

**FF**  
FACULDADE DE  
FARMÁCIA



**UFG**  
UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE GOIÁS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**

ALEXANDRE MARTINS DE OLIVEIRA  
MARCOS RAFAEL DE OLIVEIRA ALVES

**MODULAÇÃO DA IMUNIDADE PELA MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO  
DESCRITIVA SOBRE O USO DE PROBIÓTICOS COMO IMUNORREGULADORES**

GOIÂNIA/GO

2024

Rua 240, esquina com 5ª Avenida,  
s/nº - Setor Leste Universitário  
CEP 74605-170 - Goiânia - Goiás - Brasil.

Fone: (62) 3209-6044  
Site: <http://farmacia.ufg.br>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

### 1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Marcos Rafael de Oliveira Alves e Alexandre Martins de Oliveira

Título do trabalho: MODULAÇÃO DA IMUNIDADE PELA MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO DESCRITIVA SOBRE O USO DE PROBIÓTICOS COMO IMUNORREGULADORES

### 2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [ x ] SIM [ ] NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

#### Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 22/01/2024, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcos Rafael De Oliveira Alves, Discente**, em 23/01/2024, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Martins De Oliveira, Discente**, em 25/01/2024, às 06:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4307370** e o código CRC **8B07960C**.



ALEXANDRE MARTINS DE OLIVEIRA

MARCOS RAFAEL DE OLIVEIRA ALVES

**MODULAÇÃO DA IMUNIDADE PELA MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO  
DESCRITIVA SOBRE O USO DE PROBIÓTICOS COMO IMUNORREGULADORES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

GOIÂNIA/GO

2024

Rua 240, esquina com 5ª Avenida,  
s/nº - Setor Leste Universitário  
CEP 74605-170 - Goiânia - Goiás - Brasil.

Fone: (62) 3209-6044  
Site: <http://farmacia.ufg.br>

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Oliveira, Alexandre Martins de  
MODULAÇÃO DA IMUNIDADE PELA MICROBIOTA INTESTINAL:  
UMA REVISÃO DESCRITIVA SOBRE O USO DE PROBIÓTICOS  
COMO IMUNORREGULADORES [manuscrito] / Alexandre Martins  
de Oliveira, Marcos Rafael de Oliveira Alves. - 2024.  
XXXV, 35 f.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade  
Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia,  
2024.

1. MALT. 2. GALT. 3. microbiota intestinal. 4. imunidade da  
mucosa. 5. probióticos e doenças. I. Alves, Marcos Rafael de Oliveira .  
II. Silva, Luís Antônio Dantas, orient. III. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e dois dias do mês de janeiro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “MODULAÇÃO DA IMUNIDADE PELA MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO DESCRITIVA SOBRE O USO DE PROBIÓTICOS COMO IMUNORREGULADORES”, de autoria de Marcos Rafael de Oliveira Alves e Alexandre Martins de Oliveira, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva - orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Profa. Dra. Keila Correia de Alcântara - FF/UFG e Dra. Aline Gomes de Moura e Silva - UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição dos estudantes. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,0, tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 22/01/2024, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Keila Correia De Alcantara, Professor do Magistério Superior**, em 22/01/2024, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Gomes de Moura e Silva, Usuário Externo**, em 23/01/2024, às 19:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4307368** e o código CRC **28DA238D**.

Referência: Processo nº 23070.001172/2024-58

SEI nº 4307368

## RESUMO

O presente trabalho buscou entender como o uso de probióticos pode contribuir para a saúde humana. Realizou-se uma revisão descritiva com os termos *MALT*, *GALT*, intestino e fisiologia, imunidade da mucosa, microbiota intestinal, interações microbiota-hospedeiro, células M, células imunológicas intestinais, probióticos, probióticos e doenças. Os principais achados indicaram que os probióticos podem contribuir para a saúde humana através da imunorregulação, ao estimular a produção de IgA's e modular a inflamação via ativação dos TLR. Tais micro-organismos também auxiliam o organismo humano pela capacidade de produção e secreção de substâncias com propriedades antimicrobianas, como é o caso da cepa 925A de *Lactobacillus brevis*. Além de apresentar capacidade de inibição competitiva de um amplo espectro bacteriano, incluindo *E. coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* e *Rotavirus*, como é o caso das cepas de *Lactobacilli* e *Bifidobacteria*. Concluiu-se que os probióticos podem alterar positivamente a dinâmica da saúde humana pela imunorregulação, produção de substâncias antimicrobianas e pela exclusão competitiva de patógenos. Tais entendimentos são ferramentas fundamentais para o desenvolvimento de novas abordagens e produtos que explorem o uso de probióticos na modulação do sistema imunológico, tratamento de doenças e até na otimização da eficácia das vacinas, sendo que, mais pesquisas são necessárias para otimizar seu uso na prática clínica.

**Palavras-chave:** *MALT*, *GALT*, intestino e fisiologia, imunidade da mucosa, microbiota intestinal, interações microbiota-hospedeiro, células M, células imunológicas intestinais, probióticos, probióticos e doenças.

## ABSTRACT

This study sought to understand how the use of probiotics can contribute to human health. A descriptive review was conducted with the terms MALT, GALT, gut and physiology, mucosal immunity, gut microbiota, microbiota host interactions, M cells, intestinal immune cells, Probiotic, Probiotic and diseases. The main findings indicated that probiotics can contribute to human health through immunoregulation, by stimulating the production of IgA's and modulating inflammation via TLR activation. These microorganisms also assist the human body by their ability to produce and secrete substances with antimicrobial properties, such as the 925A strain of *Lactobacillus brevis*. In addition to presenting the ability to competitively inhibit a wide bacterial spectrum, including *E. coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* and *Rotavirus*, as is the case with strains of *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*. It was concluded that probiotics can positively alter the dynamics of human health through immunoregulation, production of antimicrobial substances and by the competitive exclusion of pathogens. Such understandings are fundamental tools for the development of new approaches and products that explore the use of probiotics in modulating the immune system, treating pathologies and even in optimizing the efficacy of vaccines, and that more research is needed to optimize their use in clinical practice.

**Keywords:** *MALT, GALT, gut and physiology, mucosal immunity, gut microbiota, microbiota host interactions, M cells, intestinal immune cells, Probiotic, Probiotic and diseases.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

- Figura 1 - Ilustração representativa da organização da GALT..... 09
- Figura 2 - Captação e apresentação de antígenos pelas células M ..... 10
- Figura 3 - Mecanismos de imunomodulação dos probióticos..... 20

### QUADROS

- Quadro 1 - Efeitos positivos dos probióticos demonstrados em estudos..... 24

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2. METODOLOGIA</b>	<b>7</b>
<b>3. GALT</b>	<b>8</b>
3.1. Captura e apresentação de antígenos	11
3.2. Ativação de células imunes	12
3.3. Produção de anticorpos	12
3.4. Manutenção da Tolerância Imunológica	12
3.5. Comunicação entre Mucosa e Microbiota	13
<b>4. A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NO SISTEMA IMUNE</b>	<b>15</b>
4.1. Diferenciação das células imunológicas	15
<b>5. PROBIÓTICOS COMO IMUNOREGULADORES</b>	<b>17</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>25</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>27</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A complexa interação entre o organismo humano e sua microbiota intestinal tem sido objeto de estudo em decorrência de sua função crucial na manutenção da saúde e no desenvolvimento e progressão de doenças. Em decorrência disso, a compreensão de tal complicada relação é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para doenças intestinais e demais condições de saúde. Assim, como componentes importantes e estratégicos do sistema imune das mucosas, o tecido linfoide associado ao intestino (GALT) e o tecido linfoide associado a mucosa (MALT) desempenham papéis vanguardistas na manutenção homeostática da interação organismo humano e microbioma do intestino (1).

Os desequilíbrios da microbiota intestinal, conhecidos como disbiose, são associados a uma variedade de doenças intestinais e sistêmicas (1). As doenças inflamatórias intestinais (DII), como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, são exemplos de condições possivelmente influenciadas pela disbiose (2, 3). No Brasil, a incidência dessas doenças tem aumentado, com uma variação anual média de 0,80% e uma variação média de prevalência de 14,87% por ano (4). A prevalência das DII no Brasil chega a 100 casos para cada 100 mil habitantes no sistema público, com as maiores concentrações nas regiões Sudeste e Sul (4, 5).

Neste contexto, pode-se citar a Síndrome do Intestino irritável (SII) e a doença celíaca. Estudos recentes (6, 7) manifestaram a relação entre variações na composição microbiana e o desenvolvimento ou agravamento de tais condições. A influência da disbiose não se limita ao trato gastrointestinal, estendendo-se a doenças sistêmicas, como obesidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e até distúrbios neuropsiquiátricos (8, 9).

