológicas dos testes microbiológicos disponíveis, técnicas de amostragem (alto risco de contaminação da amostra com microrganismos das vias aéreas superiores (...)) e contaminação natural das vias aéreas inferiores por material inalado” (WOOLF, 1996, tradução nossa).<sup>1</sup> Tal informação errônea levou a exclusão dos pulmões, a princípio, do projeto “Microbioma Humano”, extensão do projeto genoma humano, que reúne iniciativas de diversos países a fim de caracterizar os microrganismos que colonizam as diferentes porções do corpo humano (TURNBAUGH et al., 2007). Contudo, desde 2010, essa crença tem sido refutada devido à modernização de técnicas de sequenciamento de genoma. Dessa forma, diferentes espécies de bactérias nos pulmões foram identificadas, como as pertencentes aos filos *Firmicutes*, *Bacteroidota* e *Proteobacteria* e aos gêneros *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Streptococcus*, com a presença de pequenas quantidades de potenciais patógenos, como *Haemophilus*, e de fungos, como *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium* e *Eurotium* (COMBERIATI et al., 2021).

Figura 1. Principais bactérias colonizadoras do do trato respiratório e intestinal. O trato respiratório superior, inferior e o intestino, apesar de relacionados diretamente pelo eixo intestino-pulmão, possuem microbiomas característicos que diferem entre si.



Adaptado de: CRUZ, C.S. et al., 2021.



## 2.3 EIXO INTESTINO PULMÃO

Conforme demonstrado na Figura 1, o corpo humano é habitado por uma microbiota que se comunica estreitamente com o sistema imunológico e exerce influência significativa na saúde humana. Assim, várias doenças infecciosas e não infecciosas estão associadas à microbiota humana, particularmente à microbiota intestinal. Dadas as estreitas associações entre a microbiota intestinal e doenças do sistema nervoso, fígado e pulmão, propõe-se que a microbiota intestinal esteja envolvida nos eixos intestino-cérebro, intestino-fígado e intestino-pulmão, sendo este último o mais recentemente reconhecido (WANG et al., 2021).

Figura 2. Eixo Intestino-Pulmão e imunidade. O trato respiratório relaciona-se com o trato intestinal por meio do Eixo Intestino-Pulmão. Essa comunicação ocorre por meio do sistema linfático e do sistema sanguíneo. Através dessas vias ocorre um fluxo bidirecional de bactérias e de compostos que atuam na imunidade, os chamados imunomoduladores, como os ácidos graxos de cadeia curta.



Durante a resposta imune do corpo às infecções bacterianas, foi descoberto que a microbiota pulmonar apresenta profunda relação com a microbiota intestinal, através do eixo intestino-pulmão. Esse eixo indica relação entre o sistema imune desses dois órgãos, via sistema linfático e corrente sanguínea (Figura 2) (SHAH et al., 2021). Um estudo de 2021 demonstrou, inclusive, o papel dessa microbiota na modulação da imunidade, influenciando a susceptibilidade à doenças (DING et al., 2021). Nesse sentido, a tuberculose é uma das doenças que podem estar relacionadas à composição da microbiota pulmonar, a qual modula a resposta imune do indivíduo, juntamente ao eixo intestino-pulmão.



O eixo intestino-pulmão comunica o trato gastrointestinal e o pulmão, influenciando na microbiota e na homeostase da função imune um do outro (NAMASIVAYAM et al., 2018). Esse eixo bi-direcional interfere, conseqüentemente, na resposta imune do hospedeiro contra *M. tuberculosis*. Outro estudo também indica que o eixo intestino-pulmão possivelmente desempenha função na prevenção da tuberculose e no resultado do tratamento contra a *M. tuberculosis*, por meio da relação do sistema imune do indivíduo infectado contra a bactéria (NAMASIVAYAM et al., 2018).

A hipótese de existência do eixo intestino-pulmão é atribuída a uma possível “conversa” cruzada e dinâmica entre a microbiota do trato respiratório e a microbiota do intestino. Os processos são bidirecionais, ocorrendo por meio da translocação de bactérias entre os compartimentos ou através da liberação de moléculas imunomoduladoras (componentes ou metabólitos derivados de bactérias, como ácidos graxos de cadeia curta) (WANG et al., 2021). Além disso, observou-se que a diversidade microbiana está diminuída em pacientes com TB e que a microbiota intestinal, bem como suas funções metabólicas, foram significativamente alteradas em pacientes com TB (WANG et al., 2021). Dessa forma, é possível concluir que existe uma relação entre a microbiota intestinal e pulmonar, via eixo intestino-pulmão, e que esta relação pode estar ligada à ocorrência de doenças infecciosas, como a tuberculose.

