

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

GABRIELA TEIXEIRA PAN ALMEIDA

**O USO DE PROBIÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE ALERGIAS
RESPIRATÓRIAS - REVISÃO DE LITERATURA**

GOIÂNIA

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

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): Gabriela Teixeira Pan Almeida

Título do trabalho: "O uso de probióticos para o tratamento de alergias respiratórias - revisão de literatura"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[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 **Helioswilton Sales De Campos, Professor do Magistério Superior**, em 17/02/2025, às 14:44, 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 **Gabriela Teixeira Pan Almeida, Discente**, em 17/02/2025, às 15:58, 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, informando o código verificador **5173282** e o código CRC **BCE30FE9**.

GABRIELA TEIXEIRA PAN ALMEIDA

**O USO DE PROBIÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE ALERGIAS
RESPIRATÓRIAS - REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Helioswilton Sales de Campos.

Co-orientador: Dr. José Rodrigues do Carmo Neto.

GOIÂNIA

2025

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

Almeida, Gabriela Teixeira Pan
O USO DE PROBIÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE ALERGIAS
RESPIRATÓRIAS - REVISÃO DE LITERATURA [manuscrito] / Gabriela
Teixeira Pan Almeida. - 2025.
61 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Helioswilton Sales de Campos; co-orientador
Dr. José Rodrigues do Carmo Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina,
Goiânia, 2025.

Bibliografia.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Alergias. 2. Probióticos. 3. Modulação imunológica. 4. Tratamento
de alergias. 5. Microbioma. I. Campos, Helioswilton Sales de, orient. II.
Título.

CDU 612.017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos quatorze dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado "O uso de probióticos para o tratamento de alergias respiratórias - revisão de literatura" de autoria de Gabriela Teixeira Pan Almeida, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Dr. Helioswilton Sales de Campos - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública /UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dr. Chamberttan Souza Desidério - Universidade Federal Triângulo Mineiro e Dra. Daniela Canuto Fernandes Almeida - PUC/GO. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,5 (nove e meio), 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 **Helioswilton Sales De Campos, Professor do Magistério Superior**, em 14/02/2025, às 15:29, 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 **Chamberttan Souza Desidério, Usuário Externo**, em 17/02/2025, às 14:39, 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 **Daniela Canuto Fernandes Almeida, Usuário Externo**, em 17/02/2025, às 15:17, 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, informando o código verificador **5148252** e o código CRC **A300C628**.

A Jesus, Senhor da minha vida.

A meu esposo, que sonha e realiza
comigo.

À família, que contribuiu para que tudo
fosse possível.

Agradecimentos

Sou imensamente grata a Deus, meu Pai amado, que me trouxe até aqui sendo meu refúgio, meu porto seguro, meu conforto nos dias de tribulação e meu maior sorriso nos dias de alegria. Tu és aquele que me sonda e me conhece, me molda e me ensina, me ama tanto que Teu amor me constrange! Obrigada, Senhor! Tu És! E isso me basta!

Ao meu esposo, obrigada por ser sempre a minha melhor companhia! Obrigada por cuidar de mim e me dar todo amor, compreensão e carinho. Obrigada por segurar a minha mão, muitas vezes me empurrar, outras me levantar, mas sempre estar ao meu lado. Você, Gabriel Almeida, é a minha melhor escolha todos os dias! É melhor sendo nós, como cordão de 3 dobras (Eclesiastes 4:9-12). Sou imensamente grata porque você proporcionou tudo que eu precisei para que esse sonho fosse realizado. Além disso, você sonhou comigo, me mostrando que eu sou capaz, e me lembrando sempre que Jesus é comigo. Obrigada, meu amor!

Aos meus pais... Leonard e Renata, eu amo muito vocês! Obrigada por se dedicarem tanto para que eu alcance meus sonhos e objetivos. Eu aprendo muito com vocês sobre ser honesta e grata, dar o melhor de mim em tudo que eu fizer. Em tudo fiz como ao Senhor (Colossenses 3:23).

Aos meus irmãos, Matheus, Daniel e Pedro, que alegram a minha vida e me demonstram o amor do Senhor.

Aos meus familiares, obrigada! Meus avós, Renato e Joana, Robson e Sônia, vocês são imprescindíveis em minha vida! Sempre se alegram comigo e me mostram que tudo posso no Senhor (Filipenses 4:13).

Aos meus sogros, Humberto e Maria, obrigada por toda força e por acreditarem em mim! Vó Ilda, é um privilégio enorme poder compartilhar essa vitória com a senhora! Gratidão a todos vocês que são família aqui no meu coração.

Sou grata pela família Ministério Geração Eleita! Obrigada pelas orações!

Ao meu queridíssimo orientador, Ton Sales, meu muito obrigada! Gratidão por tanta dedicação, disponibilidade e presteza! O senhor sabe de algumas dificuldades que passei para chegar até aqui. Sempre esteve pacientemente me tranquilizando, me impulsionando e dizendo "Vai dar tudo certo!". Obrigada pelo trabalho de

excelência! O senhor é um profissional admirável! Parabéns! Obrigada, José, por se disponibilizar sempre que precisei!

Eu não poderia deixar de agradecer também ao senhor, Renan Lelis, pelo seu trabalho admirável como coordenador, professor e supervisor, por me ajudar tanto e sempre mostrar-se disponível!

Aos meus colegas de faculdade, obrigada! Amigas, Laizinha e Ju, vocês são presentes que o Senhor me trouxe para me ensinar sobre muitas coisas, mas uma delas é uma nova forma de amar. Ana Isabella, você resplandece a face do Senhor! Obrigada por me impulsionar em oração! Jonatas, Amanda, Maria Luisa, Débora, Maria Eduarda, Waylla, Samilly, Matheus, Hemilly... sou grata pela vida de vocês! Obrigada turma 43!

Obrigada, colegas da Sysout, por me proporcionarem boas risadas e muita força durante a realização deste trabalho!

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo geral.....	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3 JUSTIFICATIVA.....	23
4 METODOLOGIA.....	24
5 REVISÃO DA LITERATURA.....	25
5.1 Alergias.....	25
5.2 Microbiota Intestinal.....	29
5.3 Probióticos.....	31
5.3.1 Descoberta.....	31
5.3.2 Microrganismos.....	33
5.4 Atividade imunomoduladora dos probióticos na microbiota intestinal.....	34
5.5 Probióticos no tratamento de alergias respiratórias.....	36
5.6 Aplicação dos probióticos em ensaios clínicos para o tratamento de alergias respiratórias.....	37
5.6.1 TRATAMENTO COM UMA MISTURA PROBIÓTICA CONTENDO <i>BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS SUBSP. LACTIS BB12</i> E <i>ENTEROCOCCUS FAECIUM L3</i> PARA A PREVENÇÃO DE SINTOMAS DE RINITE ALÉRGICA EM CRIANÇAS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO (ANANIA et al., 2021):.....	37
5.6.2 TRATAMENTO COM MISTURA DE <i>BIFIDOBACTERIUM (B LONGUM BB536, B INFANTIS M-63, B BREVE M-16V)</i> EM CRIANÇAS COM RINITE ALÉRGICA SAZONAL E ASMA INTERMITENTE (MIRAGLIA DEL GIUDICE et al., 2017):.....	44
5.6.3 EFEITO PROTETOR DO <i>BIFIDOBACTERIUM INFANTIS CGMCC313-2</i> EM MODELOS MURINOS DE ASMA DAS VIAS AÉREAS INDUZIDA POR OVOALBUMINA E ALERGIA ALIMENTAR INTESTINAL INDUZIDA POR B-LACTOGLOBULINA (LIU et al., 2017):.....	48
6 CONCLUSÃO.....	55
7 REFERÊNCIAS.....	58

RESUMO

As alergias são caracterizadas por resposta imunológica exacerbada a alérgenos em indivíduos geneticamente suscetíveis, caracterizadas pelo desequilíbrio entre as respostas imunes do tipo 1 e do tipo 2. Doenças alérgicas como dermatite atópica, asma e rinite alérgica (RA) têm patogênese multifatorial envolvendo fatores genéticos, ambientais e alterações da microbiota. A microbiota intestinal desempenha papel central no desenvolvimento imunológico, e a eubiose é fundamental para favorecer a interação entre a microbiota e as células imunes do hospedeiro, contribuindo para o equilíbrio das respostas inflamatórias e alérgicas. A hipótese da higiene sugere que a redução da exposição a microrganismos benéficos contribui para a crescente prevalência de alergias. Alterações na microbiota, como a disbiose, estão associadas a atopias, síndrome metabólica e distúrbios comportamentais, sendo a formação da microbiota influenciada por fatores como parto, amamentação e uso de antibióticos. Os probióticos, definidos como microrganismos vivos que promovem benefícios à saúde, mostram potencial terapêutico nessas enfermidades. Eles atuam modulando a microbiota, fortalecendo a barreira intestinal e regulando a imunidade através da ativação de células T reguladoras e da produção de anticorpos IgA. Essas ações auxiliam na inibição da atividade de patógenos, promoção da homeostase imunológica e redução de respostas inflamatórias. Na rinite alérgica, os probióticos demonstram eficácia na restauração do microbioma e na mitigação de sintomas, com resultados promissores também em alergias alimentares e respiratórias. No entanto, a eficácia é cepa-dependente, exigindo mais estudos multicêntricos para confirmar os benefícios observados em modelos pré-clínicos e em humanos.

Palavras-chave: Alergias. Probióticos. Modulação imunológica. Hipersensibilidade. Prevenção de alergias. Tratamento de alergias. Microbioma.

ABSTRACT

Allergies are characterized by an exacerbated immune response to allergens in genetically susceptible individuals, marked by an imbalance between type 1 (Th1) and type 2 (Th2) immune responses. Allergic diseases such as atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis (AR) have a multifactorial pathogenesis involving genetic factors, environmental influences, and microbiota alterations. The gut microbiota plays a central role in immune development, and eubiosis is essential to promote interaction between the microbiota and host immune cells, contributing to the balance of inflammatory and allergic responses. The hygiene hypothesis suggests that reduced exposure to beneficial microorganisms contributes to the increasing prevalence of allergies. Microbiota alterations, such as dysbiosis, are associated with atopy, metabolic syndrome, and behavioral disorders, with microbiota formation influenced by factors such as birth method, breastfeeding, and antibiotic use. Probiotics, defined as live microorganisms that provide health benefits, show therapeutic potential in these conditions. They act by modulating the microbiota, strengthening the intestinal barrier, and regulating immunity through the activation of regulatory T cells and the production of IgA antibodies. These actions help inhibit pathogens, promote immune homeostasis, and reduce inflammatory responses. In allergic rhinitis, probiotics demonstrate effectiveness in restoring the microbiome and mitigating symptoms, with promising results also in food and respiratory allergies. However, their efficacy is strain-dependent, requiring further multicenter studies to confirm the benefits observed in preclinical and human models.

Keywords: Allergies. Probiotics. Immune modulation. Hypersensitivity. Allergy prevention. Allergy treatment. Microbiome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Representação esquemática da fisiopatologia da Rinite Alérgica (RA). A exposição aos alérgenos ativa células apresentadoras de antígenos, que captam, processam e apresentam peptídeos de alérgenos na molécula de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). O complexo MHC se liga a receptores em células T CD4+ naïve, levando-as a se diferenciarem em células Th2. Citocinas liberadas por células Th2 interagem com células B para produzir IgE específica para alérgenos. A IgE se liga ao receptor Fc de mastócitos, ativando-os. Cerca de 20 minutos após a exposição a alérgenos nocivos e todo o processo descrito, a reticulação do receptor Fc nos mastócitos causa a liberação de mediadores alérgicos, como histamina, proteases e mediadores lipídicos (leucotrieno e prostaglandina D2), que provocam vazamento vascular, broncoconstrição, inflamação e hipermotilidade intestinal. Esses efeitos caracterizam a fase inicial da RA, associada a sintomas agudos. Após 4–6 horas de exposição aos alérgenos, inicia-se a fase tardia da resposta alérgica. O recrutamento de células inflamatórias é desencadeado por citocinas como IL-4 e IL-5, que promovem a ativação de diversas células inflamatórias, incluindo células T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos e monócitos na mucosa nasal. Esse processo facilita o influxo celular do sangue periférico e intensifica a inflamação da mucosa nasal.....27

Figura 2 — Fatores que influenciam a microbiota intestinal e as possíveis consequências da disbiose. As alterações na microbiota intestinal podem ser causadas pelo uso de antibióticos, estilo de vida, dieta e higiene, podendo resultar em diversas disfunções no organismo, como inflamação crônica, distúrbios metabólicos e doenças intestinais.....31

Figura 3 — Os mecanismos de ação probiótica. Os probióticos contribuem para manter a homeostase e a prevenção e/ou tratamento de doenças no hospedeiro, incluindo (1) bloquear efeitos bacterianos patogênicos produzindo substâncias antibacterianas e competindo com patógenos para se ligarem às células epiteliais; (2) promover a homeostase das células epiteliais intestinais aumentando a função de barreira, produção de muco, sobrevivência e respostas citoprotetoras; (3) definir o

equilíbrio entre a imunidade de defesa necessária e excessiva aumentando a imunidade inata, como a produção de IgA e defensina, regulando positivamente a produção de citocinas anti-inflamatórias e inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias; e (4) regular o eixo intestino-cérebro através da produção de neurotransmissores e através do nervo vago. DC, célula dendrítica; IL, interleucina; HSP, proteína de choque térmico.....35

Figura 4 — Representação esquemática sobre o estudo “Tratamento com uma mistura probiótica contendo *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 e *Enterococcus faecium* L3 para a prevenção de sintomas de rinite alérgica em crianças: um ensaio clínico randomizado controlado”38

Figura 5 — Gráfico de caixa NSS1 (antes) e NSS2 (depois) da intervenção com probiótico demonstrando a redução significativa no NSS dos pacientes tratados com probiótico.....42

Figura 6 — Gráfico de caixa NSS1 (antes) e NSS2 (depois) do tratamento com placebo demonstrando a redução quase inexistente no NSS dos pacientes tratados com placebo.....43

Figura 7 — Representação esquemática sobre o estudo “Tratamento com mistura de bifidobacterium (*B longum* BB536, *B infantis* m-63, *B breve* M-16V) em crianças com rinite alérgica sazonal e asma intermitente”45

Figura 8 — Pontuações totais de sintomas em pacientes tratados com Placebo (Grupo A) ou mistura de Bifidobactérias (Grupo B) na linha de base (T0) e após o tratamento (T1). Os dados são expressos como medianas, IQR e desvios-padrão. A pontuação aumentou significativamente no Grupo A, grupo placebo; enquanto diminuiu significativamente no Grupo B.....46

Figura 9 — Problemas práticos na qualidade de vida dos pacientes tratados com Placebo (Grupo A) ou mistura de Bifidobactérias (Grupo B) na linha de base (T0) e após o tratamento (T1). Os dados são expressos como medianas, IQR e

desvios-padrão. O único item que mudou significativamente em ambos os grupos durante o estudo foram os problemas práticos. A pontuação aumentou significativamente no Grupo A, grupo placebo; enquanto diminuiu significativamente no Grupo B.....47

Figura 10 — Representação esquemática sobre o estudo “Efeito protetor do *Bifidobacterium infantis* CGMCC313-2 em modelos murinos de asma das vias aéreas induzida por ovoalbumina e alergia alimentar intestinal induzida por β -lactoglobulina”.....49