Os probióticos, microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas, têm demonstrado influenciar positivamente a saúde humana, modulando o sistema imunológico e interagindo com o GALT e o MALT. O presente trabalho buscou entender como os probióticos contribuem positivamente para a saúde humana. Para tanto, objetivou-se através de uma revisão da literatura descrever o que é o GALT e sua função, compreender como acontece a resposta imune no GALT, compreender como a

microbiota influencia o sistema imune e entender, principalmente, os mecanismos de influência dos probióticos no sistema imune.

## **2. METODOLOGIA**

A metodologia adotada na condução desta revisão descritiva da literatura seguiu um processo estruturado com etapas bem definidas. Inicialmente, a formulação da pergunta de pesquisa foi realizada com o intuito de delimitar o escopo do estudo e identificar claramente os objetivos a serem alcançados.

A estratégia de busca foi construída utilizando descritores pertinentes ao tema, adaptadas às particularidades de cada base de dados consultada. Dentre os quais citam-se: MALT, GALT, probióticos e sistema imune, intestino e fisiologia, imunidade da mucosa, microbiota intestinal, interações microbiota-hospedeiro, células M, células imunológicas intestinais, probióticos, probióticos e doenças. Termos comumente utilizados na literatura.

Dentre as bases de dados consultadas, destaca-se a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PUBMED, SCIELO, ScienceDirect e NIH (National Institutes of Health).

Os critérios iniciais de inclusão foram artigos científicos de pesquisa e revisão e capítulos de livros em português ou inglês. A seleção dos estudos ocorreu de forma sequencial, iniciando-se pela análise dos títulos e resumos resultando em um número de 146 trabalhos científicos. O critério de exclusão baseou-se na pertinência aos objetivos definidos, manifesta pela descrição na referência de conceitos, funções, mecanismos relacionados ao GALT, resposta imune no GALT e mecanismos de imunoregulação dos probióticos. Em seguida os estudos foram lidos e escolhidos para atenderem aos critérios de exclusão resultando em um número de 98 referências.

### 3. GALT

Os seres humanos estão constantemente em contato com micro-organismos, alguns comensais e outros que causam malefícios e são considerados oportunistas. Estes prevalecem em alguns momentos específicos, à exemplo, ineficácia do sistema imunológico, aumento da permeabilidade intestinal ou em casos de disbiose (10). A associação entre humanos e micro-organismos é conhecida como microbiota tendo o sistema imunológico como responsável pela diferenciação dos patógenos e simbióticos (10), principalmente, por ação do MALT, que são tecidos linfoides localizados rente às superfícies dos organismos susceptíveis à entrada de patógenos (11). Estes tecidos têm como função o início da resposta imunológica durante o contato antígeno-mucosa e englobam metade dos linfócitos do organismo (12). Dentre as MALT's salienta-se o tecido linfoide associado à mucosa brônquica (BALT, bronchial-associated lymphoid tissue), o tecido linfoide associado à mucosa nasal (NALT, nasal-associated lymphoid tissue) e o GALT (13). Denota-se a presença da associação linfoide a algumas glândulas exócrinas, tal como, pâncreas, glândula lacrimal, salivar e mamária (11).

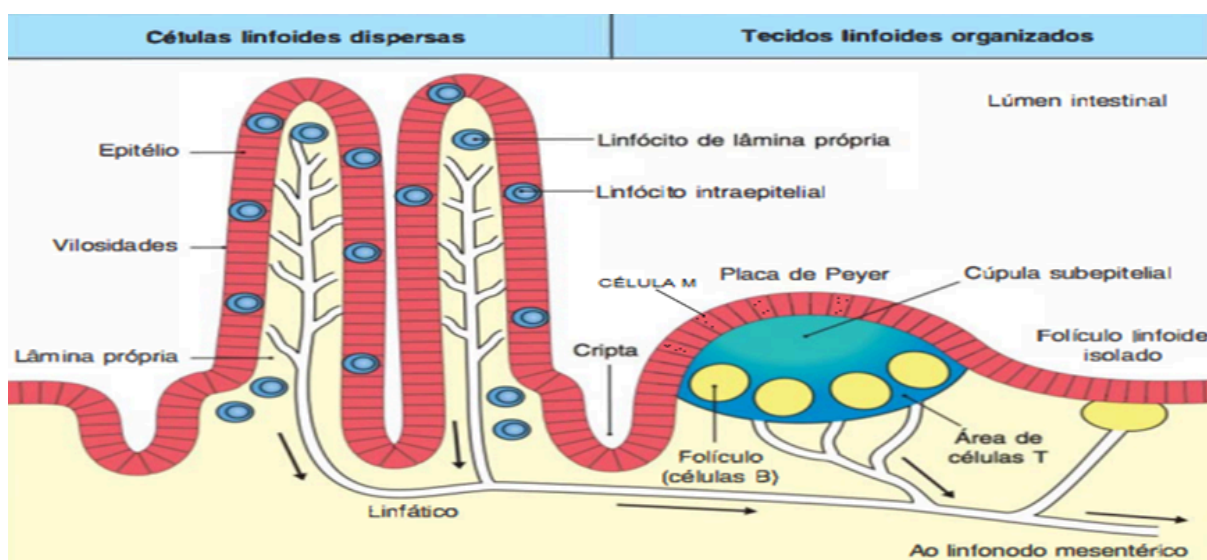
A relação do intestino com os antígenos é mediada pela presença de uma barreira física e o GALT. A barreira física atua impedindo a entrada de micro-organismos, presentes no lúmen intestinal, para a corrente sanguínea. O muco, produzido por células epiteliais do intestino (IEC), constituído principalmente por mucinas, um grupo de proteínas glicosiladas, é responsável por tal ação. Além disto as IEC são capazes de desencadear a produção de citocinas, quimiocinas e eicosanoides capazes de recrutar células efetoras imunes, como neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, para ajudar na erradicação de uma possível ameaça microbiana. Por fim, as células de Paneth, localizadas na cripta do intestino delgado, são responsáveis por liberar moléculas antimicrobianas (defensinas) que lisam a parede celular das bactérias (14).

As IEC precisam estar unidas através de junções estreitas intercelulares (TJs) para que haja uma seletividade dos componentes moleculares que terão acesso a circulação sistêmica atuando, então, como uma importante barreira contra antígenos não próprios (15). Estudos realizados por Fasano (16) demonstraram a presença de uma molécula que parece afrouxar as TJs, através de um modulador de arranjo

fisiológico denominado zonulina, que quando ativado, permite a entrada seletiva de alguns componentes moleculares através da via paracelular (16). Caso haja excessivamente um afrouxamento das TJs e antígenos patogênicos ou toxinas consigam ultrapassar as barreiras já citadas e caiam na corrente sanguínea, graves doenças, autoimunes ou inflamatórias, podem ser desencadeadas (16). Outros fatores são considerados relevantes como causalidade para hiperpermeabilidade intestinal, como exemplo, os fatores genéticos, ambientais e disbiose (15).

O GALT é comumente dividida em duas regiões. A região organizada (indutiva), composta pelas placas de Peyer e linfonodos mesentéricos e a região dispersa (efetora), composta pela lâmina própria e linfócitos intraepiteliais (Figura 1) (17).

**Figura 1** - Ilustração representativa da organização da GALT.



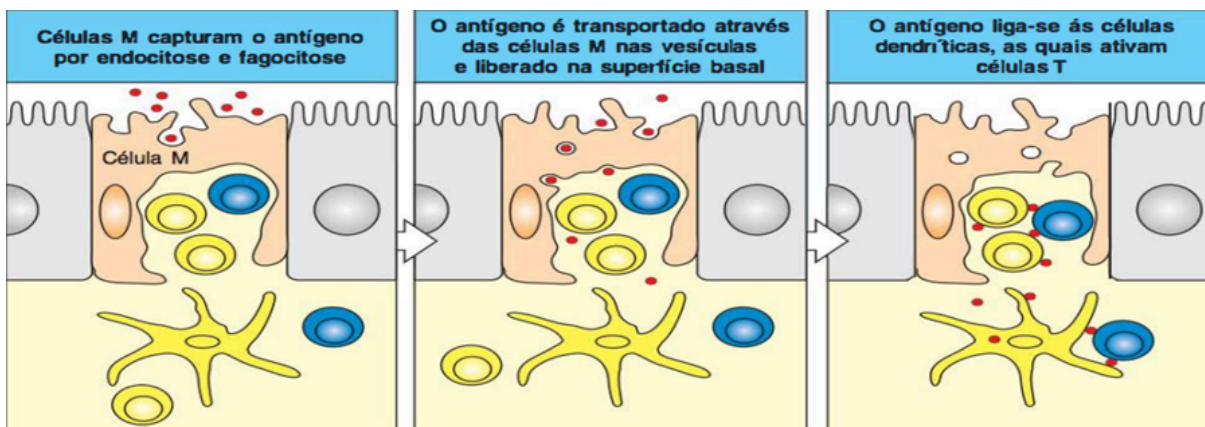
**Fonte:** Adaptado do Imunobiologia de Janeway 8 edição. Cap 12 pág 469

As placas de Peyer (PP) são responsáveis pela indução de respostas imunes adaptativas (18), possuem em sua composição macrófagos, células dendríticas, plasmócitos, células T e células B. Estas majoritárias (19) com a presença de separação anatômica entre células T e B, visto que se localizam em folículos (18). Recobrendo as PP existem as células M (células microfenestradas). Tais células são estruturalmente caracterizadas por uma camada fina de microvilosidades apicais e uma menor densidade de glicocálix, favorecendo, então, a chegada de antígenos ao

lúmen intestinal (20). São encontradas predominantemente em epitélios sobrejacentes aos tecidos linfóides mucosos organizados (21). São especializadas no transporte de antígenos do lúmen intestinal para as PP via endocitose e fagocitose (Figura 2) que, por sua vez, possibilita uma interação eficaz com células do sistema imunológico, desencadeando respostas específicas às mucosas(22).