## 2.4 ALTERAÇÃO DO MICROBIOMA INTESTINAL E PULMONAR NA TUBERCULOSE

Evidências científicas emergentes indicam um possível papel da microbiota humana na fisiopatologia da tuberculose, na resposta à terapia, nos resultados clínicos e nos resultados pós-tratamento (COMBERIATI et al., 2021). Nesse sentido, embora os estudos humanos sobre o papel da microbiota na tuberculose sejam limitados, os dados publicados nos últimos anos, tanto de estudos experimentais como clínicos, sugerem que uma melhor compreensão do eixo microbioma intestino-pulmão e da relação microbioma-imunidade poderia lançar luz sobre o problema específico.

Como mencionado anteriormente, a TB é causada por *M. tuberculosis*, um patógeno intracelular que tem transmissão aérea. Na maioria das situações, a infecção inicial causada por *M. tuberculosis* ocorre de forma assintomática e geralmente evolui para uma condição de tuberculose latente (TBL), na qual os pacientes experimentam melhora clínica, mas não biológica, mantendo-se portadores das micobactérias. Aproximadamente 5-10% das pessoas infectadas com *M. tuberculosis* na primeira vez podem desenvolver imediatamente a TB ativa (TB primária), na qual os pacientes apresentam sintomas clínicos da doença e/ou a presença de *M. tuberculosis* é detectada, ou pode passar por uma reativação clínica da TBL ao longo da vida (TB secundária), devido à incapacidade de criar ou manter uma resposta imunológica eficaz (COMBERIATI et al., 2021). Assim, evidências acumuladas sugerem que o desequilíbrio da microbiota humana poderia modular a susceptibilidade à





infecção por *M. tuberculosis*, a progressão da ILTB para TB ativa e a resposta à terapia antituberculose (COMBERIATI et al., 2021).

Nos últimos anos, pesquisas têm indicado que a estrutura da microbiota no intestino durante os primeiros anos de vida desempenha um papel crucial na maturação do sistema imunológico, na preservação da tolerância imunológica e na manutenção da saúde ao longo da vida do indivíduo. A composição da microbiota intestinal passa por transformações significativas nos primeiros 2-3 anos de vida e pode ser influenciada tanto por fatores hereditários quanto por uma variedade de elementos do ambiente, incluindo a via de nascimento (cesariana ou parto vaginal), a escolha de alimentação por amamentação ou fórmula, administração de antimicrobianos, o padrão alimentar e as condições do ambiente doméstico (COSTA et al., 2018).

Quando se trata do sistema respiratório, ele não apresenta um ambiente uniforme em todos os seus componentes (tais como brônquios, bronquíolos e alvéolos), no que se refere à microbiota pulmonar. Portanto, vários elementos exercem influência sobre a sua composição, incluindo a entrada de microrganismos (por meio da microaspiração, inalação ou distribuição através da mucosa), a remoção microbiana (mediante tosse, depuração mucociliar, imunidade inata e adaptativa) e condições locais de crescimento (disponibilidade de micronutrientes, temperatura, tensão de oxigênio, competição microbiana local, concentração e atividade de células inflamatórias) (COSTA et al., 2018). O equilíbrio entre estes fatores, particularmente os dois primeiros, ainda é considerado o principal impulsionador da composição da microbiota pulmonar em indivíduos saudáveis.

Assim como ocorre com a microbiota intestinal, a configuração da microbiota nos pulmões é impactada não apenas pelas características anatômicas do órgão, mas também por influências genéticas e do ambiente (como o uso de medicamentos, residência em áreas rurais, número de irmãos, presença de animais de estimação e o tabagismo). Especificamente, a utilização de medicamentos convencionais, tais como antimicrobianos, anti-inflamatórios e corticosteróides, pode acarretar modificações substanciais na microbiota, que podem retornar ao seu estado original ou ocasionar transformações permanentes na sua composição e/ou função (COMBERIATI et al., 2021). A diminuição da diversidade e riqueza da microbiota, desencadeia uma alteração nas suas funções metabólicas e tem sido associada a uma elevada vulnerabilidade a enfermidades mediadas pelo sistema imunológico durante o percurso da vida, incluindo distúrbios imunológicos no intestino e condições alérgicas, cujas incidências têm crescido ao longo de muitos anos (COSTA et al., 2018).

