

Microbioma e doença pulmonar obstrutiva crônica

Microbiome and chronic obstructive pulmonary disease

Hisbello da Silva Campos

Mestre e Doutor em Medicina - Pneumologia - pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Membro da Academia de Medicina do Rio de Janeiro

Correspondência

Hisbello da Silva Campos

Avenida Rui Barbosa, 40/apto 1802 - Flamengo

Rio de Janeiro - RJ CEP 22250-020

E-mail: hisbello@gmail.com

RESUMO

A interação entre o microbioma e o hospedeiro representa a próxima fronteira na Medicina. Evidências crescentes indicam que disbioses do microbioma intestinal e pulmonar, associados a fatores epigenéticos, têm papel na gênese da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). De uma maneira integrada e coordenada, o microbioma intestinal e o pulmonar interagem e promovem os mecanismos inflamatórios que resultam nas alterações anatomopatológicas da DPOC. Estudos buscam identificar quais disbioses são responsáveis pelo início dos processos patogênicos. A partir daí, poderão ser desenvolvidos biomarcadores diagnósticos da DPOC capazes de identificar o processo de desenvolvimento da doença antes da sua instalação. Isso permitirá interferir de modo preventivo, evitando disfunções, alterações anatômicas, sofrimento e perda da qualidade de vida nas pessoas sujeitas a desenvolver a DPOC.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica; DPOC; microbioma.

ABSTRACT

The interaction between the microbiome and the host represents the next frontier in Medicine. Growing evidence indicates that dysbiosis of the gut and lung microbiome, associated with epigenetic factors, play a role in the genesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In an integrated and coordinated manner, the intestinal and pulmonary microbiome interact and promote the inflammatory mechanisms that result in the anatomopathological changes of COPD. Studies seek to identify which dysbiosis are responsible for the initiation of pathogenic processes. From there, diagnostic biomarkers of COPD capable of identifying the process of disease development before its onset can be developed. This will make it possible to intervene in a preventive way, avoiding dysfunctions, anatomical alterations, suffering and loss of quality of life in people subject to developing COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; COPD; microbiome.

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, o desempenho do microbioma humano na homeostasia e nas funções vitais do nosso organismo vem alcançando posição de destaque. Além de seu valor na saúde, o papel do desequilíbrio entre as proporções naturais dos diferentes microrganismos que o compõem na gênese de múltiplas disfunções e doenças vem sendo esclarecido. Como resultado do conhecimento crescente sobre esse tema, novas interpretações dos mecanismos patogênicos envolvidos nos processos de adoecimento estão surgindo, apontando para novos marcadores diagnósticos e de progressão, bem como para

novas estratégias preventivas e terapêuticas. No caso da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o papel do microbioma e da epigenética na sua patogênese vem sendo progressivamente desvendado. A evolução do conhecimento nessa área vem sugerindo que a incorporação de novos elementos nas abordagens terapêuticas da DPOC, como moduladores do microbioma intestinal e de fatores epigenéticos, bem como hábitos saudáveis dietéticos e de estilo de vida será benéfica.

O MICROBIOMA HUMANO

O corpo humano é habitado por um número enorme de microrganismos que formam uma comunidade ecológica complexa e influenciam nossa fisiologia, tanto na vertente da saúde como na da doença. Num relacionamento baseado em coevolução, esses micróbios participam do desenvolvimento e função de todos os sistemas orgânicos, contribuem para o nosso sistema imune e para muitas de nossas funções metabólicas, providenciam nutrientes e energia para nosso organismo e nos protegem contra patógenos.⁽¹⁾

O microbioma é um agregado complexo de comunidades de microrganismos, compreendendo Eucariotas, Archaea, bactérias, vírus e fungos. Essa população está distribuída em proporções diferentes por todo o nosso organismo. Denomina-se *microbioma* o conjunto ecológico que compreende os microrganismos comensais e patogênicos,

seus produtos/metabólitos e os demais elementos locais. *Microbiota* é a denominação da comunidade de microrganismos residentes num determinado ambiente e todos os seus elementos genômicos. Estima-se que a microbiota compreenda mais de 100 trilhões de células microbianas em cada indivíduo.⁽²⁾ Do total de células humanas, aproximadamente 90% estão associados à microbiota e apenas 10% são livres de microrganismos.⁽³⁾ Cada pessoa possui diferentes comunidades microbianas, com composição e função distintas nas diversas áreas do corpo.