Desta forma, o sistema imune realiza uma amostragem dos antígenos através de células dendríticas ou células M e, assim, ocorre a liberação de IgA no lúmen intestinal, como início da resposta imune humoral (23). Este é o isotipo de anticorpos majoritário nesta região, na sua forma dimérica (IgA secretória/S-IgA) ou multimérica. Ela é produzida na lâmina própria por plasmócitos e transportada pelas células epiteliais, através do receptor polimérico de IgA (poli-IgR), impedindo que haja colonização e invasão de bactérias na barreira epitelial da mucosa, através da neutralização, processo no qual a IgA se liga e agrega as bactérias, bloqueando sua aderência no epitélio e reduzindo sua penetração através da mucosa (18).

**Figura 2** – Captação e apresentação de antígenos pelas Células M.



**Fonte:** Imagem retirada do Imunobiologia de Janeway 8 edição. Cap 12 pág 472

Os linfonodos mesentéricos são responsáveis pela especialização no combate do patógeno. Atuam na recepção de antígenos, direcionados pela linfa e a partir disso propiciam a diferenciação de linfócitos imaturos em células efetoras. Após a maturação, as novas células são direcionadas à lâmina própria da região efetora para combater o antígeno (18; 22).

A lâmina própria é um tipo de tecido conjuntivo frouxo que atua na realização da resposta imunológica. Nela encontram-se vários tipos celulares. Entre eles ressaltam-se macrófagos, células dendríticas e mastócitos. Além da presença de linfócitos T CD4 e CD8 (18; 22).

Os linfócitos intraepiteliais (IEL, Intraepithelial lymphocyte) atuam como uma das linhas de defesa do intestino contra patógenos e participam na manutenção da integridade da barreira epitelial (24). Relacionam-se com tolerância imune e imunomodulação. De acordo com o receptor de células T (TCR) os linfócitos intraepiteliais podem ser divididos em TCR<sup>+</sup> IEL e TCR<sup>-</sup> IEL. Os TCR<sup>+</sup> podem ser divididos em tipo- $\alpha$  e tipo- $\beta$  (25).

A resposta imune no GALT envolve várias etapas como captura e apresentação de antígenos; ativação de células imunes; produção de anticorpos; manutenção da tolerância imunológica; comunicação entre mucosa e microbiota.

### **3.1. Captura e apresentação de antígenos**

As células M, ao contrário dos enterócitos, não secretam muco e enzimas digestivas, apresentando uma parede menos espessa (11). Esse perfil as torna mais suscetíveis ao contato com antígenos patogênicos. Elas demonstram habilidade no transporte transcelular de proteínas solúveis, partículas inertes e diversos micro-organismos (como vírus, fungos e bactérias) na interface luminal, por endocitose ou fagocitose. Esse mecanismo possibilita que células dendríticas e macrófagos do tecido capturem esses antígenos, transportando-os e apresentando-os aos linfócitos T e B, além das regiões germinativas dos folículos linfoides, ativando as células imunes (11). Inicialmente ocorre a endocitose da substância na membrana apical. Em seguida há o transporte da substância através de uma vesícula endocítica para o compartimento endossomal. Por fim há a exocitose na membrana basolateral (26). As células M são capazes de transportar diversas partículas, tais como, esferas de látex, partículas de carbono e macromoléculas, incluindo ferritina, lectinas e anticorpos (27). Os mecanismos de absorção das diversas partículas variam de acordo com as características do

material, tal qual, tamanho, superfície local, pH, carga superficial, hidrofobicidade, concentração e presença ou ausência de um receptor específico de células M (20).

### **3.2. Ativação de células imunes**

Células T auxiliares, principalmente as células do tipo Th1 e Th17, são ativadas pelas células dendríticas (18). Elas liberam grânulos citoplasmáticos, que produzem algumas citocinas inflamatórias como IL-17 e IL-2 (18) que estimulam as células B a produzirem anticorpos e auxiliam as células T citotóxicas na eliminação de células infectadas (28). As células Th1 atuam na ativação de macrófagos, através do IFN- $\gamma$ . Após serem ativadas diversas citocinas inflamatórias são secretadas, como espécies reativas de oxigênio e TNF. Enquanto as células do tipo Th17, atuam promovendo o recrutamento de leucócitos, principalmente neutrófilos, para as regiões de infecção, aumentando a produção de peptídeos antimicrobianos, conhecidas como defensinas (29).

### **3.3. Produção de anticorpos**

As células B ativadas nos folículos germinativos se diferenciam em células produtoras de anticorpos. Tais células produzem principalmente IgA, que é secretada na luz intestinal (30). A IgA desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase (31) e na neutralização de patógenos, ao se ligar e agregar bactérias, impedindo sua aderência ao epitélio e reduzindo sua capacidade de penetração através da mucosa (18).

### **3.4. Manutenção da Tolerância Imunológica**

Sabendo que todas as bactérias presentes no intestino humano fizeram colônia desde o nascimento e não são próprias, algumas precisam sobreviver para manter o corpo em homeostase. O organismo, por sua vez, desenvolveu mecanismos de discriminação entre antígenos patogênicos e não patogênicos. Uma estratégia evolutiva e fisiológica foi a supressão do sistema imune através de células T regulatórias (Células Treg) presentes nas PP (29). Exemplifica-se a tolerância oral e de mucosa (11). A tolerância oral consiste na ausência de resposta do sistema

imune a um antígeno administrado oralmente (32), enquanto a tolerância de mucosa é a capacidade do sistema imunológico em não reagir de maneira excessiva ou indesejada aos antígenos presentes na mucosa (11).

As células T que expressam os marcadores CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> (conhecidas como células T reguladoras) desempenham um papel fundamental na regulação da homeostase e tolerância imunológica (18). Geralmente, sua diferenciação ocorre no Timo, mas pode ocorrer nos tecidos periféricos, como a mucosa intestinal, a partir de células T virgens estimuladas por fatores como a citocina TGF- $\beta$ . Essas células produzem uma importante interleucina anti-inflamatória denominada IL-10, que desempenha um papel crucial na regulação global da resposta imune, na supressão de células T autorreativas e na manutenção da tolerância imunológica periférica (18). Notavelmente, as células dendríticas intestinais desempenham um papel crucial na diferenciação das células T reguladoras na mucosa intestinal, através da produção local de ácido retinóico, o qual induz a expressão do fator de transcrição Foxp3 (18). As células Treg atuam inibindo a ativação e as funções da célula T efetora, como impedem de forma indireta a propagação de estímulos necessários para a sobrevivência de linfócitos B, permitindo a sobrevivência de antígenos estranhos ao organismo (29).

### **3.5. Comunicação entre Mucosa e Microbiota**

A microbiota refere-se à comunidade diversificada de micro-organismos que coexistem em simbiose com o organismo humano (18). Este ecossistema complexo compreende trilhões de micro-organismos como bactérias, vírus, fungos e outros seres que residem principalmente no trato gastrointestinal, mas também colonizam diversas outras superfícies do corpo (33; 34). Tal sistema desempenha um papel multifacetado na promoção da saúde do hospedeiro. Suas diversas funções fisiológicas incluem não apenas fortalecer a integridade intestinal, modelar o epitélio intestinal, oferecer defesa contra patógenos, e fornecer nutrientes essenciais, como vitaminas (35; 36). A interação dinâmica entre a microbiota comensal e o sistema imunológico é fundamental para assegurar o funcionamento adequado do sistema imunológico como um todo. Essa intrincada rede de contribuições salienta a

microbiota como um componente vital para a saúde global do organismo, agindo em várias frentes para manter a homeostase e proteger contra ameaças externas (35).

