REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E INOVAÇÃO DA UNIVEL

# A MICROBIOTA HUMANA E SUA RELAÇÃO COM A ASMA

*THE HUMAN MICROBIOTA AND ITS RELATIONSHIP WITH ASTHMA.*

Kauane Marasca[1]
Silvano Piovan[2]

**Resumo:** A asma é atualmente um problema de saúde pública, que afeta milhares de pessoas em todo o mundo, restringindo sua qualidade de vida. Os meios de tratamento utilizados no momento não visam às causas desta doença mas, sim, à sua sintomatologia, que em geral, inclui os corticoides, e não trazem a possibilidade de um melhor prognóstico. A microbiota humana por sua vez, compõe o organismo de maneira significativa, tanto no trato gastrointestinal, quanto no trato respiratório, fazendo com que haja uma imunomodulação entre as partes envolvidas. Isso significa que o desenvolvimento da asma pode ter relação com a microbiota. Entender essa influência se torna de suma importância para que os futuros tratamentos tenham um novo paradigma de seguimento, tratando não apenas os sintomas, mas também as causas. Buscar novos meios de tratamento não apenas iria controlar a doença, fazendo com que deixe de ser um problema de saúde pública, mas também daria uma nova perspectiva quanto ao prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Asma. Microbiota. Imunomodulação. Probiótico. Prebiótico.

**Abstract:** Asthma is a chronic inflammatory airway disease with increasing global prevalence and significant impact on quality of life. Despite advances in treatment, current therapies are predominantly symptomatic and do not directly address underlying etiopathogenic mechanisms. This study aims to analyze the relationship between the human microbiota and asthma, focusing on immunological and epigenetic mechanisms involved in disease development. The research problem centers on understanding how alterations in gut and lung microbiota contribute to immune dysregulation associated with asthma. A narrative bibliographic review was conducted between September and November 2023 using Google Scholar and SciELO databases, including 72 studies published between 2003 and 2023. The findings indicate that microbial imbalance is associated with a predominance of Th2 immune response and increased airway inflammation. Evidence also suggests that probiotics and prebiotics may promote immunomodulation and represent promising

[1] Acadêmica do Curso de Biomedicina da Univel.

[2] Biólogo, Mestre em Ciências Fisiológicas e Doutor em Ciências Biológicas com ênfase em Biologia Molecular e Genética pela Universidade Estadual de Maringá - UEM. Fez Pós-doutorado em Epigenética e Programação Metabólica no Laboratório de Biologia Celular da Secreção da UEM, coordenando o projeto sobre COVID-19 em modelos de síndrome metabólica programada na infância. Com especialização em Perícia criminal e Genética forense, é professor das disciplinas de Genética, Fisiologia Humana, Histologia e Embriologia no curso de Enfermagem do Centro Universitário Univel em Cascavel-PR. Atua em projetos nas áreas de Biologia Molecular, Genética, Reprodução Humana Assistida e Distúrbios Metabólicos.

complementary therapeutic strategies. It is expected that a better understanding of microbiota–immune interactions will contribute to the development of preventive and therapeutic approaches targeting asthma pathophysiology.

**Keywords:** Asthma. Microbiota. Immunomodulation. Probiotics. Prebiotics.

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a asma ainda é uma doença sem perspectiva de um bom prognóstico. Como a medicação de tratamento é afiliada aos sintomas do paciente, espera-se que a doença apenas fique estagnada, não havendo expectativa de melhora significativa (1).

Sabe-se que hoje milhares de pacientes asmáticos são acometidos pela morbidade da doença em todo o mundo e, apesar dessa doença ser heterogênea, todos os pacientes ainda são tratados com medicamentos sintomáticos generalizados (2). Entender como a microbiota interfere no fenótipo da doença e em como a mesma, irá se modular com o sistema imune, que também interage com o microbioma humano (3), é imprescindível para que futuramente o prognóstico da doença possa ganhar uma nova perspectiva e que o olhar clínico tenha um novo paradigma a se seguir.

Diante disso, essa revisão objetiva discorrer sobre a relação entre a asma e o sistema imunológico, bem sobre a forma como a microbiota que compõe esse organismo interage com esse sistema e modula a doença, podendo fazer com que o entendimento acerca desta doença possa se expandir.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura. Foi realizada entre os meses de setembro a novembro de 2023 uma pesquisa por estudos acerca dos descritores: asma, microbiota, imunomodulação, probiótico e prebiótico; nas bases eletrônicas: *Google Acadêmico e Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).