A diversidade microbiana varia de acordo com o local anatômico, bem como sua complexidade e funções agregadas, sendo modulada pela situação da saúde/doença do indivíduo, seu genótipo, hábitos de alimentação e de higiene,⁽⁴⁾ uso de antibióticos e outros fármacos,^(5,6) estilo de vida e ocupação.⁽⁷⁾ A composição da microbiota influencia a saúde do hospedeiro através da modulação de sistemas fisiológicos inter-relacionados. Esses sistemas incluem o desenvolvimento e a regulação do sistema imune, os processos metabólicos e neuroendócrinos, a função cerebral e a modificação epigenética do genoma. O processo regulatório se dá através de metabólitos e componentes estruturais da microbiota saudável (ácidos graxos de cadeia curta, metabólitos da tirosina ou triptofano, por exemplo) que se comportam como moléculas biologicamente ativas que interagem com mecanismos fisiológicos do hospedeiro.^(8,9,10)

As microbiotas dos pais têm impacto transgeracional na saúde de seus descendentes.⁽¹⁾ A diversidade genética, o número e a diversidade de células microbianas presentes num determinado microbioma são regulados tanto pelo ambiente local como pela biologia da região em questão.⁽¹¹⁾

A composição do microbioma humano é única em cada indivíduo. Aparentemente, o efeito do genoma microbiano sobre o humano é limitado.⁽¹²⁾ Ainda não há estudos adequadamente desenhados para definir o valor das interações imunes no início da vida sobre a composição do microbioma. De todo modo, alguns estudos de coorte recentes sugerem que a maior parte da variabilidade nas respostas imunes deriva do nosso genoma e que cerca de 10% delas derivam diretamente de interação associadas ao microbioma.⁽¹³⁾ Já foram descritos efeitos epigenéticos da microbiota sobre o genoma do hospedeiro, o que pode explicar parte da herança transgeracional do impacto da microbiota.^(14,15) Parece haver uma janela crítica durante o início do desenvolvimento, incluindo o período uterino, durante o qual fatores ambientais, como a dieta materna e o uso de antibióticos, podem causar modulação epigenética do genoma possivelmente intermediada pela microbiota.⁽¹⁶⁾ Dessa forma, hábitos dietéticos da mãe durante a gravidez podem influenciar a suscetibilidade do filho para doenças através de mecanismos epigenéticos.⁽¹⁷⁾

A implantação do microbioma em nosso organismo é iniciada no momento do parto

a partir da microbiota materna. A composição microbiana é dinâmica e muda constantemente durante os primeiros três anos de vida. Durante esse período, a microbiota é sensível a várias influências que podem impactar em sua composição e causar efeitos a longo prazo em nossa fisiologia.⁽¹⁸⁾ A partir dos três anos, a microbiota fica relativamente estável, embora pequenas mudanças ocorram constantemente durante a infância, a adolescência, a vida adulta e a velhice.⁽¹⁹⁾ Durante o desenvolvimento do corpo humano, o microbioma segue trajetórias específicas em cada local, de modo que cada área desenvolve uma biogeografia específica.⁽²⁰⁾

Espécies microbianas numerosas e vários ecossistemas microbiológicos compõem os diferentes microbiomas presentes em nosso organismo e afetam a fisiologia do organismo humano de forma considerável.⁽²¹⁾ A microbiota intestinal é a mais bem estudada e representa cerca de 90% do total de microrganismos presentes no microbioma humano. Suas principais funções benéficas são a metabólica, a trófica e a protetora.⁽²²⁾ Na primeira, ao ajudar na degradação de carboidratos indigeríveis (grandes polissacarídeos, açúcares, álcool, entre outros), gera produtos importantes para a homeostase do sistema gastrointestinal, aumenta a absorção de nutrientes e de íons como o magnésio, o ferro e o cálcio, e ajuda na síntese de vitaminas. A função trófica inclui o controle da proliferação e diferenciação epitelial, participando da manutenção da

homeostasia intestinal.⁽²³⁾ Em sua função protetora, o microbioma intestinal é a primeira linha de defesa junto com os mecanismos de defesa do hospedeiro para conter invasões e infecções subsequentes por vários patógenos microbianos.⁽²⁴⁾