Uma variedade de micro-organismos reside nas mucosas do ser humano, principalmente no intestino, conhecida então como microbiota intestinal. Esta possui íntima relação na resposta imune do GALT, auxiliando na regulação da tolerância e na defesa contra patógenos (17). Além de contribuir na formação de vilosidades intestinais, profundidade de criptas, proliferação de células-tronco locais, aumento na densidade de vasos e melhora da integridade epitelial (37).

A forma pela qual o sistema imune reconhece as bactérias é através de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) pelos receptores celulares de reconhecimento de padrões (PPRs), sendo os mais conhecidos os do tipo Toll (TRLs/Toll-like receptors) e NOD (NOD like receptors/NLRs) (18). A modulação do sistema imune pode regular a composição da microbiota. Alguns mecanismos de interação são alterações de reconhecimento de PAMPs por TLRs e NLRs em células epiteliais intestinais e da imunidade inata (18).

No caso das bactérias comensais, após serem reconhecidas, uma ligação S-IgAs que formam um complexo S-IgA/antígeno é feita, o que permite sua entrada através das células M, ocorre então o reconhecimento pelas células dendríticas e é produzido IL-10, que possui atividade anti-inflamatória, levando a tolerância imunológica(18). Os indivíduos que possuem deficiência na síntese deste isótopo de imunoglobulina, terão grandes problemas como infecções recorrentes no trato respiratório e gastrointestinal, a exemplo doenças inflamatórias intestinais crônicas (18). Outra problemática que pode ser encontrada é o excesso de resposta imunológica pelas células do indivíduo, acarretadas por diversos fatores como, disbiose, alterações no reconhecimento de PAMPs, insuficiência de produção de muco e defensinas. É o que ocorre em algumas doenças relacionadas, como a doença de Crohn, doença celíaca e alergias alimentares (18).

#### 4. A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NO SISTEMA IMUNE

A microbiota é fundamental no desenvolvimento e regulação do sistema imunológico, importante não apenas para regulação de respostas imunes locais, mas em respostas imunes sistêmicas (38, 39). Percebe-se que cenários de desequilíbrio da microbiota intestinal podem ocasionar problemas de saúde, como doenças inflamatórias intestinais, disbioses e distúrbios metabólicos (36).

A microbiota intestinal contribui para o funcionamento da resposta imune inata, adaptativa e na manutenção da homeostase imunológica (40, 46 e 62). Ao se tratar da resposta imune inata a microbiota do intestino contribui em alguns mecanismos. Entre eles, exemplifica-se a atuação das bactérias comensais no treinamento do sistema imunológico inato para diferenciação de micróbios patogênicos e comensais. Isso ocorre pela apresentação de antígenos às células dendríticas (DCs) e consequente ativação dos TLR's (40). Não obstante, descobriu-se que fatores de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) mediados por micro-organismos intestinais participam na maturação de precursores tipo 1 de DC's (41). Demais estudos também apontam que a microbiota intestinal pode apresentar papel crucial na diferenciação de células NKp46<sup>+</sup> (um subtipo de NK) (42), na migração de mastócitos ao intestino (43) e na regulação de neutrófilos (44, 45).

##### 4.1. Diferenciação das células imunológicas

No que tange a resposta imune adaptativa a microbiota intestinal desempenha importante papel no desenvolvimento dos principais subtipos de células T CD4<sup>+</sup>, dentre as quais, citam-se, Th1, Th2, Th17 e Tregs. As células T presentes nos órgãos linfoides secundários passam por diferenciação após o reconhecimento de antígenos, e cada subtipo celular possui a capacidade de liberar citocinas específicas. As células TH1 realçam-se pela produção majoritária da citocina interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), que desempenha um papel crucial na ativação de macrófagos. Esses macrófagos, por sua vez, fagocitam os micro-organismos, contribuindo para sua destruição. Por outro lado, as células TH2 são especializadas na eliminação de helmintos e alérgenos, promovendo a opsonização mediada por anticorpos IgE e a subsequente ligação dos eosinófilos. Enquanto isso, as células do

tipo Th17 atuam no recrutamento de leucócitos, principalmente neutrófilos, para combater bactérias e fungos (29).

Estudos realizados com camundongos livres de germes apontaram um desequilíbrio de Th1/Th2 com tendência de resposta Th2, demonstrando, assim, a influência dos micróbios no desenvolvimento de tais células (46). Demais trabalhos apontaram o papel da *B. fragilis* no desenvolvimento de respostas Th1 sistêmicas através de moléculas de polissacarídeo A (PSA) (47). Outros estudos demonstraram que as células Th17 estão ausentes em camundongos livres de germes e são induzidas por micróbios específicos, como bactérias filamentosas segmentadas (SFB) (48). A microbiota intestinal pode mediar respostas Th17(49). Em relação às Tregs a literatura aponta que *Clostridia* pode estimular a indução (50), *B. fragilis* pode direcionar a Treg a suprimir respostas pró-inflamatórias mediadas por Th17 (51).

É importante discorrer sobre alguns dos mecanismos gerais de manutenção da homeostase do sistema imune por influência da microbiota. Dentre tais estratégias pode destacar a ação dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), juntamente com o papel dos ácidos da bile (36).

O AGCC, em tal contexto, refere-se a um tipo de metabólito produzido pelas bactérias intestinais. São gerados pela fermentação de carboidratos e aminoácidos não digeríveis (36). Tais biocompostos são importantes para a saúde de células, tecidos e órgãos relacionados à barreira intestinal, além da imunomodulação, regulação da homeostase da glicose e obesidade (52). Os principais representantes são o butirato sintetizado por bactérias do filo *Firmicutes*, o propionato e acetato produzidos principalmente pelo filo *Bacteroidetes* (53). Tais metabólitos são imprescindíveis para que haja redução da inflamação local, a proteção contra micro-organismos patogênicos e manutenção da integridade da barreira intestinal (54).

Os mecanismos de influência no sistema imune de tais metabólitos consiste na ativação de receptores celulares, na alteração do metabolismo celular do hospedeiro e na inibição de histonas desacetilases (HDAC)(55) . Seguindo a ideia proposta por Emil Fischer em 1894, acerca do modelo chave-fechadura, os AGCC's são como chaves que se encaixam em inúmeras fechaduras, ativando receptores

celulares. Uma dessas fechaduras é um receptor acoplado à proteína G, denominado GPR43, ele é expresso principalmente nas células imunológicas, como neutrófilos, eosinófilos e macrófagos ativados (56). De acordo com estudos realizados por Masloswski e Mackay (2011) (57) camundongos que apresentavam deficiência neste receptor possuíam exacerbação nos processos inflamatórios, como na artrite induzida por soro, colite, ou inflamação alérgica das vias aéreas induzida por ovalbumina mais hidróxido de alumínio (57).

Em relação a modificação do metabolismo do hospedeiro se pode citar o estudo de KIM e colaboradores (2013) (58) o qual demonstrou a influência dos AGCCs na via de transdução de sinalização em células linfóides (Epstein-Barr positivo para vírus) e células epiteliais cancerígenas. Mostrou-se que o butirato poderia aumentar a atividade de NF- $\kappa$ B pela indução da expressão de interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) (59). Acerca da inibição de HDAC descobriu-se que tal ação estimula a diferenciação de linfócitos T em linfócitos T efetores e Tregs (60).

Os ácidos da bile desenvolvem seu papel na regulação da imunidade ao diminuir a relação de diferenciação de Th17 em Treg, ao limitar a secreção de citocina inflamatória e ao promover a polarização de macrófagos M2(61).

Um dos mecanismos de diferenciação de Th17 em Treg é a ação dos ácidos biliares secundários (Substâncias formadas no intestino por bactérias a partir de ácidos biliares), como o 3-oxoLCA e o isoLCA, que inibem a função das células Th17 ao suprimir o ROR $\gamma$ T, que é um fator de transcrição crucial para o desenvolvimento e atividade das células Th17 (62).

A polarização de macrófagos M2 é ocasionada pela ativação do GPBAR1 (receptor 1 de ácido biliar acoplado à proteína G) por ácidos da bile secundários por sua vez, promovem a secreção de IL-10 anti-inflamatória (63).

## **5. PROBIÓTICOS COMO IMUNOREGULADORES**

Vários elementos desempenham um papel crucial na manutenção do sistema imunológico, o qual está intrinsecamente relacionado à microbiota, a fim de garantir sua homeostase. Isso engloba a adoção de uma dieta abundante em fibras, a

presença de uma microbiota comensal considerada "saudável", encarregada de sua fermentação e da geração de metabólitos ativos (64). O uso racional de antibióticos, uma vez que seu uso excessivo pode levar a disbiose e fatores genéticos, visto que parte das bactérias são passadas por herança materna, através do parto (64).