Foram utilizados artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados em sua maioria, nos últimos vinte anos (2003-2023). Ao total, 72 trabalhos foram lidos e analisados na íntegra, com o objetivo de realizar uma revisão acerca do tema proposto.

## 3 DESENVOLVIMENTO ASMA

A asma é uma doença crônica, de caráter inflamatório e com quadros clínicos que variam (4-6), assim como seu perfil molecular. Essa inflamação ocorre na mucosa das vias aéreas pulmonares constituintes do sistema respiratório (7), constringindo os alvéolos pulmonares e desencadeando uma resposta hiper-reativa, que consequentemente causa sibilância. Tais episódios acontecem em sua maioria após exposição a fatores desencadeadores de reação, como exercício físico, poeira, fumaça de cigarro, mudanças bruscas de temperatura (8), pólen e até mesmo como possível consequência de episódios ansiosos do paciente (9).

Estima-se que cerca de 235 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas pela asma, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), e a doença se tornou um problema de saúde pública pelo aumento de sua prevalência (10). Não obstante, há uma projeção de 400 milhões de pessoas acometidas até 2025 (11).

Geralmente, a asma é diagnosticada na infância pelo seu histórico de três ou mais episódios de sibilância durante o ano, aperto no peito, tosse, respiração entrecortada e rápida (12), fadiga e até rinite e eczema acompanhando os sintomas como doenças secundárias (9). Seu diagnóstico pode causar morbidade significativa, não só na vida infantil, na qual os esforços físicos precisam ser limitados e o uso de broncodilatadores aerossóis pode vir a ser constante, mas como também na vida de mulheres gestantes, por exemplo (13). Estudos demonstram que a asma durante a gravidez pode aumentar as chances de complicações materno-fetais (14) e que cerca de 4% das gestações são complicadas pela asma (15). Alguns dados também apontam que quanto mais grave a asma, maior a probabilidade de agravamento durante a gestação (16).

Diante desses fatos, é necessário levar em consideração a seriedade da doença (mesmo que seu grau de gravidade e frequência sejam variados) e seu aumento nos últimos anos, pois estima-se que aproximadamente 250.000 mortes são causadas em decorrência da asma, que poderiam ter sido prevenidas, em nível mundial anualmente (6). No Brasil, a asma é uma doença de alta prevalência, que impacta crianças e adolescentes brasileiros, reforçando seu caráter como problema de saúde pública (17). De acordo com um estudo recente, seguindo o Manual do ISAAC *(International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) como padrão metodológico, foi observada uma prevalência de 15,7% em crianças de de 06 à 07 anos, como possíveis asmáticas em Curitiba – Paraná e de 11,6% em adolescentes entre 13 e 14 anos (18). No período de 2016 a 2020, o número de internações em favor da doença no Brasil, foi de 403.135, tendo em sua maioria pacientes de até 09 anos de idade, mas principalmente de 01 à 04 anos (19). Dados como esses, exemplificam o aumento de casos nas novas gerações. Uma hipótese provável para justificar esse aumento, é a Teoria da Higiene (20).

## 3.1 TEORIA DA HIGIENE

Em 1989, esta teoria foi formulada pelo médico inglês Dr. David Strachan, por meio de seu artigo publicado (21), no qual observava a relação entre a rinite alérgica e o número de pessoas constituintes da família do paciente.

A partir disso, ele sugeriu:

> Essas observações (...) poderiam ser explicadas se as doenças alérgicas fossem prevenidas por infecções no começo da infância, transmitidas pelo contato não higiênico com irmãos mais velhos, ou adquiridas no período pré-natal (...) No decorrer do último século, a diminuição do tamanho da família, a melhoria das instalações domésticas e padrões mais elevados de limpeza pessoal reduziram as possibilidades de infecção cruzada nas famílias modernas. Isto pode ter resultado numa expressão clínica mais disseminada da doença atópica (21).

A partir da década de 90, a teoria da higiene se expandiu e passou a incluir exposição reduzida a microrganismos, aos animais domésticos, ao uso de vacinas e a prescrição desinibida de antibióticos, ao tipo de colonização intestinal da criança e a poluição como meios para o desenvolvimento de doenças alérgicas (21). Essa expansão fazia parte da Teoria Imunológica (22) que tentava contribuir com a Teoria da Higiene.

A Teoria da Higiene pode ser explicada através da ação dos subgrupos de linfócitos T helper (Th). Esses subgrupos podem se diferenciar em Th1 ou Th2, dependendo das citocinas produzidas pelo sistema imune inato (23). Os linfócitos Th1 são responsáveis pela resposta a ameaças virais ou bacterianas, produzindo citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-12 e IFNγ). Estão envolvidos na imunidade celular e autoimunidade (23,24). Essas citocinas também ficam aumentadas nos fenômenos alérgicos (25).