Figura 11 — Efeito de *B. infantis* CGMCC313-2 na reversão de IgE e IgG1 em modelos de camundongos com asma induzida por ovoalbumina e alergia alimentar induzida por β -lactoglobulina. A e B: Houve aumentos significativos na expressão de IgE e IgG1 específicos de OVA no grupo controle positivo (PC; Grupo 2) em comparação com o grupo controle normal (NC; Grupo 1) no modelo de camundongo com asma alérgica. Os grupos de prevenção (pré; Grupo 3) e pré-tratamento (tre; Grupo 4) após a administração de *B. infantis* CGMCC313-2 apresentaram expressão diminuída; C: Um aumento significativo na expressão total de IgE foi observado no grupo controle positivo (PC; Grupo 2) em comparação com o grupo controle normal (NC; Grupo 1) no modelo de camundongo com alergia alimentar induzida por BLG. Os grupos de prevenção (pré; Grupo 3) e pré-tratamento (tre; Grupo 4) após a administração de *B. infantis* CGMCC313-2 apresentaram expressão diminuída. As diferenças estatísticas são representadas da seguinte forma: a $P < 0,05$; b $P < 0,01$ e c $P < 0,001$51

Figura 12 — Efeitos de *B. infantis* CGMCC313-2 em citocinas no soro e fluido de lavagem broncoalveolar. IL-4, IL-10 e IL-13 no soro e BALF foram determinados em camundongos com alergia alimentar induzida por BLG e camundongos com asma alérgica induzida por OVA, respectivamente. A: IL-4 sérica no grupo de prevenção (pré; Grupo 3); B: IL-13 sérica nos grupos de prevenção (pré; Grupo 3) e pré-tratamento (tre; Grupo 4) foi significativamente diminuída em comparação com o grupo controle positivo (PC; Grupo 2); C: Não houve diferença significativa na IL-10 entre o grupo controle positivo (PC; Grupo 2), grupo de prevenção (pré; Grupo 3) e

pré-tratamento (tre; Grupo 4), que foi significativamente diminuída quando comparada com o grupo controle normal (NC; Grupo 1); D: As concentrações de BALF IL-4 e (E) BALF IL-13 foram significativamente diminuídas no grupo de prevenção (pré; Grupo 3) e no grupo de pré-tratamento (tre; Grupo 4) tratado com *B. infantis* CGMCC313-2. As diferenças estatísticas são representadas da seguinte forma: a $P < 0,05$; b $P < 0,01$ e c $P < 0,001$53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Alérgenos prevalentes na população do estudo.....	39
Tabela 2 — Pontuação NSS na população de estudo.....	40
Tabela 3 — Tratamento farmacológico da RA no grupo de intervenção.....	41
Tabela 4 — Tratamento farmacológico da RA no grupo de placebo.....	41
Tabela 5 — Características basais da população do estudo.....	41
Tabela 6 — Resumo dos estudos e seus resultados.....	57

LISTA DE SÍMBOLOS SIGLAS E ABREVIACÕES

(UFC)/mL	Unidades Formadoras de Colônia por mililitro
ARIA	Rinite Alérgica e Seu Impacto na Asma
BAL	Bactérias Ácido-Lácticas
BALF	Celularidade no Flúido Broncoalveolar
BLG	β -lactoglobulina
DA	Dermatite Atópica
DAC	Dermatite Atópica de Contato
DC	Célula Dendrítica
DPF	Farinha Dermatofagoide
DPT	<i>Dermatophagoides pteronissimum</i>
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura
GINA	Iniciativa Global para a Asma
HE	Hematoxilina-Eosina
IEC	Célula Epitelial Intestinal
IFN-γ	Interferon-gama
Ig	imunoglobulina
IL	Interleucina
LPS	Lipopolissacarídeos

MCP-1	Proteína Quimioatraente de Macrófagos 1
MHC	Molécula do Complexo Principal de Histocompatibilidade
MIS	Sistema Imunológico de Mucosa
NSS	Nasal Symptoms Score
OVA	Ovoalbumina
PGD2	Prostaglandina D2
QV	Qualidade de Vida
RA	Rinite Alérgica
RAS	Rinite Alérgica Sazonal
Th1	Linfócitos T-helper tipo 1
Th2	Linfócitos T-helper tipo 2
TLRs	Receptores do tipo Toll-like
TNF-α	Fator de Necrose tumoral alfa
TPS	Teste Cutâneo em Picada
Tregs	Células T reguladoras
TSS	Pontuação total de sintomas

1 INTRODUÇÃO

Os probióticos são espécies de microrganismos viáveis, que são ingeridas com o propósito de alterar a microbiota intestinal de uma maneira que confere benefícios à saúde. Os produtos probióticos disponíveis atualmente incluem uma ampla gama de espécies bacterianas e fúngicas que são consumidas em uma variedade de preparações. O uso de microrganismos se originou (não intencionalmente) séculos atrás, quando as pessoas notaram pela primeira vez os efeitos benéficos à saúde de comer alimentos fermentados (GOGINENI, 2013).

A composição da microbiota de um indivíduo é determinada por uma série de fatores, incluindo genética, tipo de parto, alimentação, exposição a antibióticos, fatores ambientais e estilo de vida. Por volta dos 3 anos de idade, a microbiota se estabiliza em uma composição semelhante à adulta (RODRÍGUEZ et al., 2015). Fatores ambientais, incluindo dieta, uso de antibióticos e estilo de vida, continuam a influenciar a composição da microbiota ao longo da vida. Enquanto 60-70% da microbiota permanece estável, 30-40% pode ser alterada por esses fatores (KASHTANOVA et al., 2016). A relação entre o hospedeiro e a microbiota intestinal é simbiótica e contribui para o aumento da resistência contra infecções, diferenciação do sistema imunológico do hospedeiro, síntese de certos nutrientes, como vitaminas, ácidos graxos de cadeia curta e outras moléculas de baixa massa molecular (FIJAN, 2014).

Os probióticos têm como definição "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro". No início dos anos 1900, Louis Pasteur identificou que existem microrganismos responsáveis pelo processo de fermentação, e E. Metchnikoff os associou à maior longevidade dos povos rurais da Bulgária, devido ao seu alto consumo de produtos lácteos fermentados, como o iogurte. Foi sugerido por ele que os lactobacilos podem neutralizar os efeitos putrefativos do metabolismo gastrointestinal que contribuíram para as doenças e o envelhecimento, considerando assim esses lactobacilos como probióticos ("probios", propício à vida do hospedeiro) (GASBARRINI; BONVICINI; GRAMENZI, 2016).

Pesquisas recentes destacam o papel significativo do microbioma em doenças respiratórias alérgicas. A disbiose na microbiota das vias aéreas, está associada à asma adulta e suas características como hiper-reatividade brônquica. Estudos mostraram que metabólitos de microrganismos, como bactérias e fungos, podem conferir proteção contra distúrbios das vias aéreas induzidos por alérgenos (PANZER; LYNCH, 2015).

Os probióticos surgiram como moduladores potenciais de respostas imunes inatas e adaptativas em alergias respiratórias, podendo assim influenciar a composição e a função da microbiota intestinal, promovendo alterações na resposta imunológica, com efeitos sistêmicos que incluem a regulação do sistema respiratório (HUANG et al., 2022; PANZER; LYNCH, 2015). Essa compreensão crescente da influência do microbioma nas doenças alérgicas abre possibilidades para novas estratégias de prevenção e tratamento (ZUBELDIA-VARELA et al., 2022).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a eficácia e o potencial terapêutico dos probióticos no tratamento de alergias respiratórias, como rinite alérgica, por meio de uma revisão da literatura científica existente.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar os mecanismos de ação dos probióticos, explorando como eles modulam a microbiota e influenciam no sistema imunológico relacionando-os às alergias respiratórias.
- Revisar estudos clínicos sobre a utilização de probióticos em pacientes com alergias respiratórias, avaliando a eficácia, a segurança e as limitações.
- Identificar quais cepas apresentam maior potencial terapêutico com base nos resultados encontrados nos estudos.
- Comparar os efeitos do uso de probióticos com outros tratamentos convencionais para alergias respiratórias apontando possíveis benefícios adicionais ou complementares a esses tratamentos.
- Levantar lacunas e perspectivas futuras na pesquisa sobre probióticos e alergias respiratórias.

3 JUSTIFICATIVA

O estudo sobre as alergias e o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento dessas condições é fundamentada na crescente prevalência de doenças alérgicas, como rinite alérgica e asma, especialmente entre crianças, e na complexidade de seus mecanismos patológicos e insucesso terapêutico. O aumento dessas doenças está relacionado a uma série de fatores ambientais, genéticos e imunológicos, sendo a disbiose um importante colaborador desse cenário. A compreensão do papel da microbiota no desenvolvimento e na modulação das respostas imunes pode abrir portas para novas estratégias terapêuticas, como o uso de probióticos, que têm demonstrado potencial na prevenção e tratamento de alergias. Além disso, a investigação sobre a hipótese da higiene e o impacto de fatores como tipo de parto, uso de antibióticos e alimentação inicial no microbioma pode fornecer informações valiosas para a construção de políticas públicas e práticas clínicas voltadas à prevenção de doenças alérgicas. Dessa forma, o estudo oferece uma contribuição relevante sobre o papel dos probióticos como terapia alternativa no controle e tratamento de alergias respiratórias como a rinite alérgica, por exemplo.

4 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo é analisar o uso de probióticos no tratamento de alergias respiratórias. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Google Scholar e SciELO, utilizando descritores em português e inglês, como "*probiotics*" AND "*allergic diseases*", "*intestinal microbiota*" AND "*allergies*", "*using probiotics to treat allergies*", "*probióticos*" AND "*doenças alérgicas*", "*microbiota intestinal*" AND "*tratamento de alergias*". Foram considerados artigos publicados entre 2008 e 2023, priorizando estudos recentes e relevantes.

Foram incluídos documentos que abordam o uso de probióticos para o tratamento de alergias, sua ação na modulação do sistema imunológico e a relação entre microbiota, alergias respiratórias e sistema imunológico. Apenas artigos revisados por pares, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos experimentais foram considerados. Excluíram-se estudos exclusivamente em modelos animais sem correlação com humanos e publicações sem embasamento científico.

A seleção dos artigos ocorreu da seguinte forma: leitura dos títulos e resumos, leitura integral dos artigos selecionados e extração de dados. Para gerenciamento das referências, foi utilizado o software Zotero.

Dessa forma, a metodologia adotada garante uma análise criteriosa e baseada em evidências científicas, fornecendo um panorama sobre o impacto dos probióticos na imunomodulação e no tratamento de alergias respiratórias.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Alergias

As alergias são reações imunológicas de hipersensibilidade tipo I, envolvendo uma imunidade exagerada e equivocada a antígenos ambientais ou alimentares que, podem ser patogênicos, quando o sistema imunológico do indivíduo é suscetível a reconhecê-los como uma ameaça, sendo assim chamado de alérgeno. As doenças alérgicas são muito comuns como condições crônicas. Diversos fatores que cooperam para a progressão da alergia e para a sua patogênese já foram identificados, eles produzem sintomas clínicos variáveis e muito distintos (FALCON; CAOILI, 2023). Em alergias como a dermatite atópica, foi observada uma relação entre o início dessa doença e o aparecimento de outras reações alérgicas. Isso ocorre devido à disfunção das barreiras físicas no sistema imunológico, se caracterizando como um desequilíbrio entre linfócitos T-helper auxiliares Th1 e Th2. Essas barreiras servem como os principais locais de sensibilização alérgica e colonização da microbiota pró-inflamatória que estão correlacionadas com a progressão da doença alérgica. Os linfócitos Th1 são necessários para o combate à infecções, ativando macrófagos para defender o corpo contra micróbios intracelulares. Já os linfócitos Th2, ativam eosinófilos e mastócitos, induzindo a produção de imunoglobulina E (IgE), que se caracteriza como resposta imune do tipo 2 tornando os hospedeiros suscetíveis a respostas respiratórias alérgicas ao aumentar a hiperresponsividade das vias aéreas a aeroalérgenos (FALCON; CAOILI, 2023; LOPEZ-SANTAMARINA et al., 2021; ZHENG, 2014). Essa reação a alérgenos, que podem ser proteínas ou haptenos, definidas como moléculas pequenas que quando se ligam a proteínas próprias as modificam podendo torná-las imunogênicas (ABBAS, 2017).

A resposta alérgica na RA pode ser dividida em duas fases, ou seja, a fase inicial e tardia. A fase inicial começa dentro de 20 minutos após a exposição a alérgenos prejudiciais. Células apresentadoras de antígeno, como células dendríticas na superfície da mucosa, absorvem, processam e apresentam peptídeos de alérgenos na molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC)

classe II. O complexo de antígeno e a molécula MHC classe II servem como um ligante para receptores de células T em células T CD4⁺ virgens, resultando na diferenciação de células T CD4⁺ virgens em células Th2 específicas para alérgenos. Citocinas como interleucina-4 (IL-4) e Interleucina-13 (IL-13) liberadas das células Th2 ativadas interagem com células B para produzir IgE específica para alérgenos. Esta IgE específica para alérgenos se liga ao receptor Fc de alta afinidade para IgE (FcεR) presente nos mastócitos, levando à ativação dos mastócitos. A reticulação do FcεR nos mastócitos causa a liberação de mediadores alérgicos consistindo em histamina, proteases e mediadores lipídicos como leucotrieno e prostaglandina D2 (PGD2) que causam vazamento vascular, broncoconstrição, inflamação e hipermotilidade intestinal. Esses mediadores induzem edema da mucosa e rinorreia aquosa característica da RA, causando vazamento dos vasos sanguíneos. A histamina é o principal mediador na RA, que ativa os receptores H1 nas terminações nervosas sensoriais e causa espirros, prurido e respostas secretoras reflexas. Além disso, interage com os receptores H1 e H2 nos vasos sanguíneos da mucosa, levando ao ingurgitamento vascular (congestão nasal) e vazamento de plasma. Após 4–6 h de exposição aos alérgenos, a fase tardia da resposta alérgica é iniciada. Nesta fase, a inflamação da mucosa nasal ocorre com o influxo e ativação de uma variedade de células inflamatórias como células T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos e monócitos na mucosa nasal. O recrutamento dessas células inflamatórias é desencadeado por citocinas como IL-4 e interleucina-5 (IL-5). Essas citocinas regulam positivamente a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais que facilitam o influxo celular inflamatório. A ativação de células estruturais na mucosa nasal, como células epiteliais e fibroblastos, pode promover a liberação de quimiocinas adicionais que facilitam o influxo celular do sangue periférico. A representação esquemática da fisiopatologia da RA é ilustrada na Figura 1 (NUR HUSNA et al., 2022).