O uso crescente de antibióticos de amplo espectro nos últimos anos tem sido uma preocupação (65). Isso ocorre porque, além de combater as bactérias patogênicas, esses antibióticos levam à redução drástica de cepas benéficas para o hospedeiro, resultando em uma perturbação na microbiota intestinal, conhecida como disbiose (65). Essa alteração tem efeitos prejudiciais sobre as funções metabólicas, reduz a diversidade de micro-organismos simbiotes, aumenta a suscetibilidade do intestino à colonização por bactérias patogênicas e promove o desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos. Isso deixa o indivíduo vulnerável, por exemplo, à infecção por *Clostridium difficile*, uma bactéria que pode causar distúrbios gastrointestinais, como a ocorrência de diarreia (66).

Uma abordagem terapêutica que tem sido considerada para combater ou mitigar os efeitos gastrointestinais decorrentes do uso de antibióticos envolve o uso simultâneo destes com probióticos, que são definidos como "micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro" (67). Essa estratégia busca recuperar ou manter uma microbiota saudável e reduzir, por exemplo, a ocorrência de diarreia (68). Estudos em modelos animais (69) demonstraram vantagens com o uso de probióticos contra infecções, alívio sintomático da síndrome do intestino irritável (SII), inibição do desenvolvimento da *Helicobacter pylori*, prevenção ao câncer colo-retal e alergias e diminuição da inflamação intestinal (69). Estudos com humanos também apontaram resultados no uso de probióticos no controle de várias condições, tal qual, SII e diabetes (69). Entre os principais micro-organismos usados para tal fim citam-se os : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* (70). Os principais mecanismos de atuação dos micro-organismos benéficos são exclusão competitiva de patógenos, regulação do sistema imune e produção de bacteriocinas (71).

O mecanismo de exclusão competitiva consiste na atuação dos probióticos na inibição do desenvolvimento dos patógenos (71). Algumas estratégias manifestas

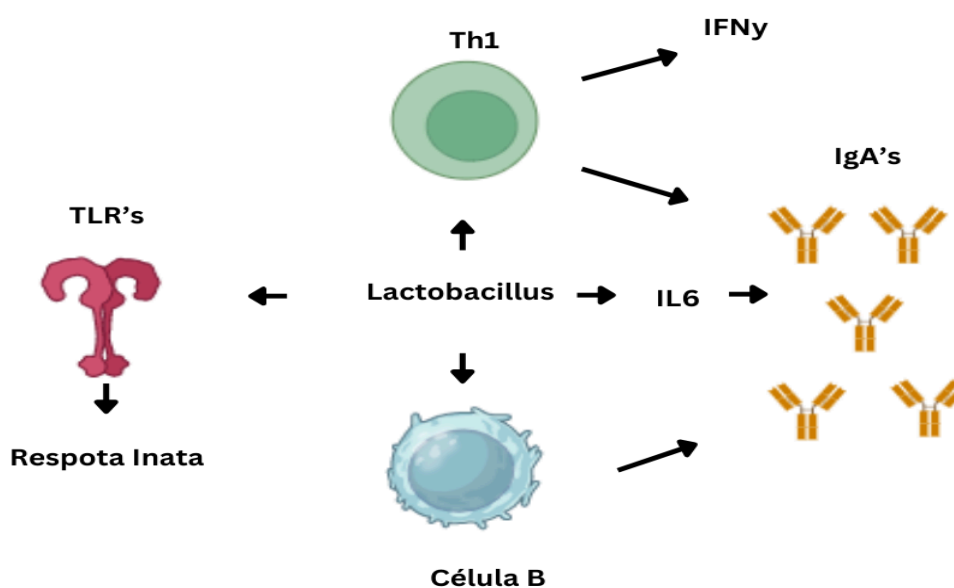
em tal mecanismo são a produção e secreção de substâncias antimicrobianas, consumo de nutrientes essenciais para multiplicação dos micro-organismos maléficos e eliminação de sítios de ligação das bactérias (72). Demonstra-se tal cenário com a ação da *Lactobacilli* e *Bifidobacteria* que apresentam capacidade de inibir um amplo espectro bacteriano, das quais citam-se, *E. coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* e *Rotavirus* (73). O estudo de Hirano e colaboradores (2003) (74) relata que a *L. rhamnosus*, é capaz de inibir a internalização de EHEC (*E. coli* enterohemorrágica) em uma determinada linhagem celular humana.

Os probióticos manifestam capacidade de produção e secreção de substâncias com propriedades antimicrobianas (75). A cepa 925A de *Lactobacillus brevis* manifesta-se como um exemplo, visto que, estimula a produção de uma bacteriocina identificada como brevicina 925A. Brevicin 925A foi considerado eficaz contra *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus mutans* que causam intoxicação alimentar e cárie dentária (76). O estudo de Corr e colaboradores (2007) (77) apontou que a cepa de *Lactobacillus salivarius* UCC 118 é capaz de estimular a produção da bacteriocina Abp118. Isso ocorre pois tal cepa foi administrada em camundongos infectados por *Listeria monocytogenes*, resultando na redução da infecção, principalmente no fígado e baço (77). O estudo *in vivo* de Millete e colaboradores (2008) (78) que demonstrou uma redução na colonização de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) no intestino de camundongos em decorrência da administração das cepas produtoras de bacteriocina, *L.lactis* MM19 e *P. acidilactici* MM33 (78).

A atividade imunomodulatória dos probióticos é resultado inerente da interação destes com diversas células do sistema imune, tais quais linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas (79). Os principais resultados de tais interações ocasionam na estimulação de células B à produção de IgA's (70) juntamente com o estímulo à resposta inata e da modulação da inflamação via ativação dos TLR (80). Entende-se que uma das dinâmicas para aumento da produção de IgA's está relacionada com o aumento dos níveis de IL-6 secretadas dependentemente de TLR2 (81). Ademais, o estudo de ZHANG e colaboradores (2018) (82) demonstrou que a inserção da combinação de probióticos (*Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei* 431®e *Lactobacillus fermentum* PCC® ) poderia

reduzir a incidência de infecções no trato respiratório. Fato que ocorre pelo aumento de IFN- $\gamma$  no sangue juntamente com sIgA no intestino. De tal forma, a combinação de probióticos utilizada contribuiu para ativação da resposta do Th1 que estimulou o aumento de IFN- $\gamma$  e conseqüentemente propiciava ativação de substâncias bactericidas dos macrófagos. Não obstante, o estudo de Trinh e colaboradores (2023) com camundongos WISTAR demonstrou que a inserção de uma mistura comercialmente disponível de oito espécies de bactérias (VSL#3<sup>®</sup> : *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) foi inserida na dieta do animal e demonstrou redução significativa de placas linfáticas no intestino delgado.

**Figura 3** - Mecanismos de imunomodulação dos probióticos



Fonte: autoria própria

A disbiose agrava ainda mais os quadros inflamatórios (84). Exemplifica-se a Covid-19, que assim como outras doenças virais, desencadeia o que é conhecido como uma "tempestade de interleucinas," com a principal representante a IL-6, todas elas de natureza pró-inflamatória, resultando em uma inflamação acentuada (84). Nessa perspectiva, é de vital importância controlar essas respostas. A desregulação

da microbiota intestinal não apenas agrava a infecção, mas também pode comprometer a eficácia das vacinas (84). Essa situação é especialmente comum nas variantes emergentes do SARS-CoV-2. Dentro desse contexto, a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na modulação do sistema imunológico, atuando como um complemento natural para a eficácia das vacinas, fortalecendo a imunidade inata e prevenindo a hiperexpressão da imunidade adaptativa. Isso sugere que os probióticos podem otimizar a eficácia das vacinas devido às suas propriedades imunomoduladoras (84).

Os probióticos, por sua vez, podem ser usados para estimular e ou regular os mecanismos de defesas naturais, úteis na prevenção, tratamento e resolução de diversos quadros patológicos (85). Exemplifica-se tal cenário no quadro de Colite infecciosa por *Clostridium difficile*, no qual, pode-se usar *Saccharomyces boulardii* para profilaxia de tal patogenia. Isso ocorre pois o probiótico citado cria um peptídeo lítico que inibe a toxina bacteriana (86). A inserção de *Bifidobacterium*, *L. acidophilus* em modelos de experimentação animal demonstraram o aumento da imunidade contra o câncer de colo-retal. (87). Outro exemplo da possibilidade de uso dos probióticos no controle de patologia se refere aos quadros de Infecção do Trato Urinário (ITU). Isso ocorre no uso de lactobacilos para manutenção da saúde urogenital e estímulo da resposta imune. De tal forma, os Lactobacilos favorecem o desenvolvimento de um ambiente ácido juntamente com a produção de substâncias antimicrobianas (88).