A microbiota intestinal pode influenciar a susceptibilidade à infecção inicial por *M. tuberculosis* e a progressão da infecção latente para a doença ativa. Isso ocorre devido a diferenças interindividuais nos subconjuntos de células imunitárias ou na sua função, tanto no intestino como nas vias respiratórias (eixo intestino-pulmão), influenciando a absorção e a eficácia dos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose. Além disso, a produção de compostos com ação



antimicrobiana ou moléculas imunomoduladoras pela microbiota pode modular diretamente o crescimento de *M. tuberculosis* (COMBERIATI et al., 2021).

Recentemente, uma revisão sistemática de literatura destacou discrepâncias na proporção relativa da microbiota respiratória em pessoas com tuberculose e indivíduos saudáveis. Isso chamou a atenção para a presença de gêneros bacterianos específicos, como *Veillonella*, *Rothia*, *Leuconostoc* e *Lactobacillus*, em pacientes afetados pela doença nos pulmões (ESHETIE; VAN SOOLINGEN, 2019). Em concordância com essas descobertas, Vázquez-Pérez e colaboradores (2020) documentaram uma diminuição na população de *Streptococcus* em tais indivíduos, através da análise de amostras de líquido broncoalveolar (LBA) em pacientes com tuberculose. Esses resultados sugerem uma possível clareza entre as mudanças na microbiota pulmonar e a presença de tuberculose.

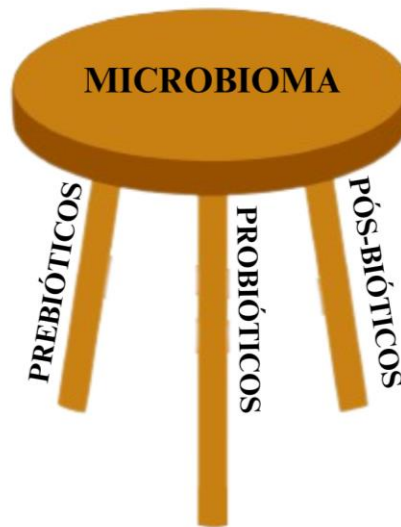
Liu, Wang e Wu (2021), em um artigo de revisão, também reforçaram a ideia de que a microbiota pode ter um impacto significativo na origem da tuberculose e na eficácia do tratamento. Uma investigação destacou que desequilíbrios na microbiota podem ter efeitos adversos na resposta imune contra *M. tuberculosis*, levando à formação de lesões granulomatosas e à redução da eficácia dos medicamentos antituberculose. Além disso, o estudo enfatizou que os probióticos poderiam ser uma terapia avançada para combater o desequilíbrio causado na microbiota pelo uso de antimicrobianos.

## 2.5 MODULAÇÃO DO MICROBIOMA INTESTINAL POR PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS E PÓS-BIÓTICOS

Como mencionado anteriormente, a alteração da microbiota pulmonar pode alterar a microbiota do intestino (e vice-versa) e influenciar na imunidade. Dessa forma, abordagens que buscam modificar esses microbiomas têm o potencial de auxiliar no tratamento de doenças respiratórias, como a tuberculose, no futuro. A alteração da microbiota está relacionada ao processo de desequilíbrio induzido pela infecção ou pelo uso de drogas anti-tuberculose (LI et al., 2022). Assim, o uso de probióticos direcionados à microbiota intestinal e pulmonar podem conferir benefícios à saúde, protegendo o equilíbrio do ecossistema microbiano do trato gastrointestinal e do trato respiratório, e consequentemente, modular o sistema imunológico (LI et al., 2022). Além de uso de probióticos, existem outras maneiras pelas quais o microbioma pode ser modulado, como por exemplo pelo uso de prebióticos, simbióticos ou pós-bióticos (Figura 3) (ŻÓŁKIEWICZ et al., 2020).



Figura 3. Relação entre a microbiota e os moduladores. O uso de probióticos, prebióticos e pós-bióticos têm o potencial de modular o microbioma. Esses, juntamente com a alimentação e a prática de exercícios físicos, permitem que o microbioma permaneça em equilíbrio e saudável.