Já os linfócitos Th2 são responsáveis pela resposta a ameaças parasitárias, produzindo citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) e compõem a imunidade humoral, estando implicados nas alergias (23,24). Essas células vão interferir na mudança de classe para IgE (26) das imunoglobulinas, tendo um papel importante no desenvolvimento de alergia, na atividade eosinofílica e na produção de muco no trato respiratório e gastrointestinal (27). Entende-se então que há um desequilíbrio na resposta Th2 por não haver estímulo de resposta Th1 ocasionadas pelas infecções, gerando então uma resposta alérgica no indivíduo (28).

O que irá modular esses processos são as células T reguladoras (Treg). Elas são responsáveis por minimizar os efeitos da inflamação causada por determinado patógeno (24) por meio da redução da resposta imune no hospedeiro (23), que necessita de estimulação precoce por agentes infecciosos (28). Entretanto, em pacientes alérgicos, às células Treg não conseguem fazer de forma eficaz a modulação necessária, causando pelo desbalanceamento entre as células Th1, Th2 e Treg (29).

Para que haja uma resposta efetiva dos linfócitos Th2 contra antígenos, é necessário um controle duplo negativo: o das citocinas Th1 (IFNγ e IL-12) e o das citocinas imunossupressoras (IL-1 e TGFβ). Porém, esse conjunto de citocinas só existe quando há uma estimulação crônica e reincidente do sistema imune (30). Sendo assim, a hiperreatividade Th2 pode ser uma consequência da deficiência de resposta Th1, da ineficiência de modulação Treg ou de ambas (27).

A asma, por sua vez, é uma doença pulmonar caracterizada por sua resposta imune na via Th2. Diante disso, o ponto de partida passível desta teoria vem dos estímulos e exposição da primeira infância e a epigenética.

## 3.2 EPIGENÉTICA

A epigenética estuda as mudanças hereditárias na funcionalidade dos genes que não alteram o código genético, ou seja, não interferem na sequência de bases nucleotídicas na molécula de DNA (31). Seus padrões incluem uma série de mudanças moleculares (32,33) que são sensíveis ao ambiente (34), podendo causar mudanças fenotípicas, como a modificação no padrão de metilação do DNA e mudanças na conformação da cromatina, por exemplo (35). Tais modificações atuam na acessibilidade da cromatina para regulação da transcrição gênica.

Além desses dois principais mecanismos, existem também os RNAs não codificadores, ou silenciadores, que se interpõem na transcrição dos genes (36). Sendo assim, o fenótipo humano não é resultado apenas do genótipo, mas também do epigenótipo, que auxilia no controle da expressão gênica (37,38). Entretanto, se contrapondo ao genoma que se mostra idêntico nos diferentes tipos celulares, o epigenoma se mostra dinâmico, variando de uma célula a outra, já que corresponde a parte química do DNA, organizando e auxiliando na manutenção de expressão dos genes (35).

Essa dinâmica do epigenoma está suscetível a fatores ambientais desde a gestação, bem como no período neonatal, puberdade e fase adulta (39). Acredita-se também, que erros relacionados à epigenética poderiam ser os principais causadores de doenças humanas. (37). Influências externas como já supra citadas, bem como alimentação, meio de vivência, tipo de parto, amamentação adequada, escolarização, seja ela tardia ou precoce, exposição bacteriana e uso de antibióticos por exemplo, não definem só as características epigenéticas de uma pessoa (40), mas auxiliam de forma ativa a definir sua microbiota (41).

## 3.3 MICROBIOTA

A microbiota humana, é definida como uma grande variedade de bactérias que habitam o corpo humano de forma simbiótica. Isto significa que sua relação com o homem é mútua, fazendo com que os órgãos linfóides ligados à mucosa sejam estimulados ao que diz respeito a resposta imune e impedindo a colonização de microrganismo potencialmente patogênicos no trato gastrointestinal (42) e respiratório. A microbiota é composta por aproximadamente mil espécies divergentes, resultando em mais de um trilhão de bactérias habitantes no corpo humano, que residem principalmente no intestino (43).