Alterações na diversidade natural da microbiota são chamadas *disbioses*. Estima-se que os desequilíbrios nas proporções (diversidade) e tamanho das diferentes espécies de microrganismos estão diretamente associados em cerca de 90% das doenças.⁽²⁵⁾

No trato gastrointestinal, apenas a comunidade bacteriana é representada por aproximadamente 10^{14} bactérias divididas em cerca de mil espécies diferentes.⁽²⁶⁾ *Firmicutes* e *Bacteroidetes* representam mais de 90% da comunidade microbiana nos intestinos.⁽²⁷⁾ Estômago, duodeno e íleo têm menor densidade populacional que o jejuno, o ceco e o cólon.⁽²⁸⁾ A microbiota pulmonar também é constituída por *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, principalmente.⁽²⁹⁾ Quando avaliada regionalmente, a microbiota no trato respiratório superior é mais numerosa que a do trato respiratório inferior.⁽³⁰⁾

A microbiota do trato respiratório age como um defensor da saúde respiratória. Ela propicia resistência à colonização por patógenos potenciais e também está associada à maturação e à perpetuação do equilíbrio da fisiologia respiratória e sua imunidade.⁽³¹⁾ O microbioma da faringe desempenha papel vital contra infecções do trato respiratório protegendo a entrada da via aérea contra infecções patogênicas.⁽³²⁾ Alguns

membros da microbiota local, incluindo *Dolosigranulum* spp. e *Corynebacterium*, têm papel importante e benéfico no equilíbrio do ecossistema respiratório ao promover a exclusão de bactérias patogênicas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., e *Legionella* spp.⁽³³⁾ Estudo realizado com pacientes intubados indicou a presença de associação com disbioses nas quais as bactérias mais frequentes no microbioma do trato respiratório foram: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella* spp., *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella* spp.⁽³⁴⁾ Os vírus observados em maiores proporções foram *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Influenza virus*, *Epstein-Barr virus*, vírus do sarampo e as espécies de fungos foram *Aspergillus* spp., *Candida albicans*, *Candida immitis*, *Candida neoformans*.⁽³⁵⁾

A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Classicamente, a DPOC é definida como uma doença frequente, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo resultante de anormalidades dos brônquios e/ou alveolares, causadas pela exposição significativa a partículas tóxicas ou fumaças. Os sintomas respiratórios mais frequentes são

dispneia, tosse e/ou produção de secreção pulmonar. O tabagismo é um importante fator de risco para DPOC, assim como outras exposições ambientais, como aos vapores da queima de biomassa e à poluição aérea. Além dessas exposições, infecções respiratórias e fatores do hospedeiro (alterações genéticas, desenvolvimento anormal dos pulmões e envelhecimento pulmonar) podem predispor para a doença.⁽³⁶⁾ A DPOC está entre as três principais causas de morte em todo o mundo. No ano de 2012, por exemplo, causou a morte de mais de 3 milhões de pessoas, que corresponde a 6% de todas as mortes naquele ano.⁽³⁷⁾ As estimativas são de que suas morbimortalidades irão aumentar nas próximas décadas.⁽³⁸⁾

Como se pode observar na definição tradicional da DPOC apresentada anteriormente, ela era definida como uma doença heterogênea causada pela interação de suscetibilidade genética com influências ambientais. Os principais fatores de risco incluíam tabagismo e exposição a fatores nocivos ambientais, como produtos da queima de biomassa, principalmente. Entretanto, cerca de 50% dos doentes portadores de DPOC não são fumantes e, para esses, os fatores de risco variam geograficamente e incluem: poluentes atmosféricos, exposições ocupacionais, asma mal controlada, exposição ambiental à fumaça do tabaco, doenças infecciosas e situação socioeconômica desfavorável. Os mecanismos etiopatogênicos potenciais incluíam inflamação, estresse oxidativo, remodelamento das vias aéreas