### 2.5.1 Prebióticos

Os prebióticos incluem compostos como oligossacarídeos do leite humano (HMO), lactulose e derivados de inulina, os quais impactam diretamente o microbioma intestinal, promovendo um aumento na diversidade e atividade de microrganismos simbióticos específicos (ŻÓŁKIEWICZ et al., 2020). O uso de prebióticos promove o aumento da resposta imune, diminuição do pH do cólon, indução local de espécies reativas de oxigênio (EROs), efeitos tróficos nos enterócitos e respostas anti-inflamatórias (CRUZ; RICCI; VIEIRA, 2021). Além disso, derivados do metabolismo dos prebióticos, como os ácidos graxos de cadeia curta (butirato e propionato), aumentam os miRNAs por meio da inibição das histonas desacetilases, impactando na produção de imunoglobulinas dependentes e independentes de células T (CRUZ; RICCI; VIEIRA, 2021).

### 2.5.2 Probióticos

Probióticos são microrganismos vivos utilizados para promover a saúde humana. Esses microrganismos, que incluem bactérias e leveduras, não necessariamente colonizam o órgão alvo, mas chegam vivas ao cólon, local onde interferem na ecologia, fisiologia e no metabolismo intestinal local. *Saccharomyces cerevisiae* (boulardii) é a levedura com potencial probiótico mais utilizada no mercado (TSAI et al., 2019). Por outro lado, algumas bactérias dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus* são também probióticos muito utilizados (ŻÓŁKIEWICZ et al., 2020). As funções dos probióticos variam significativamente dependendo do microrganismo utilizado, apresentando,



entretanto, efeitos controversos na prevenção ou melhoria de doenças ou na imunoterapia combinada (TSAI et al., 2019).

### 2.5.3 Simbióticos

Simbióticos são compostos alimentares ou suplementos dietéticos compostos de probióticos e prebióticos, os quais tem função sinérgica ou complementar (TSAI et al., 2019). Estudos clínicos randomizados controlados envolvendo mais de 10.000 indivíduos indicaram que esses compostos podem ter eficácia na redução da taxa de infecções do trato respiratório (CHAN et al., 2021).

Dentre as funções dos simbióticos, a resistência aumentada do organismo contra patógenos é a melhor caracterizada. O emprego de culturas probióticas exclui microrganismos potencialmente patogênicos que têm o crescimento inibido pela produção de ácidos orgânicos (lactato, propionato, butirato e acetato) e bacteriocinas, reforçando os mecanismos naturais de defesa do organismo. A modulação da microbiota intestinal pelos microrganismos probióticos ocorre, portanto, por meio do mecanismo denominado “exclusão competitiva”. Os probióticos também atuam aumentando os níveis de linfócitos circulantes e citocinas, os quais estimulam a fagocitose. Os prebióticos, por sua vez, estimulam seletivamente as bactérias probióticas, e, conseqüentemente, a liberação de altos níveis de ácido láctico e redução do pH do cólon. Dessa forma, o uso de simbióticos otimiza o sistema imunológico intestinal e favorece o controle da microbiota, diminuindo a incidência de infecções.

### 2.5.4 Pós-bióticos

Pós-bióticos são substâncias de origem bacteriana ou fúngica que conferem efeito benéfico ao hospedeiro, não sendo classificados como probióticos e não apresentando natureza prebiótica exclusivamente. Os pós-bióticos não contém microrganismos vivos, o que minimiza riscos associados à sua ingestão, porém apresentam efeito benéfico à saúde por mecanismos similares aos dos probióticos (ŻÓŁKIEWICZ et al., 2020). Entre os pós-bióticos, incluem-se (ŻÓŁKIEWICZ et al., 2020):

- Sobrenadantes livres de células contendo metabólitos secretados por bactérias e leveduras;
- Exopolissacarídeo;
- Enzimas, principalmente antioxidantes, como glutathione peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD), catalase e NADH-oxidase, que agem no combate às espécies reativas de oxigênio;
- Fragmentos de parede celular, como o ácido lipoteicoico bacteriano (LTA);
- Ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) resultantes da fermentação de polissacarídeos vegetais pela microbiota intestinal;



- Lisados bacterianos obtidos pela degradação química ou mecânica de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas com uso clínico no eixo intestino-pulmão;
- Metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, incluindo vitaminas, derivados de fenólicos e aminoácidos aromáticos.

## 2.6 MODULAÇÃO DA MICROBIOTA E IMUNIDADE

A mudança na abundância relativa das bactérias que compõem a microbiota pode resultar no desenvolvimento de inflamação crônica. Dessa forma, manter o equilíbrio entre os grupos microbianos que a compõem é primordial para o bom funcionamento do sistema imune, visto que muitos componentes derivados de bactérias estão envolvidos na modulação imunológica. A relação entre a microbiota e a imunidade foi evidenciada em estudos com camundongos, os quais demonstraram que os animais livres de germes (Germ Free) ou camundongos tratados com antimicrobianos apresentam respostas prejudicadas a infecções respiratórias, com diminuição dos plasmócitos produtores de IgA. Esse dado corrobora, portanto, com a hipótese de que determinadas bactérias podem auxiliar o sistema imune do hospedeiro (GONÇALVES; BORGES; DE SOUZA, 2022).