Os probióticos podem ser utilizados na regulação da hipertensão (HTN), visto que, já foi demonstrado em modelos experimentais e humanos que a HTN possui conexão com a disbiose da microbiota (89). Neste contexto manifesta-se o consumo de leite fermentado para redução da pressão arterial. Isso ocorre pois os probióticos produzem peptídeos bioativos, tal qual os peptídeos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), durante o processo de fermentação. Resulta-se em efeitos fisiológicos hipotensivos ao se consumir o leite fermentado por algumas cepas, como *L. helveticus* e *Saccharomyces cerevisiae* (85).

Os probióticos também são utilizados na produção de formulações infantis, visto que, tornam-se mais semelhantes ao leite materno, com adição de probióticos, aminoácidos e outros nutrientes. Assim, a criança desenvolve a sua própria

comunidade microbiana e se adapta a outros tipos de alimentações ao envelhecer(90).

Em 1992, uma pesquisa conduzida por Kaila e colaboradores (91) descobriu que crianças que enfrentavam diarreia aguda causada pelo rotavírus e foram submetidas à administração de *Lactobacillus rhamnosus GG* durante a fase aguda da doença apresentaram um aprimoramento na resposta imunológica humoral. Esse aprimoramento resultou em um aumento no número de células geradoras de anticorpos específicos contra o rotavírus, pertencentes à classe IgA (91).

A alergia alimentar, predominantemente mediada pela IgE, representa uma questão significativa a ser abordada, com estudos sobre a aplicação de probióticos para prevenção e tratamento ganhando destaque crescente na literatura científica (92). A produção de IgE ocorre por meio de uma cascata de citocinas resultante da conversão de Th0 em Th2, levando à sensibilização de mastócitos e basófilos. Em uma exposição subsequente ao antígeno, ocorre a degranulação destas células, resultando na liberação de histamina, leucotrienos, IL-4 e IL-5. Esse processo contribui para o rápido desenvolvimento de alergias sistêmicas, afetando a pele, o trato gastrointestinal e o sistema respiratório (92).

As alergias alimentares podem ser prevenidas através da indução da tolerância imunológica por influência da GALT (93). Exposição precoce durante a infância a uma comida potencialmente alergênica pode diminuir a proporção clínica de alergia alimentar (93). Em tal contexto, mostra-se a atuação das células apresentadoras de antígenos (CAA) juntamente com as células Treg.

As CAA da lâmina própria disponibilizam os antígenos ao lúmen intestinal e promovem a diferenciação de células T (94). Exemplifica-se tal realidade com os fagócitos CX3CR11<sup>+</sup>CD103<sup>-</sup> e CX3CR11<sup>-</sup>CD103<sup>+</sup>(94). Sendo que aqueles influenciam respostas imunológicas iniciais aos antígenos, além de estar envolvido na regulação de células T(95). Estes, por sua vez, capturam antígenos na lâmina própria e migram para os linfonodos mesentéricos para apresentação de antígenos às células T.

Como já dito, as células Treg regulam globalmente a resposta imune, suprimem células T e fazem a manutenção da tolerância imunológica. Através do

estudo de Torgerson e colaboradores (2007) percebeu-se que pacientes com deficiências em FOXP3 (um marcador para o desenvolvimento de Treg) apresentavam maiores índices de alergias alimentares (96).

Cita-se o trabalho de Ma e colaboradores (2019) no qual demonstrou que o tratamento com cepas específicas de probióticos (*Lactobacillus gasseri* LK001, 40%; *Lactobacillus salivarius* LK002, 20%; *Lactobacillus johnsonii* LK003, 15%; *Lactobacillus paracasei* LK004, 5%; *Lactobacillus reuteri* LK005, 5%; *Bifidobacterium animalis* LK011, 15%) atenuaram os sintomas alérgicos induzidos por ovoalbumina (OVA) em camundongos. Isso ocorreu, pois, a administração oral de probióticos induziu DCs CD103+, promovendo a diferenciação Tregs e gerando a tolerância ao OVA. (97)

A depender da composição da microbiota existe uma relação direta com o desenvolvimento de alergias (92). Foi feita uma relação entre a presença significativa de *Clostridia* e *Firmicutes* em bebês com alergia ao leite (92). O GALT (tecido linfóide associado ao intestino) e as populações de linfócitos atuam então como inibidores da ocorrência dessas alergias alimentares (92).

Dessa forma, os probióticos têm a capacidade de intervir na inibição da diferenciação de células T em células Th17, ao mesmo tempo em que promovem o aumento da expressão de células Treg. Essa ação contribui para a manutenção do equilíbrio entre as células Treg e Th17, resultando na mitigação das respostas inflamatórias provocadas pelas células Th17 (92). Os probióticos podem aliviar a alergia alimentar ao estimular o acúmulo de células dendríticas responsáveis pela promoção da tolerância imunológica nas placas de Peyer (92). Recomendou-se a utilização de probióticos em mães com bebês que têm propensão a alergias, juntamente com a sugestão de amamentação, esta recomendação se estende para bebês suscetíveis a alergias (92). No entanto, é importante ressaltar que a eficácia dos probióticos pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a cepa do probiótico, a dosagem e a duração do tratamento (77, 74). Por fim, de acordo com a RDC N° 241 de 2018, devem ser comprovados, sua segurança com documentos técnicos ou estudos científicos que demonstrem ausência de fatores de virulência e patogenicidade relevantes para a saúde humana, estudos que demonstrem seu benefício ao sobreviverem às condições do trato digestório humano, além de

evidenciar ainda a linhagem do probiótico (98).

**Quadro 1** - Efeitos positivos dos probióticos demonstrados em estudos

<b>NOME DO AUTOR</b>	<b>CEPA ESTUDADA</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>
Jyunko Hirano e colaboradores	<i>L. rhamnosus</i>	Parte da patogenicidade da EHEC poderia ser suprimida pela presença de <i>L. rhamnosus</i> viável in vitro.	74
Takaomi Wada e colaboradores	<i>L. brevis</i>	Cepa estudada produz bacteriocina brevicina 925A, que é eficaz contra alguns patógenos: <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Bacillus</i> e <i>Listeria</i>	76
Sinéad C Corr e colaboradores	<i>L. salivarius</i> UCC118	Produção de bacteriocina in vivo que pode proteger significativamente os camundongos contra <i>Listeria monocytogenes</i> .	77
Mathieu Millette e colaboradores	<i>L.lactis</i> MM19 e <i>Pediococcus acidilactici</i> MM33	Produção de bacteriocinans Redução da colonização intestinal por enterococos resistentes à vancomicina (VRE) em camundongos	78
Hong Zhang e colaboradores	<i>L. paracasei</i> , <i>L. casei</i> 431®, <i>L. fermentium</i> PCC®	Redução da incidência de infecção respiratória e sintomas semelhantes aos da gripe. Aumento de IFN- $\gamma$ e IgA	82

Stefanie Trinh e colaboradores	<i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> e <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	Redução significativa de placas linfáticas no intestino delgado de camundongos	83
Bantayehu Addis Tegegne e Bekalu Kebede	<i>L. helveticus</i> e <i>S. cerevisiae</i>	Fermentação de leite por tal cepas proporciona efeitos fisiológicos hipotensores	85
Hilda Rodriguez e colaboradores	<i>S. boulardii</i> <i>L. lacti</i>	Vantagem no uso dos probióticos em grupos de alto risco com redução na incidência de <i>Clostridium difficile</i>	86
Jingyi Ma e colaboradores	<i>L. gasseri</i> ; <i>L. salivarius</i> ; <i>L. johnsonii</i> ; <i>L. paracasei</i> ; <i>L. reuteri</i> ; <i>B. animalis</i>	Diminuição os sintomas alérgicos induzidos por ovoalbumina (OVA) em camundongos	97

Fonte: autoria própria

## 6. CONCLUSÃO

Com base nos textos fornecidos, pode-se concluir que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na manutenção da saúde humana, influenciando diretamente o sistema imunológico. A presença de uma microbiota comensal saudável, promovida por uma dieta rica em fibras e o uso racional de antibióticos, é fundamental para garantir a homeostase do sistema imunológico.