e envelhecimento pulmonar.⁽³⁹⁾ A fundamentação genética de sua patogênese seria a razão da heterogeneidade das alterações anatomopatológicas observadas e da variação do papel defensor do sistema proteases-antiproteases contra o estresse oxidativo e a inflamação.⁽⁴⁰⁾ Como resultado dessa ação multifatorial, resultariam respostas inflamatórias anormais às partículas e gases tóxicos⁽⁴¹⁾ que gerariam as alterações teciduais observadas na bronquite crônica,⁽⁴²⁾ no enfisema⁽⁴³⁾ e na doença das pequenas vias aéreas, ou uma combinação delas, com ou sem manifestações sistêmicas da doença.⁽⁴⁴⁾ Dizia-se, também, que infecções respiratórias contribuiriam para a gênese da DPOC, mas o processo etiopatogênico não estava completamente esclarecido. Hoje, está demonstrado que os mecanismos pelos quais infecções pulmonares estão associadas à DPOC envolvem disbioses. Recentemente, com a identificação do valor do microbioma no funcionamento do organismo humano e com a compreensão de que desequilíbrios na proporção das muitas espécies de microrganismos (disbioses) em diferentes órgãos do corpo estavam associados à patogenicidade de inúmeras disfunções e doenças, a perspectiva com que a etiopatogenia da DPOC era vista vem passando por mudanças.

O MICROBIOMA NA PATOGENESE DA DPOC

As interações entre as microbiotas associadas se dão através de “eixos” constituídos

pela rede vascular sanguínea e linfática. As microbiotas são numerosas e complexas; suas composições têm efeitos variados nos diferentes locais do corpo, desde simbióticos até patogênicos, com uma grande capacidade de impactar sobre nossa fisiologia em termos de saúde e doença.⁽⁴⁵⁾ Devido à sua magnitude e à existência dos *eixos*, através dos quais há um intercâmbio entre os microrganismos e seus produtos de diferentes órgãos, a microbiota intestinal influencia e mantém a homeostasia do organismo regulando as respostas imunes tanto do sistema gastrointestinal como de órgãos distantes. Os possíveis mecanismos envolvidos incluem a regulação de populações de células T extraintestinal, o desenvolvimento de tolerância imune oral através de células T regulatórias (Tregs), a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e a regulação da inflamação sistêmica.⁽⁴⁶⁾ Dessa forma, as células imunes e as citocinas induzidas pela microbiota intestinal e seus metabólitos, como AGCCs, por exemplo, entram na circulação sistêmica através da rede sanguínea e linfática e regulam as respostas imunes e inflamatórias no pulmão, influenciando as condições locais de saúde e de doença.

Outro fator importante envolvido diz respeito às pressões epigenéticas exercidas pelos quase dez milhões de genes identificados na microbiota intestinal que podem levar a alterações genômicas modificando as funções da microbiota pulmonar.⁽⁴⁷⁾ Assim, com as evidências crescentes

sugerindo uma conversa cruzada entre intestinos e pulmões, bem como o valor da composição da microbiota intestinal nas respostas imunes do hospedeiro, disbioses na comunidade microbiana intestinal estão associadas com o desenvolvimento de doenças respiratórias, como asma, DPOC, câncer de pulmão, fibrose cística e infecções respiratórias.⁽⁴⁸⁾

Pode ser que as condições presentes no microecossistema pulmonar influenciem o microbioma pulmonar na gênese da DPOC.⁽⁴⁹⁾ Está demonstrado que a composição da microbiota pulmonar varia com a gravidade da DPOC, ressaltando a importância dos desequilíbrios na diversidade e na quantidade dos microrganismos locais (disbiose) nessa microbiota na patogenia da doença.⁽⁵⁰⁾ As disbioses podem levar a respostas imunes e inflamatórias inadequadas, potencializando as mudanças no microbioma pulmonar e favorecendo a progressão da doença.