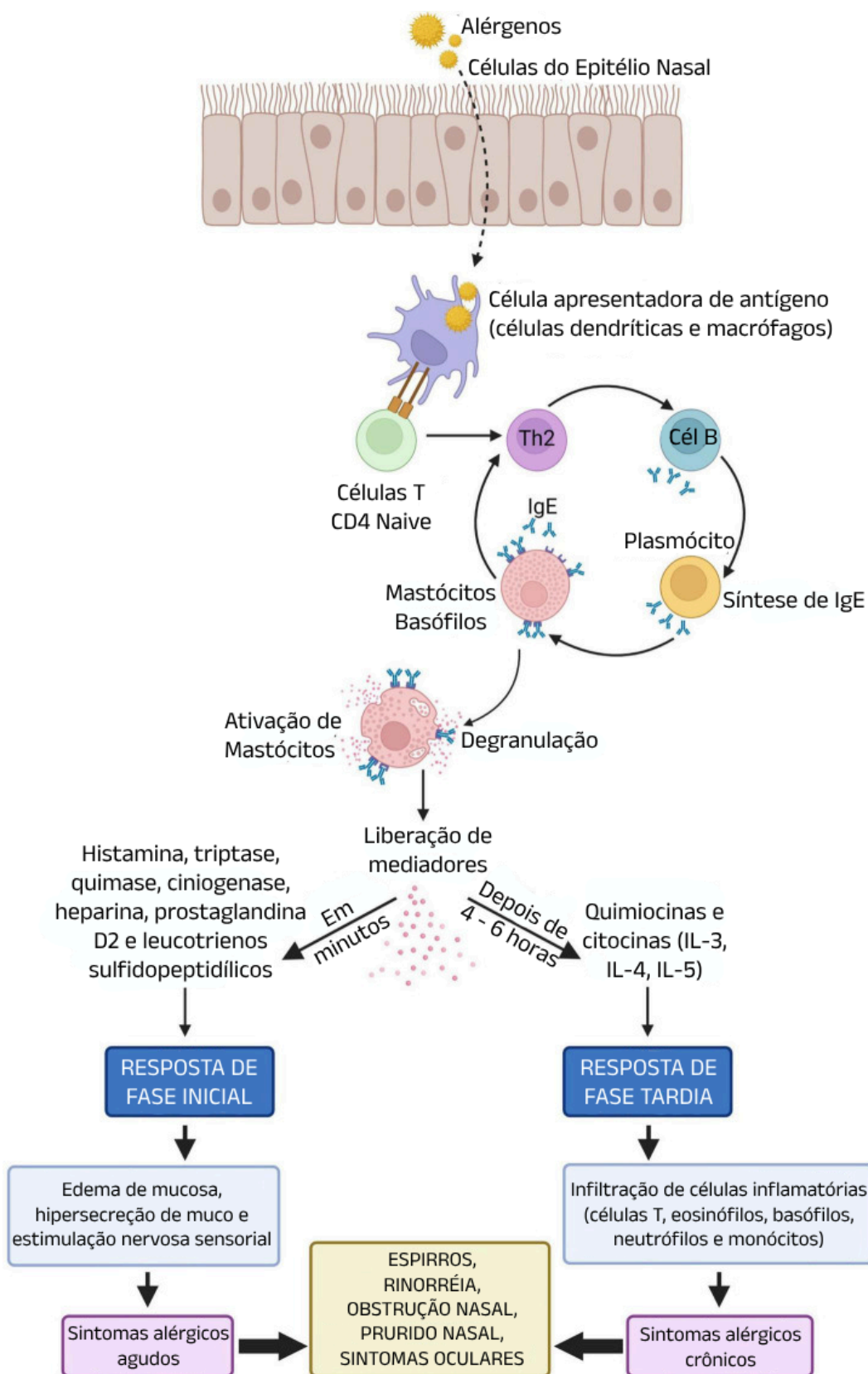


Figura 1 — Representação esquemática da fisiopatologia da Rinite Alérgica (RA). A exposição aos alérgenos ativa células apresentadoras de antígenos, que captam, processam e apresentam peptídeos de alérgenos na molécula de classe II do complexo principal de histocompatibilidade

(MHC). O complexo MHC se liga a receptores em células T CD4+ naïve, levando-as a se diferenciarem em células Th2. Citocinas liberadas por células Th2 interagem com células B para produzir IgE específica para alérgenos. A IgE se liga ao receptor Fc de mastócitos, ativando-os. Cerca de 20 minutos após a exposição a alérgenos nocivos e todo o processo descrito, a reticulação do receptor Fc nos mastócitos causa a liberação de mediadores alérgicos, como histamina, proteases e mediadores lipídicos (leucotrieno e prostaglandina D2), que provocam vazamento vascular, broncoconstrição, inflamação e hipermotilidade intestinal. Esses efeitos caracterizam a fase inicial da RA, associada a sintomas agudos. Após 4–6 horas de exposição aos alérgenos, inicia-se a fase tardia da resposta alérgica. O recrutamento de células inflamatórias é desencadeado por citocinas como IL-4 e IL-5, que promovem a ativação de diversas células inflamatórias, incluindo células T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos e monócitos na mucosa nasal. Esse processo facilita o influxo celular do sangue periférico e intensifica a inflamação da mucosa nasal. (Adaptado, NUR HUSNA et al., 2022).

A prevalência de alergias aumentou nos últimos 30 anos, principalmente asma, alergias alimentares, eczema e rinite alérgica (RA) (LIU et al., 2017). Além disso, a complexidade e a gravidade dessas doenças, continuam a aumentar, especialmente em crianças e jovens adultos, que estão arcando com o maior fardo dessas tendências (PAWANKAR et al., 2012). As alergias alimentares são reconhecidas como os distúrbios imunológicos mais comuns e são consideradas um risco mundial à saúde, principalmente em países desenvolvidos (RAI; BAI, 2017). A rinite alérgica (RA) está entre as doenças alérgicas mais comuns, afetando entre 10% e 20% da população total, portanto, é a doença crônica não transmissível mais prevalente no mundo (GREINER et al., 2011). Além de a RA ser um fator de risco potencial para asma, outra doença alérgica comum é o distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas, que atualmente afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (PAWANKAR et al., 2012). A doença inflamatória crônica da pele mais comum é a dermatite atópica (DA). Sua incidência aumentou de 2 a 3 vezes nos últimos anos em países industrializados (LANGAN; IRVINE; WEIDINGER, 2020). Esta doença inflamatória crônica da pele também é conhecida como eczema atópico, é muito pruriginosa e é caracterizada por eritema e edema e geralmente ocorre durante a infância (YANG et al., 2014). A DA pode ter um mecanismo misto mediado por IgE e não mediado por IgE (DEL GIUDICE et al., 2010). Quando não mediado por IgE, ela se manifesta como rinite alérgica, asma brônquica, dermatite atópica ou mesmo alergias alimentares e é definida como o desenvolvimento de

uma reação de hipersensibilidade imediata a antígenos ambientais e alimentares devido a uma predisposição genética (PAWANKAR et al., 2012). Uma forma variante da dermatite atópica (DA) é a dermatite alérgica de contato (DAC), caracterizada por uma resposta de hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T na epiderme. Nessa condição, os alérgenos, denominados "haptenos", possuem baixo peso molecular e se conjugam com proteínas específicas se tornando antigênicos (MORTZ; ANDERSEN, 2008).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças alérgicas estão relacionados à genética, ao meio ambiente e à falha de tolerância imunológica. Ademais, a composição e a atividade da microbiota intestinal desempenham um papel importante no desenvolvimento imunológico e, portanto, a eubiose da microbiota intestinal é reconhecida como um fator-chave na prevenção de alergias alimentares (PRINCE et al., 2015).

A “hipótese da higiene” sugere que os mamíferos evoluíram juntamente com outros vários microrganismos, que precisaram ser tolerados, e com isso assumiram o papel de indutores da imunorregulação. Desse modo, quando há uma alteração nessa relação simbiótica podem ocorrer distúrbios inflamatórios crônicos, evidenciando a importância da manutenção do equilíbrio da microbiota (ROOK; LOWRY; RAISON, 2013).

5.2 Microbiota Intestinal

O corpo humano é povoado por abundantes microrganismos em sua superfície e nas cavidades conectadas ao exterior. Esses colonizadores do intestino compõem a chamada microbiota, sendo a parte funcional e não dispensável do organismo humano. Esses microrganismos fornecem genes (microbioma) e funções adicionais que ampliam as capacidades da nossa espécie, desempenhando papéis importantes em diversos processos fisiológicos, como o desenvolvimento físico, a nutrição e a imunidade, entre outros. Algumas doenças crônicas como atopias, síndrome metabólica, doenças inflamatórias, câncer e alguns distúrbios de comportamento, estão associadas à disbiose: perda da variedade de espécies e redução do número desses microrganismos na microbiota intestinal (ÁLVAREZ et al.,

2021). Sendo assim, a microbiota intestinal é a chave para o desenvolvimento do sistema imunológico e a homeostase do indivíduo (SOMMER; BÄCKHED, 2013).

A composição da microbiota humana é modulada por diversos fatores, incluindo o tipo de parto, a idade gestacional, o padrão de alimentação inicial, a exposição precoce a antibióticos, entre outros (MILANI et al., 2017). Os recém-nascidos por parto vaginal apresentam uma microbiota inicial predominantemente derivada da microbiota vaginal materna, enquanto aqueles nascidos por cesariana apresentam perfis microbiológicos mais semelhantes à microbiota específica ou do ambiente externo (ARBOLEYA et al., 2018). Desse modo, a microbiota materna é de extrema importância para a formação da microbiota do bebê, portanto, o uso de antibióticos pela mãe como forma de profilaxia alteram a aquisição da microbiota intestinal (ZIMMERMANN; CURTIS, 2020).

Vários fatores moldam a composição microbiana, incluindo dieta, medicamentos e elementos relacionados ao hospedeiro, como sensores imunológicos inatos, peptídeos antimicrobianos e barreiras epiteliais (CHANG; KAO, 2019). A disbiose, caracterizada pela diminuição da diversidade microbiana e expansão de táxons específicos, está associada a várias doenças, incluindo doenças inflamatórias intestinais, obesidade e diabetes. Os mecanismos subjacentes à disbiose envolvem estresse oxidativo, indução de bacteriófagos e secreção de toxinas bacterianas (WEISS; HENNET, 2017). A interação complexa entre o hospedeiro e a microbiota é bidirecional, com metabólitos microbianos e componentes estruturais influenciando diretamente a fisiologia do hospedeiro (HA, 2014). Entender essas interações e os fatores que levam à disbiose é fundamental para criar novas abordagens terapêuticas e antecipar a eficácia de tratamentos (CHANG; KAO, 2019). A figura 2 ilustra os fatores que influenciam na composição da microbiota intestinal e as possíveis consequências da disbiose.

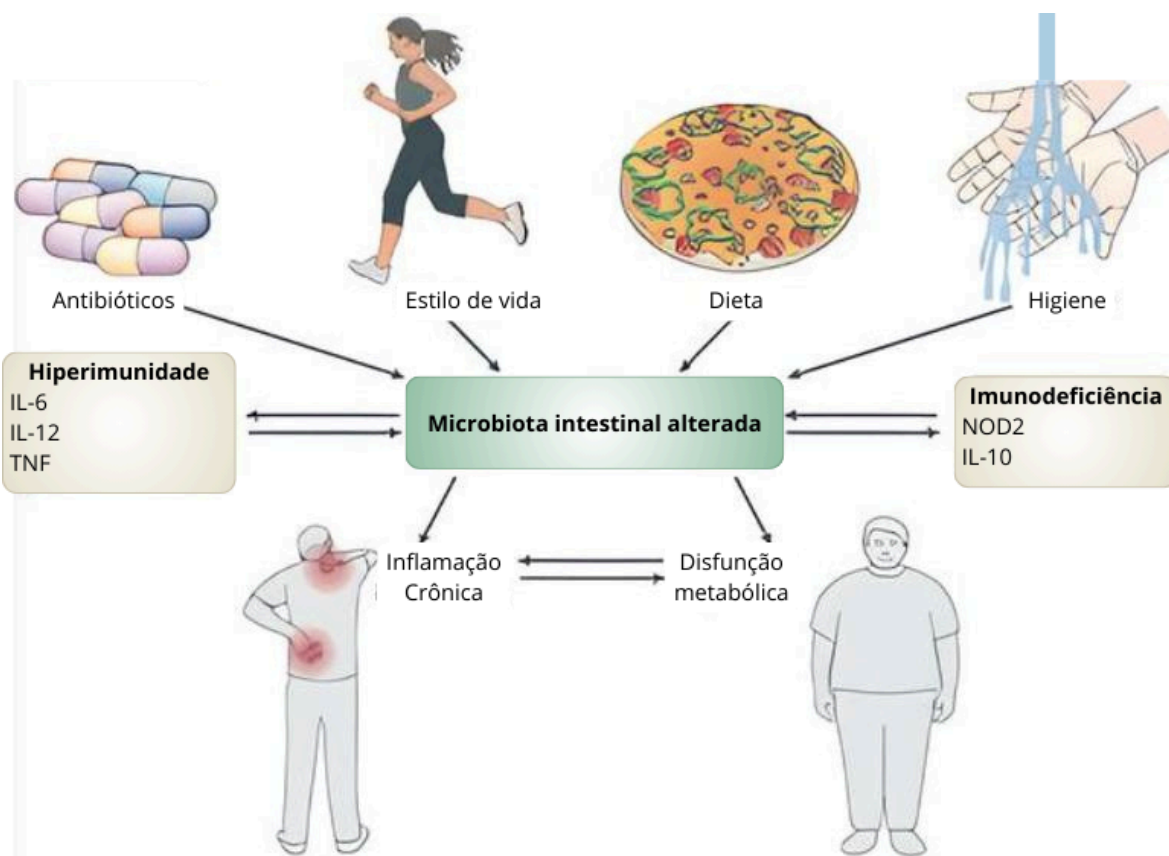


Figura 2 — Fatores que influenciam a microbiota intestinal e as possíveis consequências da disbiose. As alterações na microbiota intestinal podem ser causadas pelo uso de antibióticos, estilo de vida, dieta e higiene, podendo resultar em diversas disfunções no organismo, como inflamação crônica, distúrbios metabólicos e doenças intestinais. (Adaptado, SOMMER; BÄCKHED, 2013).

5.3 Probióticos

A definição aceita internacionalmente na atualidade, define probióticos como microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro (ANVISA, 2018; FERREIRA; LIMA; FORTES, 2021; SOUZA SANTOS et al., 2020).

5.3.1 Descoberta

A história dos probióticos remonta aos primórdios da humanidade, pois está profundamente conectada ao consumo de alimentos fermentados. Pode-se supor que, por volta de 10.000 anos atrás, com a transição da caça e coleta para a

agricultura, os seres humanos passaram a produzir alimentos e bebidas fermentadas. O iogurte era prático para os nômades, pois podia ser armazenado facilmente e tinha boa durabilidade. Assim, a fermentação é considerada uma das formas mais antigas de conservar alimentos, além de melhorar seu sabor e facilitar a digestão (GASBARRINI; BONVICINI; GRAMENZI, 2016). Porém, a evolução dos probióticos se deu com o estudo da microbiologia, fazendo assim a conexão entre alimentos fermentados, bactérias e a saúde. Em 1680, van Leeuwenhoek observou o processo de fermentação e a presença de células posteriormente nomeadas como leveduras na cerveja por meio do seu microscópio recém construído. Posteriormente, no final dos anos 1700, Lavoisier explicou o processo pelo qual os açúcares são convertidos em álcool e dióxido de carbono, destacando esse fenômeno da fermentação alcoólica como "um dos mais notáveis da química" (GOGINENI, 2013). A compreensão moderna dos probióticos surgiu no início dos anos 1900, quando Louis Pasteur identificou microrganismos responsáveis pela fermentação, e Elie Metchnikoff, conhecido como o "pai dos probióticos", associou a longevidade dos camponeses búlgaros ao consumo de produtos lácteos fermentados. Assim, Metchnikoff propôs que os microrganismos presentes nesses produtos poderiam inibir o crescimento de bactérias patogênicas no intestino, retardando o envelhecimento e prevenindo doenças. Ele sugeriu que o consumo de alimentos contendo esses microrganismos, poderia trazer benefícios ao organismo, como o iogurte, poderia promover a saúde intestinal e melhorar a imunidade (GASBARRINI; BONVICINI; GRAMENZI, 2016). Nessa época, Henry Tissier, um pediatra francês, observou que crianças com diarreia tinham em suas fezes um baixo número de bactérias caracterizadas por uma morfologia peculiar em forma de Y. Essas bactérias "bífidas" eram, ao contrário, abundantes em crianças saudáveis. Tissier sugeriu que essas bactérias poderiam ser administradas a pacientes com diarreia para ajudar a restaurar uma flora intestinal saudável (ALSAEED, 2017). Em 1989, Fuller definiu os probióticos como "suplementos alimentares microrganismos vivos que afetam benéficamente o animal hospedeiro, melhorando seu equilíbrio microorganismo intestinal" (BLASER, 2003).