O desenvolvimento de abordagens e produtos que explorem o uso de probióticos surge como uma estratégia promissora para a modulação do sistema imunológico e tratamento de patologias. Eles têm mostrado eficácia na prevenção e como adjuvantes no tratamento de várias condições patológicas, incluindo colite infecciosa, câncer de colo-retal e infecções do trato urinário. Os probióticos podem otimizar a eficácia das vacinas devido às suas propriedades imunomoduladoras

sendo mais pesquisas necessárias para otimizar o uso dos micro-organismos na prática clínica. Salientou-se, assim, a atuação dos micro-organismos benéficos na imunorregulação, principalmente pelo estímulo à produção de IgA juntamente com a função de antagonismo aos germes maléficos através de exclusão competitiva e da produção de substâncias bactericidas. Tais conhecimentos são fundamentais para impulsionar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que abordem os probióticos.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- PASSOS, M. DO C. F.; MORAES-FILHO, J. P. intestinal microbiota in digestive diseases. **Gastroenterology Archives**, v. 54, n. 3, p. 255–262, 2017.
- 2- ZALTMAN, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? **Cadernos de saúde pública**, v. 23, n. 5, p. 992–993, 2007.
- 3 - SIMÕES, T. C. et al. Prevalências de doenças crônicas e acesso aos serviços de saúde no Brasil: evidências de três inquéritos domiciliares. **Ciência & saúde coletiva**, v. 26, n. 9, p. 3991–4006, 2021.
- 4 - QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. **Current opinion in gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 259–264, 2019.
- 5 - VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. DE C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Gastroenterology Archives**, v. 46, n. 1, p. 20–25, 2009.
- 6- JEFFERY, I. B.; LYNCH, D. B.; O'TOOLE, P. W. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. **The ISME journal**, v. 10, n. 1, p. 170–182, 2016.
- 7- LLOYD-PRICE, J. et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. **Nature**, v. 569, n. 7758, p. 655–662, 2019.
- 8- TILG, H. et al. The intestinal Microbiota in colorectal cancer. **Cancer cell**, v. 33, n. 6, p. 954–964, 2018.
- 9-TREMLETT, H. et al. The gut microbiome in human neurological disease: A review. **Annals of neurology**, v. 81, n. 3, p. 369–382, 2017.
- 10 - THOMAS, S.; IZARD, J.; WALSH, E.; et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. **Cancer Research**, v. 77, n.8, p. 1783-1812, 2017.
- 11- MURPHY, K.; WEAVER, C. Janeway's Immunobiology. 8. ed. Boca Raton, FL, USA: **CRC Press**, 2016.
- 12 - CESTA, M. F. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. **Toxicologic pathology**, v. 34, n. 5, p. 599–608, 2006.
- 13 - ELMORE, S. A. Enhanced histopathology of mucosa-associated lymphoid tissue. **Toxicologic pathology**, v. 34, n. 5, p. 687–696, 2006.
- 14 - HURLEY, B.P.; MCCORMICK, B.A. Intestinal epithelial defense systems protect against bacterial threats. **Current Gastroenterology .Reports** 6 , p. 355–361, 2004.

- 15 - SMYTH, M.C. Intestinal permeability and autoimmune diseases. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research*, v. 10, 2017.
- 16 - FASANO, A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. **Physiological Review** **91** p. 151-175, 2011.
- 17 - DELGOBO, M. et al. Gut: Key Element on Immune System Regulation. **Brazilian archives of biology and technology**, v. 62, 2019.
- 18 - GONÇALVES, J.L.; et al. Bases do sistema imunológico associado à mucosa intestinal. **Sistema digestório: integração básico-clínica** **15**.p. 370-387, São Paulo: Blucher, 2016.
- 19 - SCHLEY, P.D.; FIELD C.J. The immuneenhancing effects of dietary fibers and prebiotics. **British Journal of Nutrition**, v.87, p.221-230, 2002.
- 20 - CORR, S. C., GAHAN, C. C. G. M., & HILL, C.. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**,v. 52, n. 1,p. 2–12, 2008.
- 21 - DILLON, A.; LO, D. D. M Cells: Intelligent Engineering of Mucosal Immune Surveillance. **Frontiers in immunology**, v. 10, 2019.
- 22 - ZARZAUR, B. L.; KUDSK, K. A. The mucosa-associated lymphoid tissue structure, function, and derangements. **Shock** , v. 15, n. 6, p. 411–420, 2001.
- 23 - WANG, M., et al. Roles of M cells in infection and mucosal vaccines. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v.10, n. 12,p. 3544–3551, 2014.
- 24 - VAN KAER, L.; OLIVARES-VILLAGÓMEZ, D. Development, homeostasis, and functions of intestinal intraepithelial lymphocytes. **The journal of immunology**, v. 200, n. 7, p. 2235–2244, 2018.
- 25 - MA, H.; QIU, Y.; YANG, H. Intestinal intraepithelial lymphocytes: Maintainers of intestinal immune tolerance and regulators of intestinal immunity. **Journal of leukocyte biology**, v. 109, n. 2, p. 339–347, 2021.
- 26 - RIEUX, A. D., et al. Transport of nanoparticles across an in vitro model of the human intestinal follicle associated epithelium. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, v.25, n.4–5,p. 455–465, 2005.
- 27 - GEBERT, A., ROTHKÖTTER, H. J., & PABST, R. M cells in peyer's patches of the intestine. **International Review of Cytology** ,p. 91–159, 1996.
- 28 - BRANDTZAEG, P. Immunity in the gut: Mechanisms and functions. *Em: Viral Gastroenteritis*. [S.I.] **Elsevier** p. 23–46, 2016

- 29 - ABBAS, K.A.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, bS. **Imunologia Celular e Molecular**. 8 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, v.10, p. 497-541, v.14,p. 681-699, 2015.
- 30 - OGRA, P. L.; FADEN, H.; WELLIVER, R. C. Vaccination strategies for mucosal immune responses. **Clinical microbiology reviews**, v. 14, n. 2, p. 430–445, 2001.
- 31 - MACPHERSON, A. J.; UHR, T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. **Science** (New York, N.Y.), v. 303, n. 5664, p. 1662–1665, 2004.
- 32 - COMMINS, S. P. Mechanisms of oral tolerance. **Pediatric clinics of North America**, v. 62, n. 6, p. 1523–1529, 2015.
- 33 - HOU, K. et al. Microbiota in health and diseases. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, 2022.
- 34 - CHODEN, T.; COHEN, N. A. The gut microbiome and the immune system. **Exploration of medicine**, p. 219–233, 2022.
- 35 - THURSBY, E.; JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. **The Biochemical journal**, v. 474, n. 11, p. 1823–1836, 2017.
- 36 - AMOROSO, C. et al. The role of gut Microbiota biomodulators on mucosal immunity and intestinal inflammation. **Cells** (Basel, Switzerland), v. 9, n. 5, p. 1234, 2020.
- 37 - SOMMER, F.; BÄCKHED, F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. **Nature reviews. Microbiology**, v. 11, n. 4, p. 227–238, 2013.
- 38 - ZHENG, D.; LIWINSKI, T.; ELINAV, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. **Cell research**, v. 30, n. 6, p. 492–506, 2020.
- 39 - WU, H.-J.; WU, E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. **Gut microbes**, v. 3, n. 1, p. 4–14, 2012.
- 40 - MINARRIETA, L.; GHORBANI, P.; SPARWASSER, T.; BEROD, L. Metabolites: Deciphering the molecular language between DCs and the environment. **Seminars in Immunopathology**. v. 39,p. 177–198, 2017.
- 41 - KOHLER, A.; DELBAUVE, S.; SMOUT, J. et al. Very early-life exposure to microbiota-induced TNF drives the maturation of neonatal pre-cDC1. **Gut** 70, p. 511–521, 2021.
- 42 - SANOS, S.L, BUI V.L, MORTHA A., et al. ROR $\gamma$  and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46+ cells. **Nature Immunology**; v. 10,p. 83-91; 2009.
- 43 - KUNII, J., TAKAHASHI, K., KASAKURA, K., et al. Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. **Immunobiology**,v.216,p.692-697, 2011.