Até meados de 2008, acreditava-se que o ambiente intrauterino era estéril (44). Mas atualmente, já existem evidências de que a composição intestinal materna influencia significativamente a imunidade neonatal. Além disso, essa influência pode ser facilitada pelo microbioma placentário também. No geral, o microbioma começa a se estabelecer no nascimento. Por isso, a via de parto é determinante para definir suas primeiras colonizações bacterianas. Recém-nascidos de parto vaginal são colonizados em sua maioria, por bactérias comensais (45). Já os recém-nascidos de parto cesariano, são colonizados por bactérias patogênicas (43), já que sua primeira exposição não será pela vagina onde existe uma microbiota de primeira passagem já estabelecida (46). Mas se dará pela microbiota tecidual da mãe, que pode ser facilmente mutável pelo ambiente e recebe influências do mesmo (43).

Como já supracitado, a amamentação age sobre a criança, modulando sua epigenética e contribuindo com o microbioma, formando funções protetoras por meio de moléculas bioativas presentes no leite materno (47). Estas moléculas são formadas por oligossacarídeos, que favorecem o crescimento de determinados microrganismos (48), como as Bifidobactérias e também são resistentes à digestão gastrointestinal do lactente, servindo como probiótico e constituindo o ecossistema saudável, além de inibirem ligações de microrganismos e toxinas patogênicas às células epiteliais (49). Constituinte deste leite, também há lisozimas, lactoferrina e peptídeos, que inibem o crescimento de patógenos (48).

Além disso, o contato do bebê com a microbiota da superfície da mama da lactante beneficia essa constituição populacional microbiana (48). Posterior ao aleitamento, a criança terá exposição ao ambiente, relações interpessoais e a introdução de uma dieta sólida, que culminarão também na formação da microbiota individual, que vai se estabelecer por volta dos três anos de idade (50). Entretanto, o uso precoce e recorrente de antibióticos, pode favorecer para uma disbiose, onde há uma baixa nas bactérias comensais e um aumento nas bactérias potenciais patogênicas (51), que pode, a longo prazo, trazer consequências clínicas prejudiciais ao indivíduo (40) e até um risco para o aumento de doenças (52), já que esta microbiota em eubiose ajuda na maturação de barreiras epiteliais e células linfóides, fazendo com que o organismo mantenha suas respostas imunes funcionais.

Aproximadamente 70% da microbiota humana se encontra no trato gastrointestinal (53). O intestino é constituído de um tecido epitelial que vem desde cavidade oral até o ânus (54). Essa mucosa no intestino tem associação com o tecido linfóide (GALT) (55). Essa junção de sistema imunológico com o tecido epitelial intestinal faz com que existam células especializadas na superfície dos enterócitos, mantendo a barreira fisiológica intacta contra antígenos, captando e controlando substratos. Esta barreira, por sua vez, é constituída de tecido epitelial revestido de mucosa que contém glicoproteínas de mucinas e peptídeos de reparo, que são antibacterianos. Além de conter altas concentrações IgA secretora (56).

Já o trato respiratório inferior era dito como estéril até o início do século XXI, assim como o meio intra uterino (44). Atualmente, sabe-se que os pulmões são habitats naturais de microrganismos, com destaque para as bactérias comensais (7,57), que ganham uma relevância cada vez mais significativa aos olhos da ciência e trazem um novo paradigma sobre o tratamento de doenças crônicas pulmonares. Um estudo realizado com camundongos *germ-free* demonstrou que as bactérias indígenas desempenham um papel importante e direto no metabolismo epitelial, em sua proliferação, função de barreira e *turnover* (58).

Já foram observados em pacientes saudáveis e em maiores quantidades os gêneros Streptococcus, Prevotella, Fusobacteria e Veillonella (59,60). Esse microbioma, mesmo que se difira em quantidade e gêneros presentes, parecem auxiliar no combate de patologias que afetam o trato pulmonar, realizando também, uma imunomodulação com a microbiota do trato gastrointestinal (57). Todavia, em pacientes asmáticos essa população pode divergir, com uma prevalência de Proteobacteria (61,62).

Essa divergência, observada também em outras doenças pulmonares, ocorre por uma relação entre a formação da microbiota pulmonar e o uso prolongado dos macrolídeos – grupo de antibióticos utilizados como imunomoduladores como tratamento. Entretanto, a homeostasia pode ser alcançada novamente. Uma forma eficaz de devolver o equilíbrio ao microbioma é pela nutrição rica em prebióticos – alimentos não digeríveis que estimulam a microbiota (63).

Os prebióticos são fermentados no intestino e produzem Ácidos Graxos de Cadeia Curta, como propionato, butirato e acetato. Esses AGCC contribuem para formar energia para a célula, favorecendo uma redução de células patogênicas pela diminuição do pH ótimo de crescimento. Eles são encontrados em alimentos como: chicória, alho, aspargo, cebola, tomate, trigo, alcachofra, centeio, cevada e banana (64).