Mais tarde, em 2001, um grupo de especialistas reunido pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO), juntamente com a OMS definiu probióticos como "microrganismos vivos que, ao serem consumidos em

quantidades apropriadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro" (JOINT FAO WHO WORKING GROUP ON DRAFTING GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF PROBIOTICS IN FOOD, 2006).

5.3.2 Microrganismos

Os microrganismos mais comuns usados como probióticos são as bactérias ácido-lácticas (BAL), particularmente dos gêneros *Lactobacilli*, *Streptococci*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Bifidobacteria* e algumas leveduras como *Saccharomyces boulardii* (GEORGE KERRY et al., 2018). Outros gêneros, como *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus* e certas cepas de *Escherichia coli*, também demonstraram propriedades probióticas (FIJAN; TER HAAR; VARGA, 2021).

Uma das maneiras pelas quais os probióticos promovem a saúde humana é inibindo o crescimento de bactérias patogênicas. Eles competem por nutrientes para crescimento e proliferação que, de outra forma, seriam utilizados por patógenos. Vários estudos demonstraram que probióticos como *Lactobacillus rhamnosus cepa GG* e *L. plantarum* mostraram a capacidade de inibir a fixação de *Escherichia coli* enteropatogênica no trato gastrointestinal (WILSON; PERINI, 1988). Esses probióticos para serem eficazes, devem ser resistentes aos sais biliares, às enzimas gástricas e ao pH baixo e não podem causar inflamação ou infecção da mucosa (WANG; YANG; HUYCKE, 2020).

O íleo terminal e o cólon parecem ser os locais preferidos para colonização por essas bactérias, respectivamente (AHMED et al., 2007). Entretanto, deve ser salientado que o efeito de uma bactéria é específico para cada cepa, não podendo ser extrapolado, inclusive para outras cepas da mesma espécie (GUARNER; MALAGELADA, 2003).

O gênero *Lactobacillus* inclui várias bactérias Gram positivas que são uma parte importante do grupo de bactérias do ácido láctico. Essas bactérias podem converter açúcares hexose em ácido láctico, produzindo assim um ambiente ácido que inibe o crescimento de várias espécies de bactérias nocivas (MAKAROVA et al., 2006).

5.4 Atividade imunomoduladora dos probióticos na microbiota intestinal

Os probióticos administrados por via oral interagem diretamente com células epiteliais intestinais (IECs) e células imunes da lâmina própria, utilizando receptores do tipo Toll-like (TLRs) como mediadores. Essas interações desencadeiam a produção de citocinas e quimiocinas, incluindo a proteína quimioatraente de macrófagos 1 (MCP-1), que sinaliza para outras células imunológicas e promove a ativação do sistema imunológico de mucosa (MIS). Este processo é caracterizado por um aumento na produção de células produtoras de imunoglobulina A (IgA) no intestino, brônquios e glândulas mamárias, bem como pela ativação de células T reguladoras que secretam interleucina-10 (IL-10) (MALDONADO GALDEANO et al., 2019).

Além disso, probióticos fortalecem a integridade da barreira intestinal ao estimular a produção de mucinas, proteínas de junção estreita, e pela proliferação de células de Goblet e Paneth. Outro mecanismo relevante é a modulação da microbiota intestinal, promovendo o equilíbrio microbiano e suprimindo o crescimento de microrganismos patogênicos, por meio da produção de substâncias antibacterianas e inibição competitiva da adesão de patógenos e toxinas ao epitélio intestinal; a regulação de respostas imunes por meio de respostas pró-inflamatórias inibidas e imunidade anti-inflamatória aprimorada; a manutenção da homeostase epitelial intestinal, como a preservação da estrutura e função da barreira e o bloqueio da apoptose em células epiteliais intestinais; e regulação do eixo intestino-cérebro através da produção de neurotransmissores e da função do nervo vago (YAN; POLK, 2020), como mostrado na figura 3.

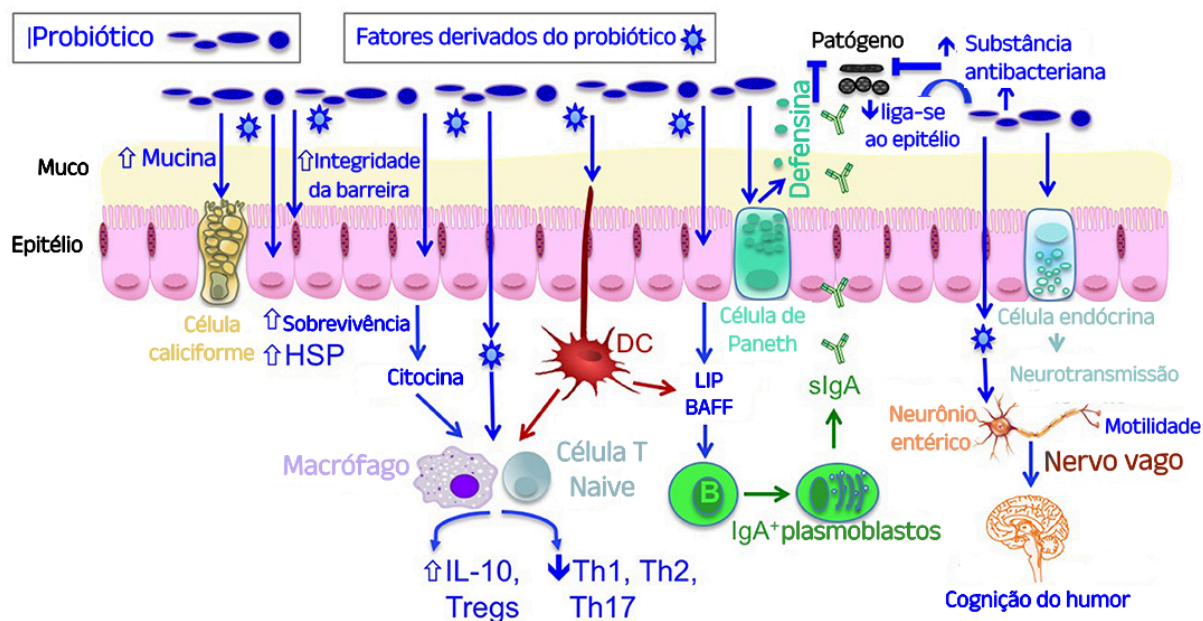


Figura 3 — Os mecanismos de ação probiótica. Os probióticos contribuem para manter a homeostase e a prevenção e/ou tratamento de doenças no hospedeiro, incluindo (1) bloquear efeitos bacterianos patogênicos produzindo substâncias antibacterianas e competindo com patógenos para se ligarem às células epiteliais; (2) promover a homeostase das células epiteliais intestinais aumentando a função de barreira, produção de muco, sobrevivência e respostas citoprotetoras; (3) definir o equilíbrio entre a imunidade de defesa necessária e excessiva aumentando a imunidade inata, como a produção de IgA e defensina, regulando positivamente a produção de citocinas anti-inflamatórias e inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias; e (4) regular o eixo intestino-cérebro através da produção de neurotransmissores e através do nervo vago. DC, célula dendrítica; IL, interleucina; HSP, proteína de choque térmico. (Adaptado, YAN; POLK, 2020).

Quando há o desequilíbrio e o aumento de produtos microorganismos como lipopolissacarídeos (LPS), seja por fatores como exposição a antibióticos, dieta, estilo de vida, causam alterações no sistema imunológico levando à ativação de macrófagos com a produção do fator de necrose tumoral α (TNF- α), que promove a transcrição de células T imaturas para as células Th2 com efeito negativo na permeabilidade da junção estreita. Esse excesso de LPS também leva à redução de células T reguladoras (Tregs) e, portanto, à amplificação dos efeitos da diferenciação de TNF- α e Th2. Esses componentes da microbiota normal são capazes de induzir a resposta inflamatória do intestino (YAMANISHI; PAWANKAR, 2020).

Os probióticos também demonstraram capacidade de aumentar a atividade microbicida de macrófagos peritoneais e esplênicos, contribuindo para a defesa

contra patógenos. Em modelos de desnutrição, incluindo subnutrição e obesidade, os probióticos foram eficazes em melhorar respostas imunes intestinais e sistêmicas, além de restaurar a histologia do intestino e do timo comprometidos. Adicionalmente, eles estão emergindo como estratégias seguras e naturais para a prevenção e manejo de alergias. Por meio da ativação de células Th1 e da produção de citocinas associadas, favorecendo a síntese de imunoglobulina G (IgG) em detrimento de anticorpos IgE, reduzindo respostas alérgicas. Evidências apontam que microrganismos probióticos, seus componentes celulares e produtos como leites fermentados exercem efeitos benéficos significativos nos sistemas imunológicos mucoso e sistêmico, ativando múltiplos mecanismos imunológicos de maneira coordenada (MALDONADO GALDEANO et al., 2019).

Estudos demonstram que o consumo prolongado de probióticos não interfere na homeostase intestinal, mas sua viabilidade é essencial para a interação com IECs e macrófagos, favorecendo predominantemente respostas imunológicas inatas. Macrófagos e células dendríticas (DCs) desempenham um papel central nessa resposta, sem induzir inflamação significativa, mas aumentando levemente a celularidade da lâmina própria (MALDONADO GALDEANO et al., 2019).

5.5 Probióticos no tratamento de alergias respiratórias

Os probióticos têm se mostrado promissores no tratamento de alergias respiratórias, particularmente rinite alérgica. Estudos sugerem que os probióticos podem restaurar o microbioma, melhorar a função da barreira intestinal e reduzir as respostas inflamatórias associadas a condições alérgicas (MIRAGLIA DEL GIUDICE et al., 2015). Embora as evidências da eficácia dos probióticos na asma permaneçam limitadas, vários ensaios demonstraram benefícios no alívio dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida de pacientes com rinite alérgica (GEMMA VILÀ-NADAL; ELSA PHILLIPS-ANGLÉS; JAVIER DOMÍNGUEZ-ORTEGA, 2016). Os probióticos podem exercer seus efeitos por meio de vários mecanismos, incluindo a modulação do sistema imunológico e o fortalecimento da barreira epitelial. As vias de administração oral e intranasal demonstraram potencial no tratamento de alergias respiratórias. No entanto, a eficácia dos probióticos pode variar dependendo das cepas específicas usadas (JAKUBCZYK; GÓRSKA, 2021).

Dada a significativa carga socioeconômica das alergias respiratórias, particularmente aquelas desencadeadas por ácaros da poeira doméstica, pesquisas adicionais sobre intervenções probióticas são necessárias (FASSIO; GUAGNINI, 2018).

5.6 Aplicação dos probióticos em ensaios clínicos para o tratamento de alergias respiratórias

5.6.1 TRATAMENTO COM UMA MISTURA PROBIÓTICA CONTENDO *BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS SUBSP. LACTIS BB12* E *ENTEROCOCCUS FAECIUM L3* PARA A PREVENÇÃO DE SINTOMAS DE RINITE ALÉRGICA EM CRIANÇAS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO (ANANIA et al., 2021):

Esse estudo foi realizado para avaliar os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores do uso de probióticos. Nele foi determinado o tratamento profilático com uma mistura de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 DSM 15954*, *Enterococcus faecium L3 LMG P-27496*., maltodextrina, oligofrutose, mono e diglicerídeos de ácidos graxos, visando observar se ela reduziria os sintomas e a necessidade de uso de medicamentos em crianças com rinite alérgica (RA).

Para isso, foram incluídas 250 crianças e adolescentes com idade entre 6 a 17 anos, afetadas pela RA. Os pacientes foram designados aleatoriamente, 150 para o grupo de intervenção, e 100 para o grupo placebo. O diagnóstico de RA foi confirmado por pediatras com base na história clínica, testes cutâneos e dosagem de IgE sérica específica para alérgenos, e de acordo com as diretrizes de Rinite Alérgica e Seu Impacto na Asma (ARIA) (BROŽEK et al., 2017). Os pacientes foram sensibilizados a alérgenos inalados, escolhidos individualmente, e selecionados a partir do histórico clínico. A mistura probiótica foi administrada nos três meses anteriores a essa sensibilização. Os participantes do grupo de intervenção foram tratados nos 3 meses anteriores ao início dos sintomas, além da terapia convencional com corticosteróides locais e/ou anti-histamínicos orais, e todos os pacientes possuíam prescrição de tratamento com ao menos um desses medicamentos. Aqueles do segundo grupo receberam placebo. Foi utilizado o *Nasal*

Symptoms Score (NSS) para avaliar a gravidade da RA antes e depois do tratamento com probióticos ou placebo. Todo esse processo está demonstrado na figura 4.

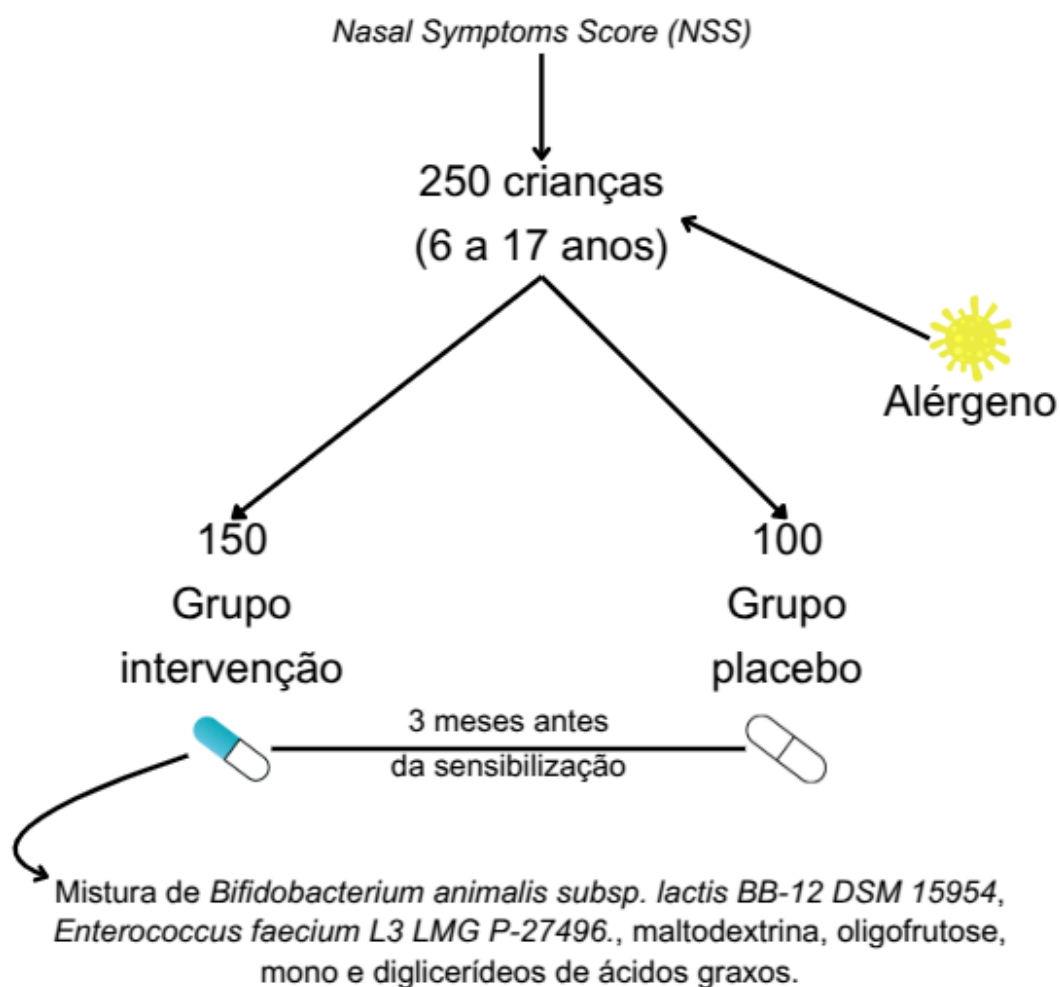


Figura 4 — Representação esquemática sobre o estudo “Tratamento com uma mistura probiótica contendo *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 e *Enterococcus faecium* L3 para a prevenção de sintomas de rinite alérgica em crianças: um ensaio clínico randomizado controlado”. (Imagem de autoria própria).