- 44 - OHKUBO T., TSUDA M., SUZUKI S., et al. Peripheral blood neutrophils of germ-free rats modified by in vivo granulocyte-colony-stimulating factor and exposure to natural environment. **Scandinavian Journal of Immunology**. v.49,p. 73–7, 1999.
- 45 - CLARKE T.B, DAVIS K.M, LYSENKO E.S, et al. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. **Nature Medicine**. v. 16, p. 228–31, 2010.
- 46 - QIAN L.J, KANG S.M, XIE J.L, et al. Early-life gut microbial colonization shapes Th1/Th2 balance in asthma model in BALB/c mice. **BMC Microbiology**. v.17, p.135, 2017.
- 47 - FUJIMURA KE, LYNCH SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. **Cell Host Microbe**; v.17, p. 592–602, 2015.
- 48 - IVANOV, I.I.; ATARASHI, K.; MANEL, N. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. **Cell**, v. 139, p. 485–498, 2009.
- 49 - IRONS, E.E.; CORTES GOMEZ, E.; ANDERSEN, V.L. Bacterial colonization and TH17 immunity are shaped by intestinal sialylation in neonatal mice. **Glycobiology**, v. 32, p.414–428, 2022.
- 50 - ATARASHI K., TANOUE T., SHIMA T., et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium. **Species**. v.47, p. 331:337–41, 2011.
- 51 - ROUND J.L, LEE S.M, LI J., TRAN G., et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. **Science**;p. 332:974, 2011.
- 52 - PORTINCASA, P. et al. Gut Microbiota and short chain fatty acids: Implications in glucose homeostasis. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 3, p. 1105, 2022.
- 53 - MACFARLANE, S; MACFARLANE, G.T. Regulation of short-chain fatty acid production. **Proceedings of the Nutrition Society**,v. 62, p. 67–72, 2003.
- 54 - YOO, J.Y; et al. Gut Microbiota and Immune System Interactions. **Microorganisms**, v. 8, n. 10,p. 1587, 2020.
- 55 - RANJBAR, R. et al. Immunomodulatory roles of microbiota-derived short-chain fatty acids in bacterial infections. **Biomedicine & pharmacotherapie**, v. 141, n. 111817, p. 111817, 2021.
- 56 - NAKAJIMA, A. et al. The short chain fatty acid receptor GPR43 regulates inflammatory signals in adipose tissue M2-type macrophages. **PLoS ONE**. v.12,n. 7, 2017.
- 57 - MASLOWSKI, K.M.; MACKAY, C.R. Diet, gut microbiota and immune responses. **Nature Immunology**, v.2, p. 5-9, 2011.

- 58 - KIM, M. H. et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. **Gastroenterology**, v. 145, n. 2, p. 396- 406.e1–10, 2013.
- 59 - ASTAKHOVA, L. et al. Short chain fatty acids (SCFA) reprogram gene expression in human malignant epithelial and lymphoid cells. **PloS one**, v. 11, n. 7, p. e0154102, 2016.
- 60 - PARK, J. et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR–S6K pathway. **Mucosal immunology**, v. 8, n. 1, p. 80–93, 2015.
- 61 - CAMPBELL, C. et al. Crosstalk between gut Microbiota and host immunity: Impact on inflammation and immunotherapy. **Biomedicines**, v. 11, n. 2, p. 294, 2023
- 62 - HANG, S. et al. Bile acid metabolites control T(H)17 and T(reg) cell differentiation. **Nature**, v. 576, p. 143–148, 2019.
- 63 - BIAGIOLI, M. et al. The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis. **Journal of Immunology**, v. 199, p. 718–733, 2017.
- 64 - MASLOWSKI, K.M.; MACKAY, C.R. Diet, gut microbiota and immune responses. **Nature Immunology**, v. 2, p. 5-9, 2011
- 65 - LANGE, K., et al. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. **Digestive Diseases**, v. 34, n. 3, p. 260–268, 2016.
- 66 - RAMIREZ, J., et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020.
- 67 - HILL, C., et al. EXPERT CONSENSUS DOCUMENT: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. v. 11, p. 506–514, 2014.
- 68 - SZAJEWSKA H., et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. v. 62, n. 3, p. 495-506, 2016.
- 69- MALDONADO GALDEANO, C. et al. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. **Annals of nutrition & metabolism**, v. 74, n. 2, p. 115–124, 2019.
- 70 - GEORGE KERRY R, PATRA JK, GOUDA S, et al: Benefaction of probiotics for human health: a review. **Journal of Food and Drug Analysis**; v. 26, p. 927–939, 2018.
- 71 - PLAZA D., et al. Mechanisms of action of probiotics. **Advances in nutrition** (Bethesda, Md.), v. 10, p. S49–S66, 2019.

72 - ROLFE, R.D: Population dynamics of the intestinal tract; in Blankenship LC (ed): Colonization Control of Human Bacterial Enteropathogens in Poultry. San Diego, **Academic Press**, p. 59–75, 1991.

73 - BERMUDEZ, B., et al. Probiotic mechanisms of action. **Annals of nutrition & metabolism**, v. 61, n. 2, p. 160–174, 2012.

74 - HIRANO J, et al.: The effect of Lactobacillus rhamnosus on enterohemorrhagic Escherichia coli infection of human intestinal cells in vitro. **Medical Microbiology and Immunology**; v. 47, p. 405–409, 2003.

75 - LA FATA, Giorgio; WEBER, Peter and MOHAJERI, M. Hasan. Probiotics and the gut immune system: Indirect regulation. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 10, n. 1, p. 11–21, 2018.

76 - WADA, T, et al. Characterization of four plasmids harboured in a Lactobacillus brevis strain encoding a novel bacteriocin, brevicin 925A, and construction of a shuttle vector for lactic acid bacteria and Escherichia coli. **Microbiology**.v.155,p. 1726–1737, 2009

77- CORR, S.C, LI, Y, RIEDEL, C.U. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of Lactobacillus salivarius UCC118. **Proceedings of the National Academy of Sciences U S A**,v. 104,p. 7617–7621, 2007.

78 - MILLETTE, M., et al. Capacity of Human Nisin and Pediocin-Producing Lactic Acid Bacteria to Reduce Intestinal Colonization by Vancomycin-Resistant Enterococci. **Applied and Environmental Microbiology**.v. 74, 2008.

79 - MAZZIOTTA, Chiara; TOGNON, Mauro; MARTINI, Fernanda; et al. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. **Cells** (Basel, Switzerland), v. 12, n. 1, p. 184, 2023.

80 - VANDEPOOL, C. YAN, F. POLK, D.B. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 14, p. 1585–1596, 2008.

81 - LI, A.;et al. Probiotics isolated from yaks improves the growth performance, antioxidant activity, and cytokines related to immunity and inflammation in mice. **Microbial Cell Factories**.v.18,p. 112, 2019.

82 - ZHANG, Hong; YEH, Chiajung; JIN, Zonglian; et al. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. **Synthetic and systems biotechnology**, v. 3, n. 2, p. 113–120, 2018.

83 - TRINH, Stefanie; KÄVER, Larissa; SCHLÖSSER, Anna; et al. Gut-associated lymphatic tissue in food-restricted rats: Influence of refeeding and probiotic supplementation. **Microorganisms**, v. 11, n. 6, p. 1411, 2023.

84 - MGBODILE, F.C.; NWAGU, T.N.T. Probiotic therapy, African fermented foods and food-derived bioactive peptides in the management of SARS-CoV-2 cases and other viral infections. **Biotechnology Reports**, v. 38:e00795, 2023.

85 - TEGEGNE, Bantayehu Addis and KEBEDE, Bekalu. Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. **Heliyon**, v. 8, n. 6, p. e09725, 2022.

86 - RODRIGUEZ, H. MILLER, J.E. Do prophylactic probiotics prevent the incidence of Clostridium difficile colitis infection in hospitalized patients? **Journal of the Oklahoma State Medical Association**. v. 112,n. 1,p. 18–19, 2019.

87 - ANJANA and TIWARI, Santosh Kumar. Bacteriocin-producing probiotic lactic acid bacteria in controlling dysbiosis of the gut Microbiota. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, 2022.

88 - DAS, Tridip K.; PRADHAN, Shrabani; CHAKRABARTI, Sudipta; et al. Current status of probiotic and related health benefits. **Applied Food Research**, v. 2, n. 2, p. 100185, 2022.

89 - KANG, Y., CAI, Y. Gut microbiota and hypertension: from pathogenesis to new therapeutic strategies, **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology** v.42,n. 2,p. 110–117, 2018.

90 - VANDENPLAS, Y., et al. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. **Jornal de Pediatria**.v. 87,n.4, p. 292-300, 2011.

91 - KAILA, M. et al. Enhancement of the Circulating Antibody Secreting Cell Response in Human Diarrhea by a Human Lactobacillus Strain. **International Pediatric Research Foundation**.v. 32, 1992.

92 - GU, S., et al. The role of probiotics in prevention and treatment of food allergy. **Food Science and Human Wellness**. v.12, p. 681-690, 2023.

93 - CHINTHRAJAH, R. S. et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 137, n. 4, p. 984–997, 2016.

94 - KIM, K.S, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. **Science**.v. 351, p.858-63, 2016.

95 - SWIATCZAK B, RESCIGNO M. How the interplay between antigen presenting cells and microbiota tunes host immune responses in the gut. **Seminars in Immunology**; v.24, p. 43, 2012.

96 - TORGERSON, T.R. et al. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. **Gastroenterology**; v. 132,p. 1705-17, 2007

97 - MA, J. et al. Oral administration of a mixture of probiotics protects against food allergy via induction of CD103+ dendritic cells and modulates the intestinal microbiota. **Journal of functional foods**, v. 55, p. 65–75, 2019.

98 - BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 26 jul. 2018.