Um estudo com o uso do suplemento Bimunogalactooligossacarídeo (B-GOS), mostrou que não só os probióticos auxiliam na homeostase do organismo, mas também conseguiu demonstrar que os galactooligossacarídeos (GOS) por meio da microbiota intestinal modularam uma resposta do sistema imune atenuando a gravidade da asma por meio da diminuição da TNF-α e consequentemente aumentando a osmolaridade das vias aéreas. Esse tipo de alimento não só restaura e mantém as bactérias comensais, como também podem induzir a um prognóstico melhor da asma (65).

Um estudo recente demonstrou que a administração da cepa bacteriana L. lactis expressando a proteína imunomoduladora Hsp65 (LLHsp65), em camundongos com inflamação alérgica induzida por ovalbumina foi capaz de controlar o padrão de citocinas Th2 e Th1, aumentar o número de células T reguladoras, diminuir neutrófilos e basófilos, além de reduzir os anticorpos IgE e IgG1 OVA-específicos (66).

Em conjunto com os prebióticos, estão os probióticos, que segundo a Organização Mundial da Saúde são definidos como microrganismos vivos, que consumidos e adequada quantidade confere benefícios ao hospedeiro. Os prebióticos modificam a microbiota, a deixando mais rica. Também auxiliam no fortalecimento de barreira, induzem citocinas anti-inflamatórias, ativam de células B e T reguladoras, modulam de APCs e células endoteliais. Ademais, atuam no direcionamento de uma resposta do tipo Th1, que pode inibir o desenvolvimento de uma resposta alérgica Th2 (67).

Os probióticos mais utilizados atualmente são os Lactobacillus e Bifidobacterium, podendo ser encontrados em leite fermentado, alguns tipos de queijo e iogurte por exemplo. Seus efeitos mediante o sistema imunológico podem ser explicados por um conceito chamado de “imunidade comum das mucosas”, em que as respostas induzidas pelo GALT são expandidas até mucosas mais distantes, como as do sistema respiratório (62).

Por isso, as bactérias acido-láticas, por serem de fácil cultivo e manipulação gênica, vêm sendo utilizadas como condutoras de moléculas terapêuticas nas superfícies de mucosa, permitindo o aumento na potência e especificidade da ação de fármacos e uma diminuição nos efeitos colaterais, quando comparado a outras rotas sistêmicas de administração (68).

Essa “vacina de mucosa” foi publicada pela primeira vez em 1993 por Well e colaboradores num estudo sobre imunização com L. lactis expressando o fragmento C da toxina do tétano em função de proteger os camundongos teste (68). A partir disso, vários estudos começaram a ser desenvolvidos e a imunoterapia de mucosa começou a se tornar cada vez uma opção de tratamento para o futuro.

Atualmente, os medicamentos usados para tratamento da asma são para tratar os sintomas, que se aplicam aos anti-histamínicos, descongestionantes, bronco-dilatadores e glucocorticóides. Todavia, eles não ajudam com a progressão da doença. Além de causar efeitos colaterais, como sedação, inchaço facial, fraqueza muscular e imunossupressão (69).

Entender que a asma progride e como ela se desenvolve, bem como entender o grau de complexidade do envolvimento da microbiota com essa doença, faz com que no futuro esse problema de saúde pública possa ser tratado de forma a retardar seus processos inflamatórios ao passo que não comprometam tanto a qualidade de vida do portador. Sendo assim, estudos estão cada vez mais se desenvolvendo para oferecer um tratamento mais efetivo, que controle integralmente a resposta alérgica, como é o caso das terapias imunomoduladoras (70).

Esse perfil de tratamento, deve conseguir reprogramar o sistema imunológico. As ameaças insignificantes que geralmente desencadeiam uma resposta alérgica exacerbada nos pacientes com asma devem ser subestimadas, mas sem comprometer a capacidade do sistema imunológico de combater verdadeiros patógenos (71). Tudo isso envolve uma resposta do tipo Th1, que induz a produção de IFN-γ e anticorpos IgG2a, reduzindo o estímulo de inflamação pulmonar Th2 e consequentemente os sintomas associados ao quadro alérgico (72).

Porém, apesar de muitas pesquisas já terem comprovado a eficiência da terapia imunomoduladora alérgeno-específica, ainda é uma via de tratamento muito onerosa e demorada, demandando de altas doses de alérgeno e pelo menos três anos de tratamento para obtenção de resultados significativos, além do risco de reação anafilática (71,72).