A prevalência desses alérgenos aos quais os pacientes foram submetidos estão contidos na tabela 1:

Tabela 1 — Alérgenos prevalentes na população do estudo.

ALÉRGENO	%
PARIETARIA	0,85
DPT, DPF, PÓLEN DE GRAMA	13,68
OLEA, PÓLEN DE GRAMA	0,85
DPT, DPF, PARIETARIA, PÓLEN DE GRAMA	7,7
DPT, DPF, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	2,6
DPT, DPF	17,95
DPT, DPF, PARIETARIA, OLEA, CYNODON, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	2,6
DPT, DPF, PARIETARIA, OLEA, PÓLEN DE GRAMA	4,27
PÓLEN DE GRAMA	5,13
LOLIUM	1,71
DPT, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	3,42
DPT, DPF, ALTERNARIA	1,71
DPT, DPF, PARIETARIA, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	0,85
DPT, DPF, PARIETARIA, CYNODON, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	1,71
LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	4,27
OLEA	0,85
ALTERNARIA	0,85
CYNODON, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	1,71
DPT, DPF, OLEA	3,42
OLEA, PÓLEN DE GRAMA	1,71
PARIETARIA, PÓLEN DE GRAMA	0,85
OLEA, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	0,85
DPT	0,85
CYNODON, LOLIUM	1,71
ALTERNARIA, PÓLEN DE GRAMA	0,85
PARIETARIA, LOLIUM	0,85
DPT, DPF, LOLIUM	0,85
DPF, DPT, OLEA, PÓLEN DE GRAMA	3,42
DPF, DPT, ALTERNARIA, PÓLEN DE GRAMA	2,6
DPT, DPF, PARIETARIA	1,71
DPT, DPF, PARIETARIA, ALTERNARIA	0,85
DPT, DPF, OLEA, CYNODON, LOLIUM	0,85
PARIETARIA, OLEA, PÓLEN DE GRAMA	0,85
PARIETARIA, OLEA, CYNODON, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	0,85
PARIETARIA, OLEA, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	0,85
OLEA, CYNODON, PÓLEN DE GRAMA	0,85
LOLIUM, ALTERNARIA, PÓLEN DE GRAMA	0,85
DPF, DPT, OLEA, ALTERNARIA, PÓLEN DE GRAMA	2,6
DPT, DPF, CYNODON, LOLIUM, PÓLEN DE GRAMA	0,85
DPT, DPF, CYNODON, PÓLEN DE GRAMA	0,85

DPT = *Dermatophagoides pteronissimum*; DPF = Farinha Dermatofagoide.

Fonte: Adaptado, ANANIA et al., 2021.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: pacientes com imunodeficiência, asma intrínseca ou sibilância secundária a uma etiologia infecciosa, infecções sistêmicas atuais, uso de probióticos ou prebióticos, antibióticos e tratamento atual ou anterior com terapia dessensibilizante. No questionário foi avaliado tanto pela gravidade, com escala de classificação dividida em quatro graus (0–3), onde 0 indica nenhum sintoma, 1 indica sintomas leves que são facilmente tolerados, 2 indica sintomas que são incômodos, mas toleráveis, e 3 indica sintomas graves, difíceis de tolerar e que interferem nas atividades diárias; quanto a duração. Sintomas como obstrução nasal, rinorreia, espirros e coceira nasal foram levados em consideração. A pontuação para a intensidade dos sintomas é dada da seguinte forma: 0 considerado como sem sintomas, 1 a 8 como rinite leve, 9 a 16 como rinite moderada, 17 a 24 como rinite grave.

Para esse estudo foi considerada a capacidade do *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 de modular o sistema imune promovendo a resposta Th1, e a capacidade do *Enterococcus faecium* L3 de preservar as Bifidobactérias endógenas. O probiótico e placebo foram administrados por via oral, um sachê por dia dissolvido em um copo de água, em jejum.

Para a análise estatística, a diferença dos questionários NSS de antes e depois do tratamento foi analisada pelo teste t pareado bicaudal, tendo o resultado mostrado na tabela 2:

Tabela 2 — Pontuação NSS na população de estudo.

	Antes do Tratamento	Após o Tratamento	Valor p
Grupo de intervenção (Grupo A)	14,07	5,43	2.2×10^{-16}
Grupo placebo (Grupo B)	14,51	13,6	0,52

Fonte: Adaptado, ANANIA et al., 2021.

Foi contado o número de crianças que usavam anti-histamínicos orais, corticóides locais ou ambos os medicamentos antes e depois do tratamento, em ambos os grupos. Então, para cada tipo de droga foi testada a diferença entre o número de crianças que tomaram esse medicamento antes e depois do tratamento, utilizando um teste de Fisher bicaudal. Os valores obtidos estão demonstrados nas tabelas 3 e 4:

Tabela 3 — Tratamento farmacológico da RA no grupo de intervenção.

Drogas	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Valor p
Antihistamínico (oral)	67 (57%)	7 (6%)	2,20E-15
Corticoesteroides (local)	88 (75%)	32 (27%)	2,23E-13
Ambos	48 (41%)	0 (0%)	1,50E-15

Fonte: Adaptado, ANANIA et al., 2021.

Tabela 4 — Tratamento farmacológico da RA no grupo de placebo.

Drogas	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Valor p
Antihistamínico (oral)	66 (78%)	74 (87%)	1,60E-01
Corticoesteroides (local)	71 (84%)	51 (60%)	8,20E-04
Ambos	54 (64%)	40 (40%)	4,00E-02

Fonte: Adaptado, ANANIA et al., 2021.

Ao final, dos 250 pacientes inscritos, apenas 203 completaram o estudo, sendo 117 do grupo de intervenção e 86 do grupo placebo. Essas desistências ocorreram pelos seguintes motivos: baixa adesão ao protocolo, descontinuação do tratamento e perda de consultas de acompanhamento devido à infecção por SARS-COV-2.

Com isso, foi realizada uma análise estatística na intervenção do grupo probiótico e com base na tabela 2 foi demonstrado que o tratamento com probiótico foi bem tolerado e não houve efeitos colaterais clinicamente relevantes, conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5 — Características basais da população do estudo.

	Probiótico (n. 117)	Placebo (n. 86)
Idade	10.5 ± 3.1	8.8 ± 3.5
Sexo (M/F)	73/44	49/36
Rinite	55 (47%)	37 (43,02%)
Asma + Rinite	50 (42,7%)	39 (45,34%)
Asma + Dermatite	1 (0,9%)	1 (1,17%)
Rinite + Dermatite	6 (5,1%)	6 (6,97%)
Rinite + Asma + Dermatite	5 (4,3%)	3 (3,49%)
TPS_DPT	88 (75,2%)	48 (62,3%)
TPS_DPF	86 (73,5%)	47 (61%)

TPS_Parietaria	29 (24,8%)	10 (13%)
TPS_Olea	29 (24,8%)	26 (33,8%)
TPS_Cynodon	15 (12,8%)	14 (18,2%)
TPS_Lolium	26 (22,2%)	18 (23,4%)
TPS_Pólen de grama	76 (65%)	38 (49,4%)
TPS_Alternaria	12 (10%)	8 (10,4%)
TPS = Teste Cutâneo em Picada; DPT = <i>Dermatophagoides pteronissimum</i> ; DPF = Farinha Dermatofagoide.		

Fonte: Adaptado, ANANIA et al., 2021.

Os resultados foram obtidos a partir da análise estatística aplicada ao NSS. Dessa forma, observa-se redução significativa no NSS dos pacientes tratados com o probiótico (Figura 5) quando comparado a aqueles que receberam apenas o placebo.

Gráfico de caixa NSS1 (antes) e NSS2 (depois) para o grupo de intervenção

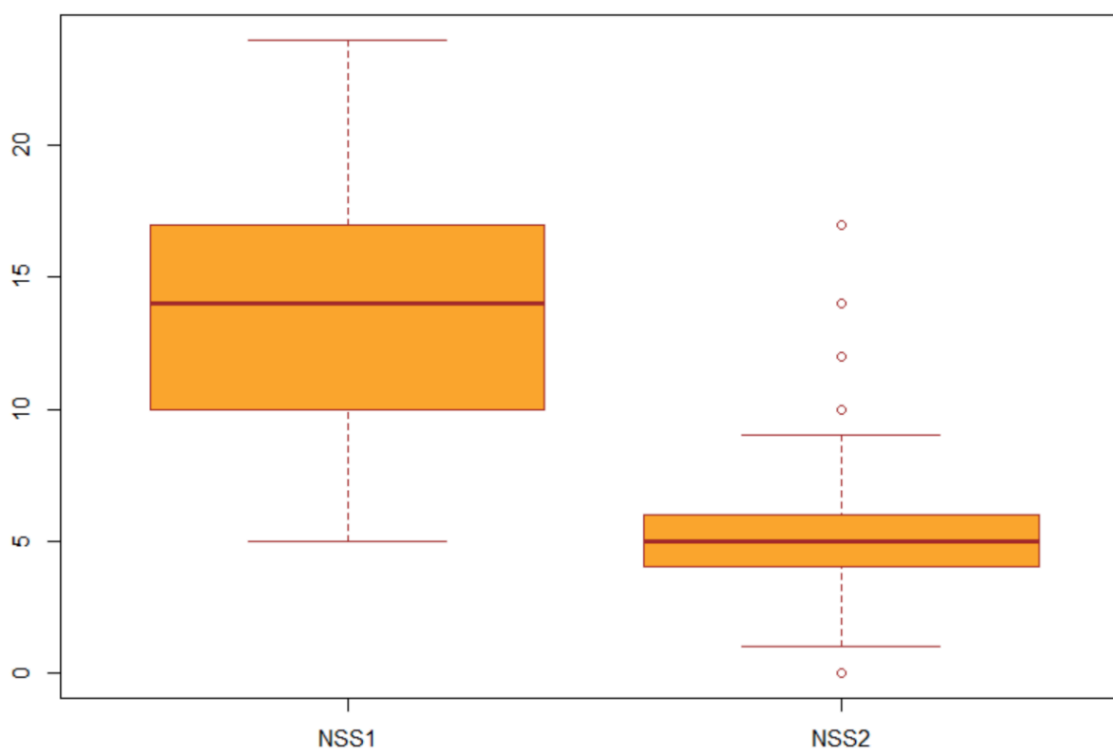


Figura 5 — Gráfico de caixa NSS1 (antes) e NSS2 (depois) da intervenção com probiótico demonstrando a redução significativa no NSS dos pacientes tratados com probiótico. (Adaptado, ANANIA et al., 2021).

A mudança na pontuação NSS da linha de base no grupo placebo é demonstrada na figura 6 que está a seguir:

Gráfico de caixa NSS1 (antes) e NSS2 (depois) para o grupo de placebo

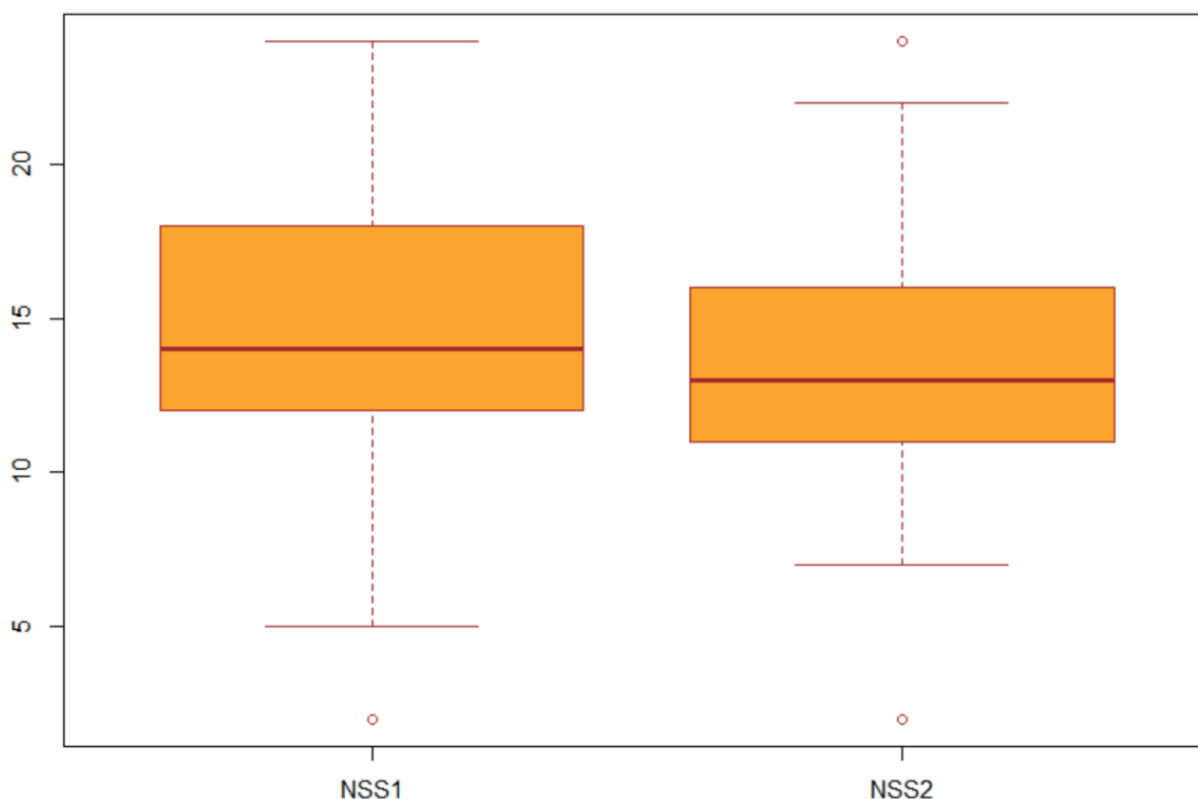


Figura 6 — Gráfico de caixa NSS1 (antes) e NSS2 (depois) do tratamento com placebo demonstrando a redução quase inexistente no NSS dos pacientes tratados com placebo. (Adaptado, ANANIA et al., 2021).

Para a relação ao uso de medicamentos, como anti-histamínicos orais, corticosteróides locais, ou ambos, foi testada a diferença entre o número de crianças que fizeram o uso deles antes do tratamento sugerido por esse estudo e após esse tratamento, com probiótico ou placebo. Para o grupo que foi tratado com o probiótico encontrou-se uma diminuição significativa na ingestão de todos os tipos de medicamentos, confirmando a tese inicial de que os probióticos possuem efeitos imuno moduladores positivos para a RA.

Desse modo, os resultados obtidos pelo estudo descrito acima reforçam a importância dos probióticos como importantes na prevenção e redução dos sintomas de RA em crianças, bem como diminuição no uso de medicamentos como os anti-histamínicos orais e os corticóides locais. É importante ressaltar que essas evidências não indicam que a suplementação probiótica reduza o risco de

desenvolver alergias em crianças, no entanto, elas sugerem que tal abordagem tenha papel positivo no manejo clínico de pacientes que possuem essa condição e/ou possuam histórico familiar e sejam expostos a fatores de risco.