Outros estudos demonstraram que a administração oral de diferentes probióticos causou aumento da resistência do hospedeiro à infecção, com diminuição do número de bactérias nos pulmões e aumento da sobrevivência de camundongos infectados com *S. pneumoniae*. Esse fenômeno foi correlacionado com o aumento do número de neutrófilos, linfócitos, macrófagos, atividade fagocítica e níveis específicos de IgG e IgA anti-*S. pneumoniae* nos pulmões (CRUZ; RICCI; VIEIRA, 2021). A suplementação com lactobacilos também mostrou efeito na restauração da microbiota intestinal desregulada e melhorou a função das células dendríticas pulmonares e conseqüentemente a resposta das células T para controlar a tuberculose (LI et al., 2022). Dessa forma, o uso oral ou nasal de *Lactobacillus* e outros probióticos mostrou benefícios na estimulação do sistema imunológico e indução de respostas imunes inatas respiratórias (LI et al., 2022).

Assim, destaca-se que a modulação da microbiota intestinal, principalmente com probióticos, é uma alternativa interessante que apresenta potencial para o tratamento de doenças pulmonares causadas por bactérias. Alguns estudos relataram ainda que as respostas imunes mediadas por probióticos, prebióticos e simbióticos são a principal proteção do hospedeiro contra bactérias pulmonares. Esse efeito se deve a atividade fagocítica mais significativa dos macrófagos pulmonares, redução da carga bacteriana pulmonar e menor inflamação tecidual, associada ao aumento dos níveis de IL-4 e IL-10, aumento da frequência de células Treg, aumento da produção de IgA e IgG e redução dos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  (CRUZ; RICCI; VIEIRA, 2021).

A produção de vários compostos bacterianos pode ter relação com o sistema imune, conforme sumarizado na Tabela 1, ou ter efeitos antimicrobianos diretos, formando uma barreira intestinal e



competindo com patógenos por receptores por meio de alterações na expressão de genes, modulando o ambiente local. O uso de lisados bacterianos em crianças foi associado a uma redução significativa de infecção do trato respiratório em comparação aos controles (MD = -2,33;  $p < 0,00001$ ) (ŻÓŁKIEWICZ et al., 2020). Portanto, as novas tendências na comercialização de produtos alimentares têm-se inclinado a sugerir benefícios para a saúde decorrentes do consumo de metabólitos derivados de microrganismos (YADAV et al., 2022).

Tabela 1 - Relação entre os probióticos e seus efeitos sobre o sistema imune

Metabólito	Bactéria produtora	Efeitos
Butirato (SCFA)	<i>Faecalibacterium, Eubacterium e Roseburia</i>	Induz a diferenciação de células T reguladoras (Tregs) no intestino
Propionato (SCFA)	Bacteroidota, Firmicutes e <i>Lachnospiraceae</i>	Aumenta a formação de Tregs periféricos
Frações de pós-bióticos isoladas da cultura de <i>Bacillus coagulans</i>	<i>Bacillus coagulans</i>	Induzem a produção de citocinas anti-inflamatórias e promovem respostas imunes dependentes de T helper (Th) 2
Sobrenadante de <i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	Induz a maturação e sobrevivência das células dendríticas e, conseqüentemente, aumenta a secreção de IL-10 e inibe a secreção de TNF- $\alpha$ ;
Prebióticos derivados de <i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Aumentam a resposta dos linfócitos Th1 nos linfonodos mesentéricos em comparação aos controles ( $p < 0,05$ )

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão de literatura apresentada neste capítulo, é possível concluir que existe uma profunda relação entre a microbiota intestinal e pulmonar, via eixo intestino-pulmão, e que esta pode estar relacionada a diversas doenças infecciosas, como a tuberculose.

A microbiota modula a imunidade, sendo assim, pode estar relacionada a resposta do hospedeiro ao tratamento e susceptibilidade à bactéria envolvida no processo patogênico. Além disso, diversos estudos indicam alterações na microbiota pulmonar entre indivíduos saudáveis e portadores de tuberculose. Esse fenômeno pode ser resultado de uma situação prévia ou até mesmo do efeito da terapia antimicrobiana usada no tratamento, o que demonstra a necessidade de mais estudos que busquem compreender essa relação de causalidade.