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De forma geral, a asma é considerada uma doença globalmente prevalente e em constante aumento, a qual ainda apresenta desafios consideráveis em termos de prognóstico e tratamento. A abordagem convencional baseada em medicamentos sintomáticos tem proporcionado uma estagnação na melhoria significativa da condição dos pacientes asmáticos. No entanto, uma mudança de paradigma parece emergir à medida que a pesquisa avança, destacando a complexa interação entre a microbiota, o sistema imunológico e a expressão genética na fisiopatologia da asma.

A compreensão mais profunda da resposta imunológica revela um desequilíbrio que vem contribuindo para a resposta alérgica característica da asma. Além disso, a influência de fatores ambientais, desde o período gestacional até a fase adulta, destaca a importância da epigenética na predisposição e desenvolvimento da doença.

A investigação da microbiota, tanto no trato gastrointestinal quanto no respiratório, adiciona uma camada crucial ao entendimento da asma. Contrariando concepções antigas, os pulmões não são mais vistos como estéreis, e a presença de microrganismos, especialmente bactérias comensais, desempenha um papel fundamental na homeostase e na função protetora do sistema respiratório. Isso sugere a possibilidade de novas estratégias terapêuticas que visem modular a microbiota para melhorar o prognóstico da asma.

Portanto, ao considerar a interconexão entre microbiota, sistema imunológico e fatores epigenéticos, a esperança surge para uma perspectiva mais otimista no prognóstico da asma. À medida que avançamos, a pesquisa contínua nessa área promete não apenas expandir nosso entendimento sobre a fisiopatologia da doença, mas também abrir novas possibilidades terapêuticas que possam proporcionar melhorias substanciais na qualidade de vida dos pacientes asmáticos.

REFERÊNCIAS

1. AGUIAR, Mauro M. de et al. **Asma na gravidez: atualização no manejo.** Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 1, n. 3, p. 138-142, 2013.

2. CAMPOS, Hisbello S. **Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteroide.** Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária, v. 15, n. 1, p. 47-60, 2007.

3. CHONG-NETO, Herberto J. et al. **A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico.** Brazilian Journal of Allergy and Immunology, v. 3, n. 4, p. 406, 2019.

4. KALINER, Michael; LEMANSKE, Robert. **Rhinitis and asthma.** JAMA, v. 268, n. 20, p. 2807-2829, 1992.

5. BOUSQUET, J. et al. **Asthma: a disease remodeling the airways.** Allergy, v. 47, n. 1, p. 3-11, 1992.

6. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA et al. **III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma.** J Pneumol, v. 28, supl. 1, p. S4-28, 2002.

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

8. PATTEMORE, Philip K. et al. **The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms.** American Review of Respiratory Disease, v. 142, n. 3, p. 549-554, 1990.

9. KUIKKA, L. et al. **Bronchial asthma after early childhood wheezing: a follow-up until 4.5–6 years of age.** Acta Paediatrica, v. 83, n. 7, p. 744-748, 1994.

10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Don't pollute my future! The impact of the environment on children's health.** Genebra: WHO, 2017.

11. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** 2017.

12. HOGAN, Angela Duff; BERNSTEIN, Jonathan A. **GINA updated 2019: landmark changes recommended for asthma management.** Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 124, n. 4, p. 311-313, 2020.

13. SCHATZ, M. **Asthma and pregnancy: background, recommendations, and issues.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 103, n. 2, p. S329, 1999.

14. SCHATZ, Michael; DOMBROWSKI, Mitchell P. **Asthma in pregnancy.** New England Journal of Medicine, v. 360, n. 18, p. 1862-1869, 2009.

15. NATIONAL ASTHMA EDUCATION PROGRAM. **Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy.** 1993.

16. GLUCK, J. C.; GLUCK, P. **The effects of pregnancy on asthma: a prospective study.** Annals of Allergy, v. 37, n. 3, p. 164-168, 1976.

17. SOLÉ, Dirceu et al. **A asma na criança e no adolescente brasileiro: contribuição do ISAAC.** Revista Paulista de Pediatria, v. 32, p. 114-125, 2014.

18. ASHER, M. I. et al. **International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods.** European Respiratory Journal, v. 8, n. 3, p. 483-491, 1995.

19. MARQUES, Consuelo Penha Castro et al. **Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020.** Research, Society and Development, v. 11, n. 8, 2022.

20. OKADA, Hea et al. **The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update.** Clinical & Experimental Immunology, v. 160, n. 1, p. 1-9, 2010.