5.6.2 TRATAMENTO COM MISTURA DE BIFIDOBACTERIUM (*B LONGUM* BB536, *B INFANTIS* M-63, *B BREVE* M-16V) EM CRIANÇAS COM RINITE ALÉRGICA SAZONAL E ASMA INTERMITENTE (MIRAGLIA DEL GIUDICE et al., 2017):

Este estudo teve como objetivo investigar se a mistura de Bifidobactérias de espécies diferentes, que contém *B. longum* BB536, *B. infantis* M-63, *B. breve* M-16V, poderia ser capaz de aliviar os sintomas nasais e afetar a qualidade de vida (QV) em crianças com RA e asma intermitente devido à alergia à Parietária. A planta *Parietaria* é uma erva daninha que é amplamente difundida na área do Mediterrâneo, e que muitas pessoas são alérgicas a ela, sendo assim responsável por até 25-30% de todos os pacientes alérgicos. O pólen de *Parietaria* é pequeno, e seu diâmetro médio é medido em microns. Como consequência, apenas alguns grãos conseguem penetrar na traqueia, e nenhum consegue atingir os bronquíolos terminais. Assim, uma alta frequência de asma pode ser induzida por inflamação brônquica derivada de eventos inflamatórios que ocorrem nas vias aéreas superiores, bem como por outros mecanismos imunológicos (CIPRANDI et al., 2018).

O estudo, prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, incluiu 40 crianças (18 meninos; idade média de $9 \pm 2,2$ anos) com rinite alérgica sazonal (RAS) e asma bem controlada, diagnosticadas segundo critérios do Iniciativa Global para a Asma (GINA) e com sintomas associados ao pólen de *Parietaria officinalis*. Foram incluídas crianças e adolescentes entre 4–17 anos com RAS e asma intermitente devido ao pólen de *Parietaria*, sintomas nasais documentados por pelo menos duas semanas, asma bem controlada e consentimento informado. Excluíram-se casos de infecções respiratórias, doenças crônicas, uso recente de medicamentos específicos ou asma não controlada. Os participantes foram subdivididos aleatoriamente em dois grupos: grupo placebo (Grupo A) e grupo tratado com uma mistura probiótica contendo *Bifidobactérias* *B.*

longum BB536, *B. infantis* M-63, *B. breve* M-16V (Grupo B). Ambos os grupos receberam um sachê diário por oito semanas. Medicamentos de resgate (cetirizina e salbutamol) foram permitidos e registrados. Os desfechos avaliados foram: sintomas nasais pontuados em uma escala de 0 a 3 pontuação total de sintomas (TSS) e qualidade de vida medida pelo questionário Mini Rinoconjuntivite. As avaliações ocorreram no início (T0) e ao final (T1) do tratamento, durante a temporada de pólen de Parietária.

Todas as crianças inscritas completaram o estudo, ambos os tratamentos foram bem tolerados e não houve efeitos colaterais clinicamente relevantes em crianças de ambos os grupos. No início do estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, incluindo a função pulmonar basal, que foi normal em todos os participantes, indicando homogeneidade entre os grupos. O uso de cetirizina foi sobreposto nos dois grupos e o uso de salbutamol também foi sobreposto nos dois grupos. O estudo foi representado pela figura 7.

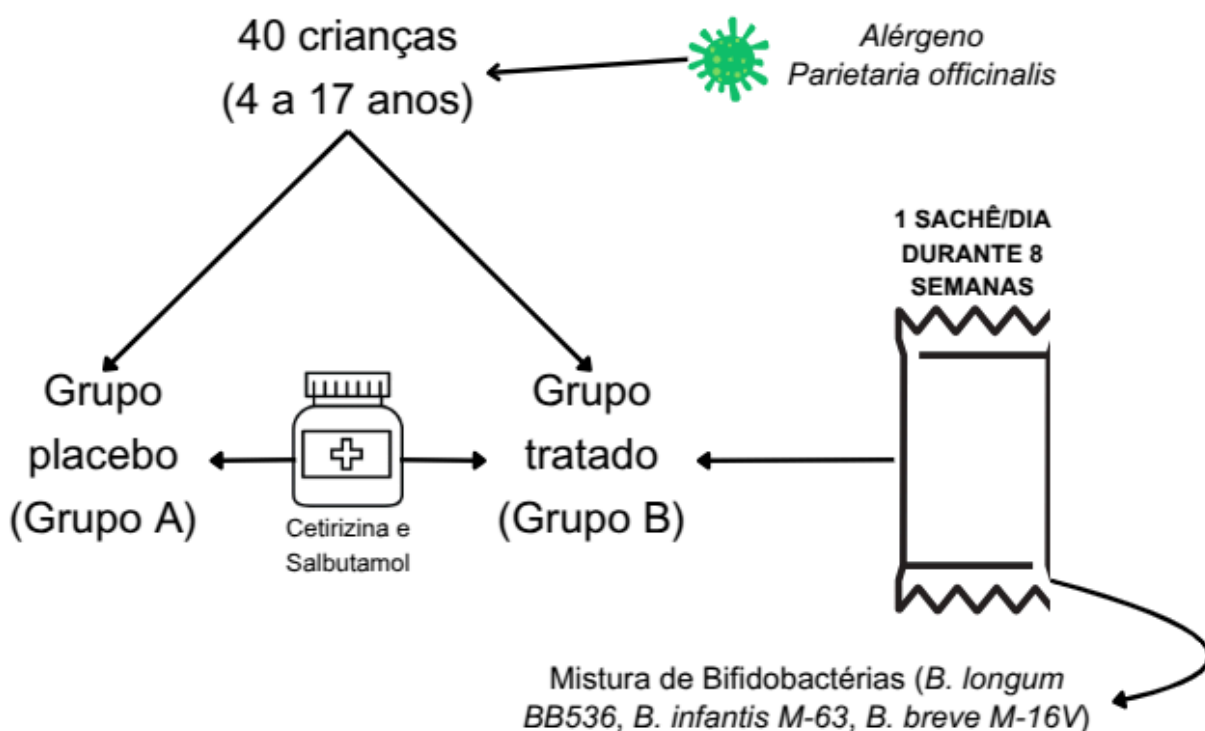


Figura 7 — Representação esquemática sobre o estudo “Tratamento com mistura de bifidobacterium (*B. longum* BB536, *B. infantis* m-63, *B. breve* M-16V) em crianças com rinite alérgica sazonal e asma intermitente”. (Imagem de autoria própria).

Os sintomas nasais como coceira nasal, espirros, rinorreia, obstrução nasal e coceira nos olhos foram pontuados usando uma escala de quatro pontos dados por: 0 = nenhum sintoma; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave, e a sua soma foi calculada dada como pontuação total de sintomas (TSS).

Como resultados o TSS aumentou significativamente no Grupo A, grupo placebo; enquanto diminuiu significativamente no Grupo B, conforme mostrado na figura 8.

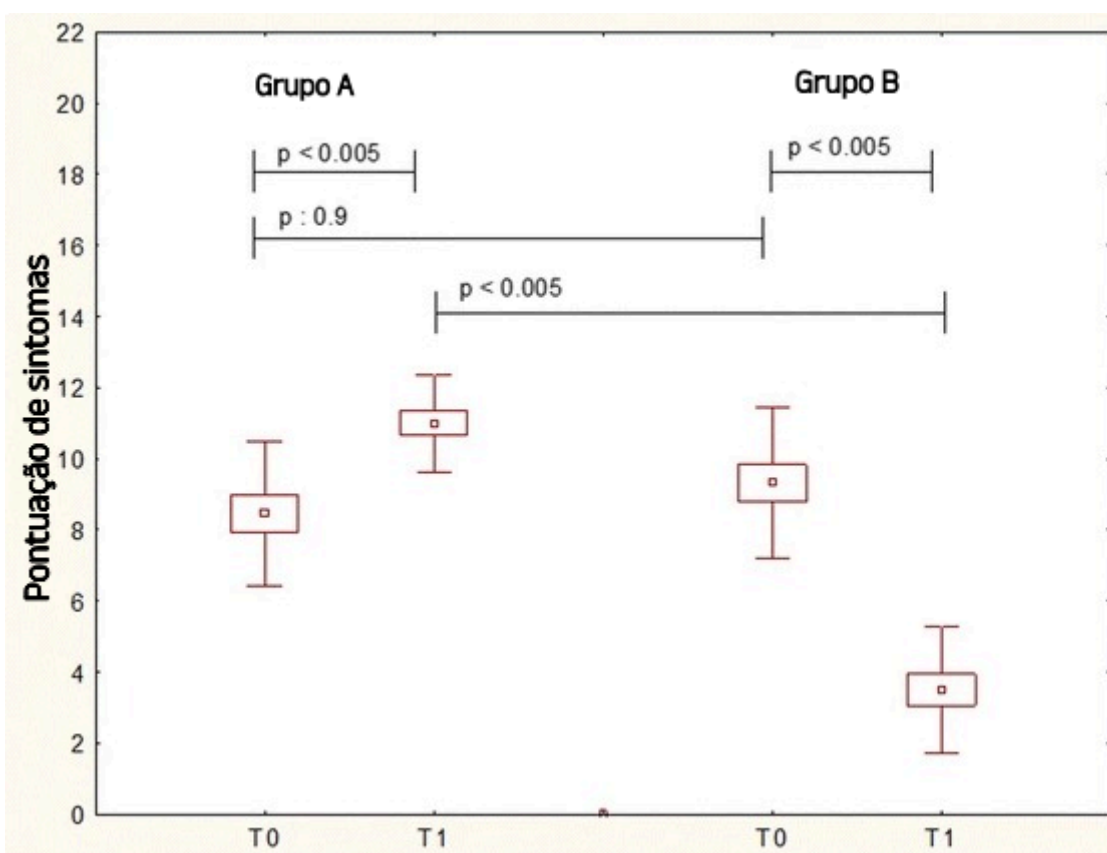


Figura 8 — Pontuações totais de sintomas em pacientes tratados com Placebo (Grupo A) ou mistura de Bifidobactérias (Grupo B) na linha de base (T0) e após o tratamento (T1). Os dados são expressos como medianas, IQR e desvios-padrão. A pontuação aumentou significativamente no Grupo A, grupo placebo; enquanto diminuiu significativamente no Grupo B. (Adaptado, MIRAGLIA DEL GIUDICE et al., 2017).

A qualidade de vida mudou significativamente em ambos os grupos durante o estudo. Para o grupo A aumentou significativamente, enquanto para o grupo B diminuiu significativamente conforme demonstrado na figura 9:

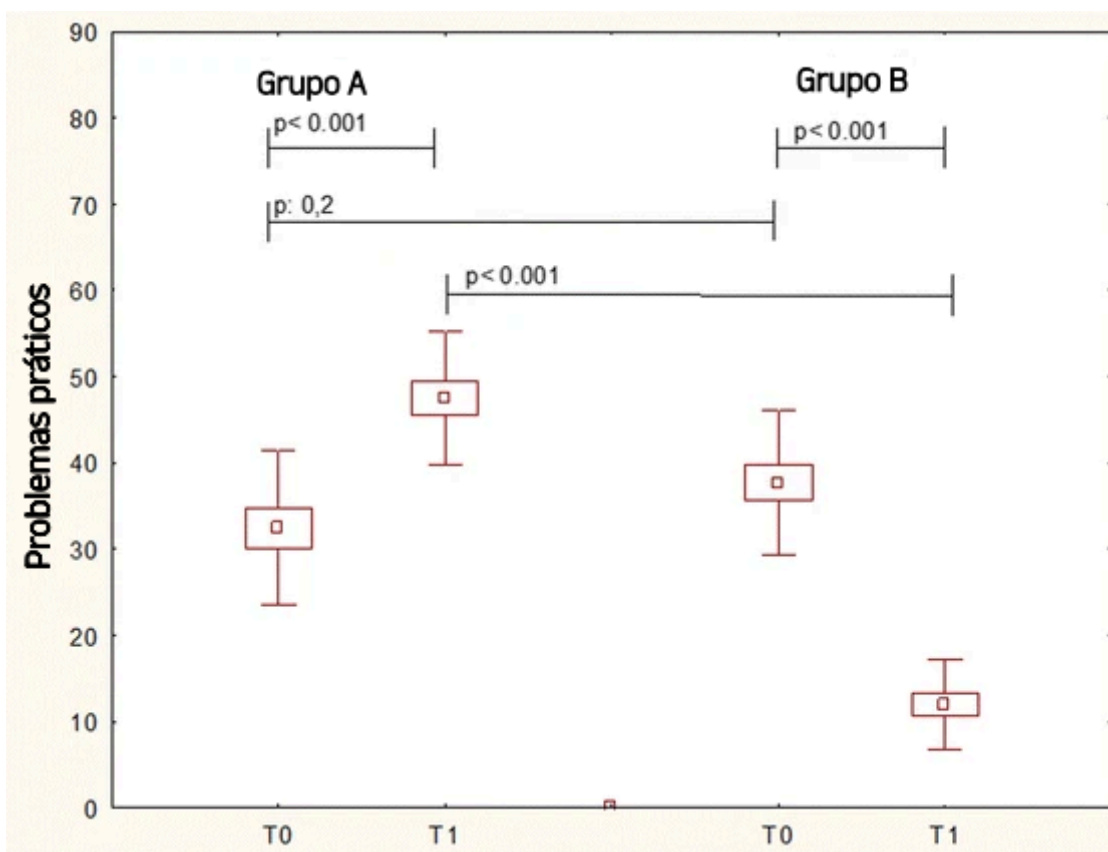


Figura 9 — Problemas práticos na qualidade de vida dos pacientes tratados com Placebo (Grupo A) ou mistura de Bifidobactérias (Grupo B) na linha de base (T0) e após o tratamento (T1). Os dados são expressos como medianas, IQR e desvios-padrão. O único item que mudou significativamente em ambos os grupos durante o estudo foram os problemas práticos. A pontuação aumentou significativamente no Grupo A, grupo placebo; enquanto diminuiu significativamente no Grupo B. (Adaptado, MIRAGLIA DEL GIUDICE et al., 2017).

O uso de probióticos em distúrbios alérgicos é fundamentado na capacidade dessas cepas de modular a interação entre a microbiota intestinal e a imunidade inata e adaptativa, favorecendo uma resposta Th1 e restaurando a função reguladora das células T (Treg), o que reduz a inflamação alérgica. As bifidobactérias, amplamente utilizadas como probióticos, possuem características confiáveis, incluindo resistência ao ácido gástrico e capacidade de aderir a células epiteliais humanas. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram benefícios no uso de misturas de Bifidobactérias em condições inflamatórias e gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável, e sugeriram efeitos moduladores na imunidade inata.

Com base nesses antecedentes, este estudo testou a hipótese de que uma combinação de *B. longum* BB536, *B. infantis* M-63 e *B. breve* M-16V poderia reduzir

sintomas de rinite alérgica sazonal (RAS) e melhorar a qualidade de vida (QoL) em crianças com RAS e asma intermitente. Os resultados confirmaram a eficácia significativa da mistura probiótica na redução de sintomas nasais e melhora da QoL, possivelmente devido à modulação da resposta imune, promovendo uma resposta Th1 e uma via Treg restaurada. Apesar de consistentes com estudos anteriores sobre probióticos, incluindo meta-análises sobre rinite alérgica e infecções respiratórias, o estudo possui limitações, como o pequeno tamanho amostral. Assim, os resultados devem ser interpretados como preliminares, sendo necessários ensaios multicêntricos maiores para validação. Além disso, o papel de um efeito placebo não pôde ser completamente descartado.