O uso de compostos que modulam a microbiota do indivíduo - simbióticos, probióticos, prebióticos e pós-bióticos - podem configurar como uma alternativa adicional à terapia tradicional, tendo em vista seus variados efeitos sobre o sistema imune. Para isso, pesquisas experimentais que busquem avaliar a eficácia do uso desses compostos em indivíduos infectados pela tuberculose são imprescindíveis.



## REFERÊNCIAS

- ALSAYED, S. S. R.; GUNOSEWOYO, H. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 6, p. 5202, 1 jan. 2023.
- COMBERIATI, P. et al. The Role of Gut and Lung Microbiota in Susceptibility to Tuberculosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 22, p. 12220, 1 jan. 2021.
- COSTA, A. N. et al. Microbioma pulmonar: desafios de um novo paradigma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, n. 5, p. 424–432, 1 out. 2018.
- CRUZ, C. S.; RICCI, M. F.; VIEIRA, A. T. Gut Microbiota Modulation as a Potential Target for the Treatment of Lung Infections. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 724033, 2021.
- ESHETIE, S.; VAN SOOLINGEN, D. The respiratory microbiota: new insights into pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, v. 19, n. 1, 25 jan. 2019.
- GONÇALVES, J. I. B.; BORGES, T. J.; DE SOUZA, A. P. D. Microbiota and the Response to Vaccines Against Respiratory Virus. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 889945, 6 maio 2022.
- HU, Y. et al. The Gut Microbiome Signatures Discriminate Healthy From Pulmonary Tuberculosis Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 9, 3 abr. 2019.
- LIU, Y.; WANG, J.; WU, C. Microbiota and Tuberculosis: A Potential Role of Probiotics, and Postbiotics. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, 7 maio 2021.
- LI, Z. et al. Targeting the Pulmonary Microbiota to Fight against Respiratory Diseases. *Cells*, v. 11, n. 5, p. 916–916, 7 mar. 2022.
- MISHRA, A.; SUROLIA, A. Mycobacterium tuberculosis: Surviving and Indulging in an Unwelcoming Host. *IUBMB Life*, v. 70, n. 9, p. 917–925, 20 ago. 2018.
- MOULE, M.G.; Cirillo, J.D. Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10:65. doi: 10.3389/fcimb.2020.00065.
- NAIDOO, C. C. et al. Anaerobe-enriched gut microbiota predicts pro-inflammatory responses in pulmonary tuberculosis. *EBioMedicine*, v. 67, p. 103374, 1 maio 2021.
- NAMASIVAYAM, S. et al. The Microbiome and Tuberculosis: Early Evidence for Cross Talk. *mBio*, v. 9, n. 5, 18 set. 2018.
- ROJANO, B.; CAMINERO, J. A.; HAYEK, M. Curving Tuberculosis: Current Trends and Future Needs. *Annals of Global Health*, v. 85, n. 1, 2019.
- SALA, C. et al. Multicenter analysis of sputum microbiota in tuberculosis patients. *PLOS ONE*, v. 15, n. 10, p. e0240250, 12 out. 2020.
- SHAH, T. et al. The role of microbiota in respiratory health and diseases, particularly in tuberculosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 143, p. 112108, 1 nov. 2021.
- SUÁREZ, I. et al. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Deutsches Ärzteblatt*, 25 out. 2019.



TSAI, Y.-L. et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of Biomedical Science*, v. 26, n. 1, 4 jan. 2019.

TURNBAUGH, P. J. et al. The Human Microbiome Project. *Nature*, v. 449, n. 7164, p. 804–810, 18 out. 2007.

VÁZQUEZ-PÉREZ, J. A. et al. Alveolar microbiota profile in patients with human pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia. *Microbial Pathogenesis*, v. 139, p. 103851, fev. 2020.

WANG, Z. et al. Characteristic gut microbiota and metabolic changes in patients with pulmonary tuberculosis. *Microbial Biotechnology*, v. 15, n. 1, p. 262–275, 18 fev. 2021.

YADAV, M. K. et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 106, n. 2, p. 505–521, jan. 2022.

ZHANG, M. et al. The Microbiota of Human Lung of Pulmonary Tuberculosis and the Alteration Caused by Anti-tuberculosis Drugs. *Current Microbiology*, v. 79, n. 11, 19 set. 2022.

ŻÓŁKIEWICZ, J. et al. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, v. 12, n. 8, 23 jul. 2020.