21. STRACHAN, David P. **Hay fever, hygiene, and household size.** BMJ, v. 299, n. 6710, p. 1259, 1989.

22. HOLT, Patrick G. **A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood.** The Lancet, v. 344, n. 8920, p. 456-458, 1994.

23. PATKI, Anil. **Eat dirt and avoid atopy: The hygiene hypothesis revisited.** Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, v. 73, p. 2, 2007.

24. SIRONI, Manuela; CLERICI, Mario. **The hygiene hypothesis: an evolutionary perspective.** Microbes and Infection, v. 12, n. 6, p. 421-427, 2010.

25. HADLEY, Elizabeth A. et al. **Effect of Mycobacterium vaccae on cytokine responses in children with atopic dermatitis.** Clinical & Experimental Immunology, v. 140, n. 1, p. 101-108, 2005.

26. SCHAUB, Bianca; LAUENER, Roger; VON MUTIUS, Erika. **The many faces of the hygiene hypothesis.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 117, n. 5, p. 969-977, 2006.

27. GARN, Holger; RENZ, Harald. **Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis.** Immunobiology, v. 212, n. 6, p. 441-452, 2007.

28. GALE, Edwin. **A missing link in the hygiene hypothesis?** Diabetologia, v. 45, p. 588-594, 2002.

29. BLOOMFIELD, Sally F. et al. **Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene.** Clinical & Experimental Allergy, v. 36, n. 4, p. 402-425, 2006.

30. ROMAGNANI, Sergio. **The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both?** Immunology, v. 112, n. 3, p. 352-363, 2004.

31. EGGER, Gerda et al. **Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy.** Nature, v. 429, n. 6990, p. 457-463, 2004.

32. RICHARDS, Eric J. **Inherited epigenetic variation—revisiting soft inheritance.** Nature Reviews Genetics, v. 7, n. 5, p. 395-401, 2006.

33. TALBERT, Paul B.; HENIKOFF, Steven. **Spreading of silent chromatin: inaction at a distance.** Nature Reviews Genetics, v. 7, n. 10, p. 793-803, 2006.

34. PRAY, Leslie A. **Epigenetics: Genome, meet your environment.** The Scientist, v. 18, n. 13, p. 14-20, 2004.

35. D'ALESSIO, Ana C.; SZYF, Moshe. **Epigenetic tete-a-tete: the bilateral relationship between chromatin modifications and DNA methylation.** Biochemistry and Cell Biology, v. 84, n. 4, p. 463-466, 2006.

36. TANG, Wan-yee; HO, Shuk-mei. **Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease.** Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, v. 8, p. 173-182, 2007.

37. JIANG, Yong-hui; BRESSLER, Jan; BEAUDET, Arthur L. **Epigenetics and human disease.** Annual Review of Genomics and Human Genetics, v. 5, p. 479-510, 2004.

38. JIRTLE, Randy L.; WEIDMAN, Jennifer R. **Imprinted and more equal.** American Scientist, v. 95, p. 143-149, 2007.

39. ISSA, Jean-Pierre. **The epigenetics of colorectal cancer.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 910, n. 1, p. 140-155, 2000.

40. FASANO, Alessio. **Outro motivo para incentivar aleitamento materno exclusivo: resiliência do microbioma.** Jornal de Pediatria, v. 94, p. 224-225, 2018.

41. CAMPOS, Hisbello S. **Papel do microbioma na resposta imune e na asma.** Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 2, n. 2, p. 238-246, 2018.

42. SANTOS, Lauana Aparecida. **A microbiota intestinal e sua relação com o sistema imunológico.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 16, n. 2, 2018.

43. FERNANDES, Tadeu Fernando. **Impactos da microbiota intestinal na saúde do lactente e da criança em curto e longo prazo.** International Journal of Nutrology, v. 10, n. 1, p. 335-342, 2017.

44. TALARO, Kathleen P. **Microbe-Human Interactions.** In: Foundations in Microbiology. Dubuque: McGraw-Hill Higher Education, p. 384-387, 2008.

45. NYANGAHU, D. D.; JASPAN, H. B. **Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity.** Clinical & Experimental Immunology, v. 198, n. 1, p. 47-56, 2019.

46. ROBERTSON, Ruairi C. et al. **The human microbiome and child growth – first 1000 days and beyond.** Trends in Microbiology, v. 27, n. 2, p. 131-147, 2019.

47. FRESE, Steven A. et al. **Diet shapes the gut microbiome of pigs during nursing and weaning.** Microbiome, v. 3, n. 1, p. 1-10, 2015.