Num estudo avaliando pulmões retirados em cirurgias de transplante pulmonar em portadores de formas graves de DPOC e comparando-os a pulmões de doadores saudáveis não usados nos transplantes, foi observado que o declínio na diversidade e riqueza da microbiota estava associado com a maior destruição alveolar e infiltração de células CD4. Nos pulmões com DPOC havia expansão das Protobactérias e Actinobactérias, enquanto *Firmicutes* e *Bacteroidetes* tinham maior representação nos pulmões dos controles.⁽⁵¹⁾

Até o momento, a análise do microbioma na DPOC tem revelado variação significativa entre os diferentes compartimentos biológicos do pulmão. As mudanças no microbioma pulmonar contribuem para as exacerbações da DPOC. Foi demonstrado que o uso de corticosteroide oral durante o tratamento das exacerbações leva ao aumento da diversidade da microbiota, ao passo que o uso de antibióticos reduz a abundância bacteriana.⁽⁴⁹⁾

O MICROBIOMA INTESTINAL COMO BIOMARCADOR DA DPOC

Sintomas como tosse, dispneia e fadiga são comuns na maior parte das doenças respiratórias crônicas, causas frequentes de sofrimento e mortalidade precoce. Em conjunto, reduzem a qualidade de vida, tornando o diagnóstico precoce e as medidas prognósticas importantes e desejáveis. Até agora, a maioria dos marcadores usados para fenotipagem dos pacientes visando apontar a abordagem terapêutica adequada é baseada em exames de imagem, provas de função pulmonar e do coração direito, ou análise celular de amostras de escarro ou do lavado broncoalveolar.⁽⁵²⁾ Marcadores moleculares ainda são limitados e vêm sendo pesquisados/desenvolvidos para facilitar a detecção de injúria nas células pulmonares ou identificar mecanismos moleculares de doença visando definir tratamentos personalizados.

Na prática, o diagnóstico e a avaliação da gravidade na DPOC são feitos com

métodos de imagem e de medida da função pulmonar. Por esse caminho, o diagnóstico é feito apenas com as lesões/disfunções instaladas, ou seja, tardio. Recentemente, marcadores inflamatórios no sangue periférico ou no ar exalado – contagem de leucócitos, fibrinogênio, PCR, IL-6, IL-8, TNF- α , CC-CCL18, VEGF e NOs – passaram a ser avaliados como preditores de taxas de exacerbação, mortalidade e risco cardiovascular.⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ Entretanto, marcadores de inflamação não permitem distinguir o processo de adoecimento ou a estrutura que está sendo afetada.

Possivelmente, o progresso das ciências ômicas – genômica, epigenômica, transcricômica, proteômica, metabolômica – tornando possível desvendar os múltiplos níveis da regulação biológica e sua associação ao progresso da bioinformática e de métodos estatísticos, trará informações suficientes para traduzir informações obtidas em amostras da microbiota em instrumentos úteis que permitirão a prática médica personalizada e intervenções terapêuticas precoces. Com a expansão do conhecimento sobre os mecanismos patogênicos da DPOC envolvendo o microbioma e a aplicação das informações resultantes do emprego das ciências ômicas/bioinformática, é possível que sejam identificadas “*assinaturas microbianas*” (disbioses, metabólitos circulantes, por exemplo) associadas ao início ou à progressão de doenças pulmonares, que poderão ser usadas como biomarcadores diagnósticos e terapêuticos precoces.

O MICROBIOMA NO TRATAMENTO DA DPOC

Até que passássemos a compreender que disbioses estavam associadas à gênese da DPOC, seu tratamento era focado na redução dos sintomas e na prevenção/tratamento das exacerbações.⁽⁵⁷⁾ A escolha da terapia farmacológica inicial da DPOC é baseada no agrupamento dos doentes em quatro grupos: A, B, C e D, de acordo com a frequência/gravidade das exacerbações e a intensidade da dispneia, segundo a proposta do GOLD/OMS,⁽³⁶⁾ seguida pela maioria. A proposta não pode ser seguida de modo estático, mas sob a forma de ciclos de manejo medicamentoso, dada a variação do curso clínico da DPOC e o número potencialmente elevado de comorbidades associadas que afetam a sua morbimortalidade.⁽⁵⁸⁾

A última mudança relevante no tratamento da DPOC foi a inclusão da terapia tripla (broncodilatador beta-2 adrenérgico de longa duração – LABA, broncodilatador anticolinérgico de longa duração – LAMA e corticosteroides inalatórios combinados num único sistema de inalação). Essa modalidade terapêutica está indicada apenas para os pacientes de DPOC com história de exacerbações frequentes/graves e/ou dispneia apesar do uso da dupla broncodilatação (LABA/LAMA).⁽³⁶⁾