5.6.3 EFEITO PROTETOR DO *BIFIDOBACTERIUM INFANTIS* CGMCC313-2 EM MODELOS MURINOS DE ASMA DAS VIAS AÉREAS INDUZIDA POR OVOALBUMINA E ALERGIA ALIMENTAR INTESTINAL INDUZIDA POR B-LACTOGLOBULINA (LIU et al., 2017):

Neste estudo, foi investigado o efeito do *Bifidobacterium infantis* CGMCC313-2 em modelos murinos de asma induzida por ovoalbumina (OVA) e alergia alimentar causada por β -lactoglobulina (BLG). O probiótico foi administrado em dois contextos: durante a sensibilização (prevenção) e após a sensibilização (pré-tratamento). Os resultados indicam um efeito protetor do *B. infantis* CGMCC313-2 em ambos os modelos, sugerindo seu potencial terapêutico em doenças alérgicas. Os camundongos BALB/c machos com idades entre 6 e 8 semanas foram obtidos do *Laboratory Animal Center da Fourth Military Medical University* e todos os procedimentos neles foram aprovados pelo *Ethics Committee for Animal Studies da Fourth Military Medical University*. O probiótico bacteriano contendo *Bifidobacterium infantis* CGMCC313-2 foi preparado utilizando-se o pó contendo a bactéria em solução salina em concentrações de 5×10^{10} unidades formadoras de colônias (UFC)/mL.

Camundongos foram divididos em quatro grupos experimentais. O Grupo 1 (controle) recebeu solução salina e alúmen intraperitoneal, além de nebulização com solução salina por 30 minutos diariamente durante 7 dias consecutivos. O Grupo 2

(positivo) recebeu ovoalbumina (OVA) com alúmen intraperitoneal do Dia 0 ao Dia 7, seguido por nebulização com 1% de OVA do Dia 21 ao Dia 28. O Grupo 3 (prevenção) recebeu OVA com alúmen, nebulização com 1% de OVA, e foi alimentado com 0,2 mL/dia (5×10^{10} UFC/mL) de *B. infantis* do Dia 0 ao Dia 14. O Grupo 4 (pré-tratamento) seguiu o mesmo protocolo do Grupo 3, mas foi alimentado com *B. infantis* do Dia 15 ao Dia 28.

Nos modelos de asma, os grupos receberam OVA e alumínio intraperitonealmente, com os grupos de prevenção e pré-tratamento sendo alimentados com *B. infantis* antes ou após a sensibilização. Nos modelos de alergia alimentar, os camundongos receberam BLG e toxina da cólera por gavagem, sendo desafiados posteriormente com doses adicionais de BLG, enquanto os grupos de intervenção receberam *B. infantis* em períodos distintos. Isso foi representado na figura 10.



Figura 10 — Representação esquemática sobre o estudo “Efeito protetor do *Bifidobacterium infantis* CGMCC313-2 em modelos murinos de asma das vias aéreas induzida por ovoalbumina e alergia alimentar intestinal induzida por β -lactoglobulina”. (Imagem de autoria própria).

As análises incluíram níveis séricos de IgE, IgG1, citocinas (IL-4, IL-10, IL-13 e IFN- γ) por Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e celularidade no fluido broncoalveolar (BALF) e no tecido intestinal e pulmonar por coloração com hematoxilina-eosina (HE). Os dados mostraram alterações inflamatórias e imunes, e

os grupos tratados com *B. infantis* exibiram melhora significativa na inflamação e na resposta imunológica.

Os principais achados incluem: nos modelos de asma, o *B. infantis* reduziu significativamente os níveis séricos de IgE e IgG1 específicos de OVA nos grupos de prevenção e pré-tratamento, com maior eficácia no grupo de prevenção (Figura 8A e B). Nos modelos de alergia alimentar, o *B. infantis* diminuiu os níveis de IgE total em ambos os grupos, com redução mais acentuada no pré-tratamento. Isso é demonstrado na figura 11.

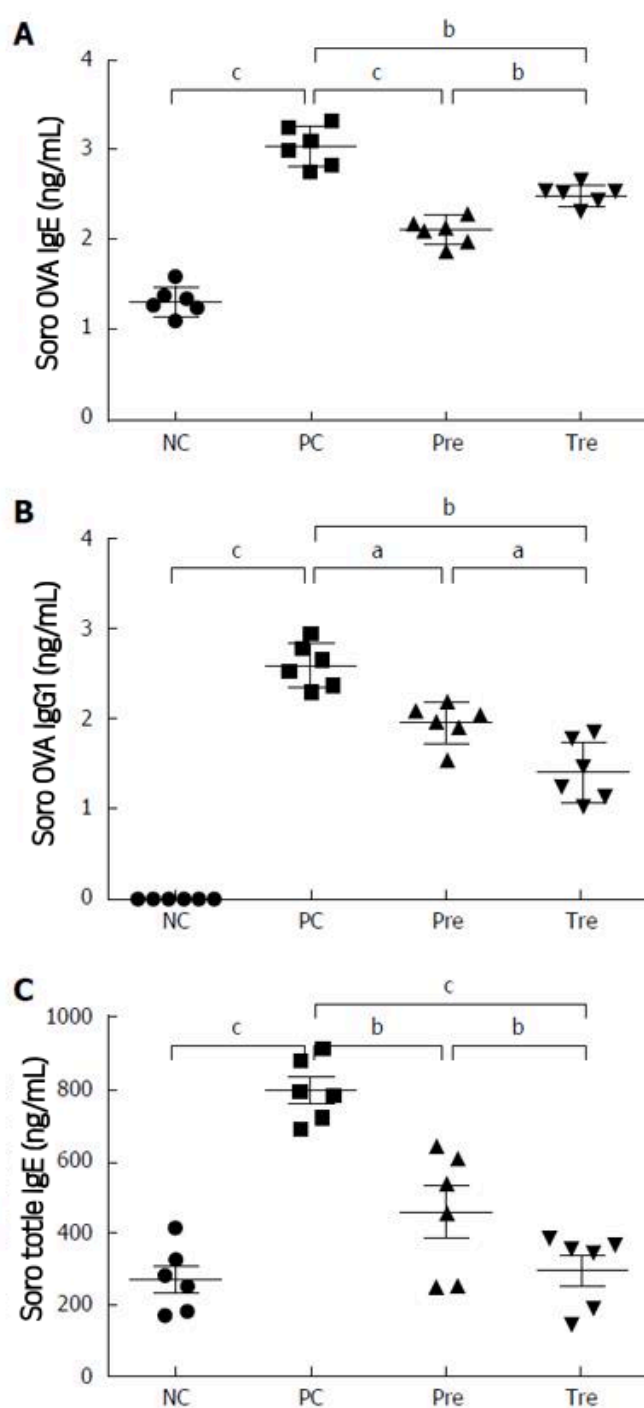


Figura 11 — Efeito de *B. infantis* CGMCC313-2 na reversão de IgE e IgG1 em modelos de camundongos com asma induzida por ovoalbumina e alergia alimentar induzida por β -lactoglobulina. A e B: Houve aumentos significativos na expressão de IgE e IgG1 específicos de OVA no grupo controle positivo (PC; Grupo 2) em comparação com o grupo controle normal (NC; Grupo 1) no modelo de camundongo com asma alérgica. Os grupos de prevenção (pré; Grupo 3) e pré-tratamento (tre; Grupo 4) após a administração de *B. infantis* CGMCC313-2 apresentaram expressão diminuída; C: Um aumento significativo na expressão total de IgE foi observado no grupo controle positivo (PC; Grupo 2) em comparação com o grupo controle normal (NC; Grupo 1) no modelo de camundongo

com alergia alimentar induzida por BLG. Os grupos de prevenção (pr ; Grupo 3) e pré-tratamento (tre; Grupo 4) após a administração de *B. infantis* CGMCC313-2 apresentaram expressão diminuída. As diferenç as estatísticas são representadas da seguinte forma: a $P < 0,05$; b $P < 0,01$ e c $P < 0,001$. (Adaptado, LIU et al., 2017).

Quanto ao peso corporal, os camundongos sensibilizados com BLG apresentaram perda de peso, enquanto os grupos tratados com *B. infantis* recuperaram o peso, com maior ganho no pré-tratamento.

Nos camundongos induzidos por OVA nos pulmões e por BLG no intestino a inflamação foi significativamente reduzida nos grupos tratados com *B. infantis*, evidenciado pela diminuição da infiltração de leucócitos e redução das alterações histológicas em colora es HE.

O *B. infantis* reduziu significativamente os níveis de IL-4 e IL-13 no soro (Figura 12A e 12B) e BALF (Figura 12D e 12E), indicando modulação de citocinas pró-inflamatórias. A IL-10 sérica diminuiu no grupo controle positivo e nos grupos de tratamento (Figura 12C), e não foi detectada no BALF. O IFN- γ não foi detectado em nenhum grupo.

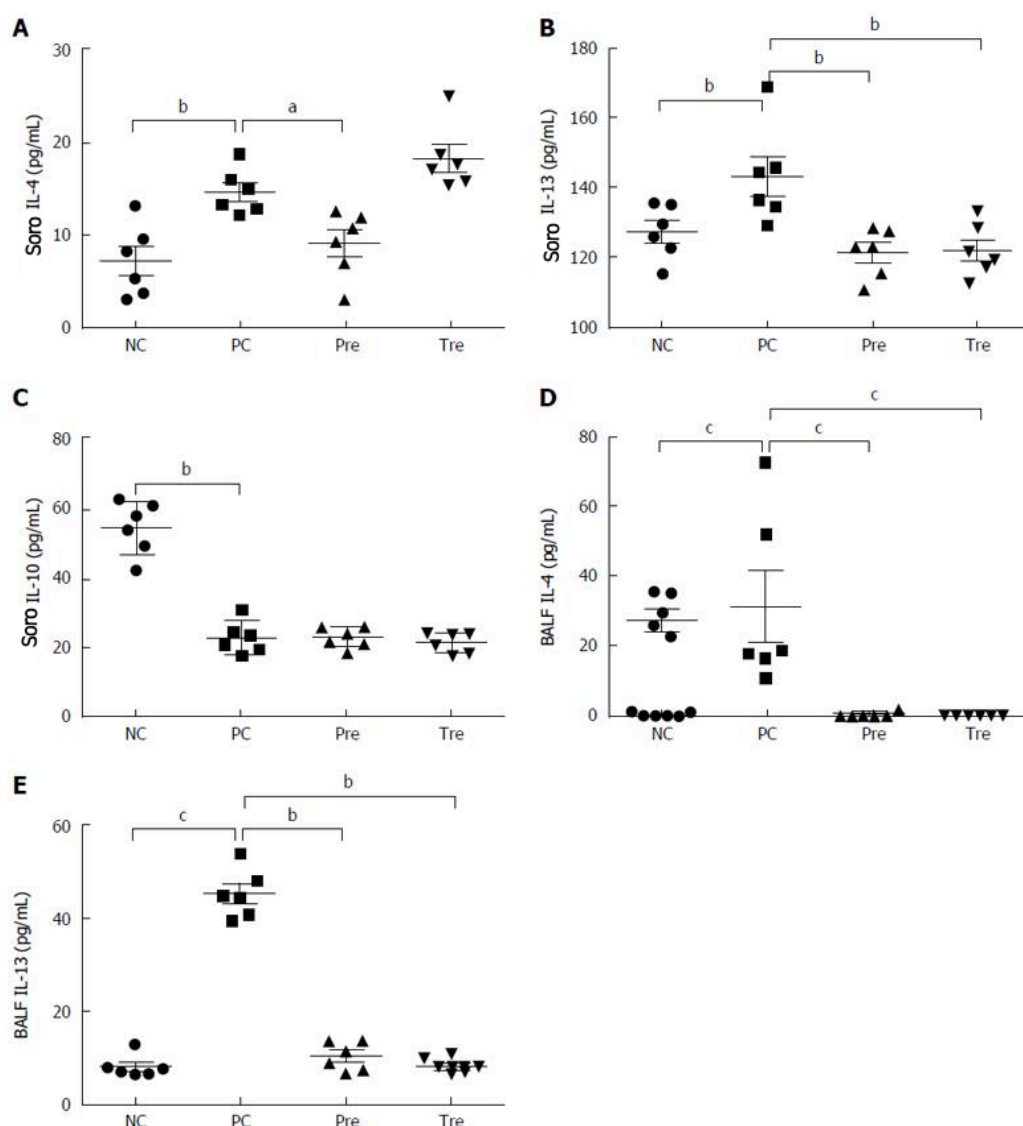


Figura 12 — Efeitos de *B. infantis* CGMCC313-2 em citocinas no soro e fluido de lavagem broncoalveolar. IL-4, IL-10 e IL-13 no soro e BALF foram determinados em camundongos com alergia alimentar induzida por BLG e camundongos com asma alérgica induzida por OVA, respectivamente. A: IL-4 sérica no grupo de prevenção (pré; Grupo 3); B: IL-13 sérica nos grupos de prevenção (pré; Grupo 3) e pré-tratamento (tre; Grupo 4) foi significativamente diminuída em comparação com o grupo controle positivo (PC; Grupo 2); C: Não houve diferença significativa na IL-10 entre o grupo controle positivo (PC; Grupo 2), grupo de prevenção (pré; Grupo 3) e pré-tratamento (tre; Grupo 4), que foi significativamente diminuída quando comparada com o grupo controle normal (NC; Grupo 1); D: As concentrações de BALF IL-4 e (E) BALF IL-13 foram significativamente diminuídas no grupo de prevenção (pré; Grupo 3) e no grupo de pré-tratamento (tre; Grupo 4) tratado com *B. infantis* CGMCC313-2. As diferenças estatísticas são representadas da seguinte forma: a $P < 0,05$; b $P < 0,01$ e c $P < 0,001$. (Adaptado, LIU et al., 2017).

Esses resultados sugerem que o *B. infantis* CGMCC313-2 tem potencial para atenuar a resposta inflamatória e modular o sistema imunológico em alergias alérgicas e alimentares, com impacto mais significativo no pré-tratamento.

Os efeitos imunológicos da administração de *B. infantis* CGMCC313-2 reduziram significativamente os níveis de IgE total, IgE e IgG1 específicos, bem como as citocinas Th2 (IL-13), associadas à inflamação alérgica. Apesar disso, a IL-4 apresentou aumento nos grupos tratados, o que contrasta com os resultados de IL-13 e IgE, sugerindo a necessidade de estudos adicionais para elucidar seu papel.

Nos modelos de asma, houve diminuição da inflamação pulmonar e infiltração celular após a administração do probiótico. Nos modelos de alergia alimentar, o probiótico atenuou a inflamação intestinal e melhorou a perda de peso dos camundongos sensibilizados. O estudo pontuou que o probiótico não promoveu aumento de IL-10, citocina associada à tolerância imunológica via células T reguladoras (Treg), sugerindo especificidade de cepa na imunomodulação. Os níveis de IFN- γ foram indetectáveis devido à baixa sensibilidade da técnica utilizada.

Os resultados indicam que *B. infantis* CGMCC313-2 pode modular respostas inflamatórias e alérgicas em diferentes sistemas, destacando-se como uma cepa promissora para a prevenção e tratamento de doenças alérgicas, incluindo asma e alergias alimentares. No entanto, estudos clínicos e experimentais adicionais são necessários para confirmar esses efeitos e compreender melhor os mecanismos envolvidos.