48. SIMPSON, Melanie Rae et al. **Breastfeeding-associated microbiota in human milk following supplementation with Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus acidophilus La-5, and Bifidobacterium animalis ssp. lactis Bb-12.** Journal of Dairy Science, v. 101, n. 2, p. 889-899, 2018.

49. YAMADA, Chihaya et al. **Molecular insight into evolution of symbiosis between breast-fed infants and Bifidobacterium longum.** Cell Chemical Biology, v. 24, n. 4, p. 515-524, 2017.

50. PALMER, Chana et al. **Development of the human infant intestinal microbiota.** PLoS Biology, v. 5, n. 7, e177, 2007.

51. ZHUANG, Lu et al. **Intestinal microbiota in early life and its implications on childhood health.** Genomics, Proteomics & Bioinformatics, v. 17, n. 1, p. 13-25, 2019.

52. MALDANER, Tainara Piontkoski; SANTOS, Bruna Letícia dos; WEINERT, Luciana Vieira Castilho. **Saúde, sustentabilidade e infância: reflexões sobre uma perspectiva ambiental.** Devers@ Revisão Eletrônica Interdisciplinar, v. 10, n. 2, p. 60-68, 2017.

53. SALONEN, Anne; DE VOS, Willem M. **Impact of diet on human intestinal microbiota and health.** Annual Review of Food Science and Technology, v. 5, p. 239-262, 2014.

54. ARAÚJO, D. G. S. et al. **Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio.** Temas em Saúde, v. 19, n. 4, p. 10-11, 2019.

55. SHI, Na et al. **Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system.** Military Medical Research, v. 4, p. 1-7, 2017.

56. ALARCÓN, Pedro; GONZÁLEZ, Margarita; CASTRO, Érica. **Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune.** Revista Médica de Chile, v. 144, n. 7, p. 910-916, 2016.

57. COSTA, André Nathan et al. **Microbioma pulmonar: desafios de um novo paradigma.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 44, p. 424-432, 2018.

58. NEISH, Andrew S. **Mucosal immunity and the microbiome.** Annals of the American Thoracic Society, v. 11, supl. 1, p. S28-S32, 2014.

59. VENKATARAMAN, Arvind et al. **Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome.** MBio, v. 6, n. 1, 2015.

60. DICKSON, Robert P.; ERB-DOWNWARD, John R.; HUFFNAGLE, Gary B. **Homeostasis and its disruption in the lung microbiome.** American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology, v. 309, n. 10, p. L1047-L1055, 2015.

61. HILTY, Markus et al. **Disordered microbial communities in asthmatic airways.** PLoS One, v. 5, n. 1, e8578, 2010.

62. HUANG, Yvonne J. et al. **Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 127, n. 2, p. 372-381, 2011.

63. VANDEPUTTE, Doris et al. **Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota.** Gut, v. 66, n. 11, p. 1968-1974, 2017.

64. NÓBREGA, F. J. (ed.). **O que você quer saber sobre Nutrição: perguntas e respostas comentadas.** Barueri: Manole, 2008. p. 87-96.

65. WILLIAMS, Neil C. et al. **A prebiotic galactooligosaccharide mixture reduces severity of hyperpnoea-induced bronchoconstriction and markers of airway inflammation.** British Journal of Nutrition, v. 116, n. 5, p. 798-804, 2016.

66. LACERDA, Luna Barrôco de. **Avaliação da atividade imunoterapêutica do probiótico LLHsp65 na asma experimental.** 2017. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, 2017.

67. PENG, Yi et al. **The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: a systematic review.** American Journal of Rhinology & Allergy, v. 29, n. 4, p. 292-298, 2015.

68. BERMÚDEZ-HUMARÁN, Luis G. et al. **Lactococci and lactobacilli as mucosal delivery vectors for therapeutic proteins and DNA vaccines.** Microbial Cell Factories, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2011.

69. CHEN, Y.-F. et al. **The impact of different inhaled corticosteroids, bronchodilators and azithromycin on lung microbiota in the murine model of emphysema.** American Thoracic Society, 2019.

70. CAMINATI, Marco et al. **What lies beyond Asthma Control Test: suggestions for clinical practice.** Journal of Asthma, v. 53, n. 6, p. 559-562, 2016.

71. CASALE, Thomas B.; STOKES, Jeffrey R. **Immunotherapy: what lies beyond.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 133, n. 3, p. 612-619, 2014.

72. SALEM, Aliasger K. **A promising CpG adjuvant-loaded nanoparticle-based vaccine for treatment of dust mite allergies.** Immunotherapy, v. 6, n. 11, p. 1161-1163, 2014.