6 CONCLUSÃO

O uso de probióticos como ferramenta terapêutica tem ganhado destaque, pois esses microrganismos vivos desempenham um papel essencial na modulação da resposta imunológica e no fortalecimento da barreira intestinal. Estudos indicam que os probióticos possuem potencial para prevenir e tratar alergias, estimulando a atividade das células T reguladoras, inibindo a produção de IgE e reduzindo a inflamação. Além disso, contribuem para a restauração da homeostase intestinal, um fator crucial no contexto de doenças alérgicas, como a rinite alérgica, e podem também trazer benefícios para outras condições respiratórias. Esses efeitos foram observados nos estudos analisados neste trabalho e estão sintetizados na Tabela 6.

Apesar dos resultados promissores, especialmente na rinite alérgica, a eficácia dos probióticos na asma e em outras formas de alergia ainda precisa ser melhor compreendida. A individualidade da resposta imunológica e a importância das cepas específicas são fatores determinantes que ainda carecem de investigação aprofundada. Embora se saiba que os probióticos modulam a microbiota intestinal e a resposta imune, os mecanismos exatos pelos quais reduzem alergias ainda não estão totalmente esclarecidos. A interação entre microbiota, sistema imunológico e alergias precisa ser mais bem explorada, uma vez que fatores como genética, dieta, ambiente e composição da microbiota intestinal influenciam os efeitos dos probióticos, tornando desafiador padronizar um tratamento eficaz para todos. Essas variáveis impactam a reprodutibilidade dos estudos e dificultam a obtenção de diretrizes terapêuticas consistentes.

Outro desafio é a escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados de longo prazo, essenciais para confirmar a eficácia e a segurança dos probióticos no tratamento de alergias. Além disso, a regulamentação desses suplementos ainda é inconsistente, diferindo das normas aplicadas aos medicamentos. Isso pode levar a variações na qualidade, concentração e viabilidade das cepas utilizadas. A estabilidade dos produtos também representa uma dificuldade, pois os microrganismos precisam sobreviver ao armazenamento, ao ambiente gástrico e à colonização intestinal para exercerem seus efeitos benéficos.

Além disso, muitos benefícios dos probióticos parecem ser transitórios, desaparecendo com a interrupção do consumo. Isso levanta questionamentos sobre a viabilidade de um tratamento contínuo e seus custos a longo prazo.

Portanto, a utilização de probióticos como terapia deve ser baseada em evidências científicas robustas. Estudos futuros com amostras maiores e metodologias mais rigorosas são fundamentais para compreender melhor seu impacto no tratamento de doenças alérgicas e na promoção de uma imunidade equilibrada. A pesquisa sobre microbiota intestinal e probióticos abre novas perspectivas no manejo das alergias, com um foco relevante na modulação da resposta imunológica e na restauração da eubiose intestinal.

Tabela 6 — Resumo dos estudos e seus resultados.

Autor e ano	Representação	Probiótico	Concentração	Período utilizado	Resultados
Caterina Anania, Vincenza Patrizia Di Marino, Francesca Olivero, Daniela De Candiiti, Giulia Brindisi, Federico Iannilli, Giovanna De Castro, Anna Maria Zicari, Marzia Duse (2021)	<p>250 crianças (6 a 17 anos) ← Alérgeno</p> <p>150 Grupo intervenção (Probiótico) 100 Grupo placebo (Placebo)</p> <p>Nasal Symptoms Score (NSS)</p> <p>3 meses antes da sensibilização</p>	<i>Bifidobacterium animalis</i> Subsp. <i>Lactis</i> BB12 e <i>Enterococcus faecium</i> L3	Mistura contendo 2×10^9 UFC de <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> BB12 e 2×10^9 de <i>Enterococcus faecium</i> L3, maltodextrina, oligofrutose e mono e diglicerídeos de ácidos graxos. Uma embalagem contendo 14 sticks de 2,5 g.	Três meses anteriores à exposição alérgica.	Redução em seus sinais e sintomas alérgicos e necessidade de terapias convencionais (corticosteróides locais e anti-histamínicos orais).
Michele Miraglia Del Giudice, Cristiana Indolfi, Michele Capasso, Nunzia Maiello, Fabio Decimo & Giorgio Ciprandi (2017)	<p>40 crianças (4 a 17 anos) ← Alérgeno <i>Parietaria officinalis</i></p> <p>Grupo placebo (Grupo A) Grupo tratado (Grupo B)</p> <p>Cetirizina e Salbutamol</p> <p>1 SACHÊ/DIA DURANTE 8 SEMANAS</p>	Mistura de Bifidobactérias	Mistura de Bifidobactérias, <i>B longum</i> BB536 (3×10^9 UFC), <i>B infantis</i> M-63 (1×10^9 UFC) e <i>B breve</i> M-16 V (1×10^9 UFC) como pó em sachê de 3 mg.	Durante a temporada de pólen.	Redução significativa dos sintomas e melhora significativa na qualidade de vida.
Meng-Yun Liu, Zhen-Yu Yang, Wen-Kui Dai, Jian-Qiong Huang, Yin-Hu Li, Juan Zhang, Chuang-Zhao Qiu, Chun Wei, Qian Zhou, Xin Sun, Xin Feng, Dong-Fang Li, He-Ping Wang, Yue-Jie Zheng (2017)	<p>CONTROLE: SOLUÇÃO SALINA E ALÚMEN INTRAPERITONEAL NEBULIZAÇÃO COM SOLUÇÃO SALINA 30 MINUTOS DIARIAMENTE 7 DIAS CONSECUTIVOS</p> <p>POSITIVO: OVOALBUMINA (OVA) COM ALÚMEN INTRAPERITONEAL DO DIA 0 AO DIA 7 NEBULIZAÇÃO COM 1% DE OVA DO DIA 21 AO DIA 28</p> <p>PREVENÇÃO: OVOALBUMINA (OVA) COM ALÚMEN INTRAPERITONEAL DO DIA 0 AO DIA 7 NEBULIZAÇÃO COM 1% DE OVA DO DIA 21 AO DIA 28 ALIMENTADO COM 0,2 ML/DIA DE <i>B. INFANTIS</i> DO DIA 0 AO DIA 14</p> <p>PRÉ-TRATAMENTO: OVOALBUMINA (OVA) COM ALÚMEN INTRAPERITONEAL DO DIA 0 AO DIA 7 NEBULIZAÇÃO COM 1% DE OVA DO DIA 21 AO DIA 28 ALIMENTADO COM 0,2 ML/DIA DE <i>B. INFANTIS</i> DO DIA 15 AO DIA 28</p>	<i>Bifidobacterium infantis</i> CGMCC313-2	<i>B. infantis</i> CGMCC313-2 foram ajustadas em concentrações de 5×10^{10} (UFC)/mL na solução salina.	Em dias específicos para o tratamento de cada grupo, sendo um grupo antes dos sintomas e outro grupo durante.	Em camundongos, a administração oral de <i>B. infantis</i> CGMCC313-2 durante ou após a sensibilização ao alérgeno pode aliviar a inflamação alérgica nas vias aéreas e no intestino.

Fonte: Autoria própria.

7 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. **Imunologia celular e molecular**. [s.l.] Elsevier, 2017.

AHMED, S. et al. Mucosa-Associated Bacterial Diversity in Relation to Human Terminal Ileum and Colonic Biopsy Samples. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 73, n. 22, p. 7435–7442, 15 nov. 2007.

ALSAEED, G. ABOUT PREBIOTICS AND PROBIOTICS. **World Journal of Pharmaceutical Research**, p. 263–266, 1 jul. 2017.

ÁLVAREZ, J. et al. Microbiota intestinal y salud. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 44, n. 7, p. 519–535, ago. 2021.

ANANIA, C. et al. Treatment with a Probiotic Mixture Containing Bifidobacterium animalis Subsp. Lactis BB12 and Enterococcus faecium L3 for the Prevention of Allergic Rhinitis Symptoms in Children: A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1315, 16 abr. 2021.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 241, DE 26 DE JULHO DE 2018**. Diário Oficial da União (DOU), Edição nº 144, , 27 jul. 2018. Disponível em: <https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&cod_menu=1686&cod_modulo=135&link=S&numeroAto=00000241&orgao=RDC%2FC%2FANVISA%2FMS&seqAto=000&tipo=RDC&valorAno=2018>. Acesso em: 16 jan. 2025

ARBOLEYA, S. et al. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 73, n. Suppl. 3, p. 17–23, 2018.

BLASER, M. J. Probiotics and Prebiotics: Where Are We Going? **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 5, p. 610–610, maio 2003.

BROŽEK, J. L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 4, p. 950–958, out. 2017.

CHANG, C.-S.; KAO, C.-Y. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. **Journal of Biomedical Science**, v. 26, n. 1, p. 59, dez. 2019.

CIPRANDI, G. et al. Parietaria Allergy: An Intriguing Challenge for the Allergist. **Medicina**, v. 54, n. 6, p. 106, 7 dez. 2018.

DEL GIUDICE, M. M. et al. Food Allergy and Probiotics in Childhood. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 44, n. Supplement 1, p. S22–S25, set. 2010.

FALCON, R. M. G.; CAOILI, S. E. C. Immunologic, genetic, and ecological interplay of factors involved in allergic diseases. **Frontiers in Allergy**, v. 4, p. 1215616, 3 ago. 2023.

FASSIO, F.; GUAGNINI, F. House dust mite-related respiratory allergies and probiotics: a narrative review. **Clinical and Molecular Allergy**, v. 16, n. 1, p. 15, dez. 2018.

FERREIRA, J. V.; LIMA, F. C.; FORTES, R. C. Aspectos clínicos da suplementação de probióticos em pacientes oncológicos: Uma revisão de literatura / Clinical aspects of probiotics supplementation in oncological patients: A literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 115718–115738, 29 dez. 2021.

FIJAN, S. Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 5, p. 4745–4767, 5 maio 2014.

FIJAN, S.; TER HAAR, J. A.; VARGA, L. Probiotic Microorganisms and Their Benefit to Human Health. Em: **Advances in Probiotics**. [s.l.] Elsevier, 2021. p. 3–22.

GASBARRINI, G.; BONVICINI, F.; GRAMENZI, A. Probiotics History. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 50, n. Supplement 2, p. S116–S119, nov. 2016a.

GEMMA VILÀ-NADAL; ELSA PHILLIPS-ANGLÉS; JAVIER DOMÍNGUEZ-ORTEGA. The Use of Probiotics in Respiratory Allergy. **Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences**, v. 6, n. 3, p. 89–94, 5 jun. 2016.

GEORGE KERRY, R. et al. Benefaction of probiotics for human health: A review. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 26, n. 3, p. 927–939, jul. 2018.

GOGINENI, V. K. Probiotics: History and Evolution. **Journal of Ancient Diseases & Preventive Remedies**, v. 01, n. 02, 2013a.

GREINER, A. N. et al. Allergic rhinitis. **The Lancet**, v. 378, n. 9809, p. 2112–2122, dez. 2011.

GUARNER, F.; MALAGELADA, J.-R. Gut flora in health and disease. **The Lancet**, v. 361, n. 9356, p. 512–519, fev. 2003.

HA, C. W. Mechanistic links between gut microbial community dynamics, microbial functions and metabolic health. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 44, p. 16498, 2014.

HUANG, J. et al. Effect of Probiotics on Respiratory Tract Allergic Disease and Gut Microbiota. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 821900, 22 fev. 2022.

JAKUBCZYK, D.; GÓRSKA, S. Impact of Probiotic Bacteria on Respiratory Allergy Disorders. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 688137, 21 jun. 2021.

JOINT FAO WHO WORKING GROUP ON DRAFTING GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF PROBIOTICS IN FOOD (ED.). **Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation ; report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Córdoba, Argentina, 1 - 4 October 2001 ; report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, London,**

Ontario, Canada, 30 April - 1 May 2002. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations [u.a], 2006.

KASHTANOVA, D. A. et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. **Nutrition**, v. 32, n. 6, p. 620–627, jun. 2016.

LANGAN, S. M.; IRVINE, A. D.; WEIDINGER, S. Atopic dermatitis. **The Lancet**, v. 396, n. 10247, p. 345–360, ago. 2020.

LIU, M.-Y. et al. Protective effect of *Bifidobacterium infantis* CGMCC313-2 on ovalbumin-induced airway asthma and β -lactoglobulin-induced intestinal food allergy mouse models. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 12, p. 2149, 2017a.

LOPEZ-SANTAMARINA, A. et al. Probiotics as a Possible Strategy for the Prevention and Treatment of Allergies. A Narrative Review. **Foods**, v. 10, n. 4, p. 701, 25 mar. 2021.

MAKAROVA, K. et al. Comparative genomics of the lactic acid bacteria. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 42, p. 15611–15616, 17 out. 2006.

MALDONADO GALDEANO, C. et al. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 2, p. 115–124, 2019.

MILANI, C. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 81, n. 4, p. e00036-17, dez. 2017.

MIRAGLIA DEL GIUDICE, M. et al. PROBIOTICS AND ALLERGIC RESPIRATORY DISEASES. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 29, n. 2 Suppl 1, p. 80–83, 2015.

MIRAGLIA DEL GIUDICE, M. et al. Bifidobacterium mixture (B longum BB536, B infantis M-63, B breve M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent asthma. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 43, n. 1, p. 25, dez. 2017.

MORTZ, C. G.; ANDERSEN, K. E. New aspects in allergic contact dermatitis. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, v. 8, n. 5, p. 428–432, out. 2008.

NUR HUSNA, S. M. et al. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 874114, 7 abr. 2022.

PANZER, A. R.; LYNCH, S. V. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 27, n. 4, p. 373–380, jul. 2015.

PAWANKAR, R. et al. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, v. 12, n. 1, p. 39–41, fev. 2012.

PRINCE, B. T. et al. Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. **Pediatric Clinics of North America**, v. 62, n. 6, p. 1479–1492,

dez. 2015.

RAI, R. V.; BAI, J. A. **Food Safety and Protection**. 1. ed. Boca Raton : CRC Press, [2017]: CRC Press, 2017.

RODRÍGUEZ, J. M. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. **Microbial Ecology in Health & Disease**, v. 26, n. 0, 2 fev. 2015.

ROOK, G. A. W.; LOWRY, C. A.; RAISON, C. L. Microbial 'Old Friends', immunoregulation and stress resilience. **Evolution, Medicine, and Public Health**, v. 2013, n. 1, p. 46–64, 2013.

SOMMER, F.; BÄCKHED, F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 4, p. 227–238, abr. 2013.

SOUZA SANTOS, P. et al. POTENCIAL BIOTERAPÊUTICO DOS PROBIÓTICOS. **Revista Cereus**, v. 12, n. 1, p. 2–15, 31 mar. 2020.

WANG, X.; YANG, Y.; HUYCKE, M. M. Risks associated with enterococci as probiotics. **Food Research International**, v. 129, p. 108788, mar. 2020.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 16, p. 2959–2977, ago. 2017.

WILSON, K. H.; PERINI, F. Role of competition for nutrients in suppression of *Clostridium difficile* by the colonic microflora. **Infection and Immunity**, v. 56, n. 10, p. 2610–2614, out. 1988.

YAMANISHI, S.; PAWANKAR, R. Current advances on the microbiome and role of probiotics in upper airways disease. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, v. 20, n. 1, p. 30–35, fev. 2020.

YAN, F.; POLK, D. B. Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors—Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1428, 3 jul. 2020.

YANG, H.-J. et al. Efficacy of Probiotic Therapy on Atopic Dermatitis in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 6, n. 3, p. 208, 2014.

ZHENG, T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. **Journal of Clinical & Cellular Immunology**, v. 05, n. 02, 2014.

ZIMMERMANN, P.; CURTIS, N. Effect of intrapartum antibiotics on the intestinal microbiota of infants: a systematic review. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 105, n. 2, p. 201–208, mar. 2020.