Apesar de a recomendação especificar o público-alvo da terapia tripla, revisão recente indicou que ela é usada por uma proporção significativa de pacientes com DPOC que não estão compreendidos nas

recomendações referentes à história de exacerbações ou insucesso da terapia dupla.⁽⁵⁹⁾

Outro biomarcador recentemente introduzido para definir a indicação do corticosteroide inalatório no esquema medicamentoso é a contagem de eosinófilos sanguíneos. A indicação do corticosteroide inalatório objetiva a prevenção de exacerbações na DPOC. Entretanto, conforme já comentado, uma proporção significativa de doentes com baixo risco de exacerbação é tratada com corticosteroide inalatório. Esse uso indevido pode estar associado ao risco de tuberculose e doenças micobacterianas, diabetes, fraturas, candidíase oral e disfonia, e aumentar o risco para pneumonia em 41%.⁽⁶⁰⁾

De agora em diante, na medida em que os mecanismos patogênicos das disbioses na DPOC forem sendo esclarecidos, possivelmente biomarcadores diagnósticos e procedimentos direcionados para a correção das disbioses e efetivos sobre os fatores epigenéticos serão incorporados às abordagens terapêuticas. Até o momento, entretanto, não está claro se a modulação do microbioma pulmonar pode trazer efeito terapêutico benéfico sobre a DPOC.⁽⁶¹⁾

CONCLUSÕES

A interação entre o microbioma e o hospedeiro representa a próxima fronteira na Medicina. Inegavelmente, desvendar o papel do microbioma pulmonar na DPOC ajudará a esclarecer os mecanismos envolvidos na gênese e na progressão da doença.

Entretanto, muitos são os obstáculos para os estudos nessa área. Está patente, por exemplo, que os diferentes compartimentos pulmonares têm microbiotas distintas, tanto em termos de abundância como de composição. Dessa forma, a escolha do compartimento de onde será retirada a amostra a ser estudada e como obter a amostra sem contaminá-la nas vias aéreas superiores são aspectos relevantes que podem comprometer a análise. Coletar as amostras por broncoscopia é superior ao escarro, já que previne a passagem/contaminação da amostra no percurso até o frasco de coleta. Entretanto, a coleta das amostras por broncoscopia não pode ser feita com segurança em doentes graves, durante exacerbações graves ou repetidamente em estudos longitudinais.

Outro obstáculo diz respeito às técnicas moleculares de análise do DNA bacteriano que facilitam a quantificação da abundância e dificultam o cultivo, não permitindo discernir entre bactérias viáveis e mortas,

quando as amostras são coletadas em períodos de emprego de intervenções anti-infecciosas. Aumentando a dificuldade da análise, deve-se lembrar que as técnicas de DNA não permitem a identificação das espécies presentes, apenas a concentração de material genético.

Uma das funções da Ciência é superar obstáculos. O progresso no desenvolvimento das ciências ômicas permitindo estudos em grupos de doentes fenotipicamente selecionados com rigor metodológico (randomizados de acordo com a evolução da doença ao longo do tempo, as diferentes estações do ano, se exacerbadores frequentes ou ocasionais, se vacinados ou não, se fumantes ou não, com hábitos de vida e dietéticos, exposições ambientais, uso de fármacos, etc.) poderá trazer as respostas necessárias às perguntas sobre os efeitos do microbioma na patogênese e progressão da DPOC. De posse das respostas, novas abordagens terapêuticas personalizadas poderão ser desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

1. Flandroy L, Pouthaidis T, Berg G et cols. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Science of the total environment* 2018;627:1019-38.
2. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev* 2012;70(1):S38-S44.
3. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol* 2012; 7:99-122.
4. Albenberg LG & Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 146, 1564-1572 (2014).
5. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics* 2012;129(5):950-960.
6. Modi SR, Collins JJ & Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J. Clin. Invest* 124, 4212-4218 (2014).
7. Gilbert J, Blaser MJ, Caporaso JG, et cols. Current understanding of the humn microbiome. *Nat Med* 2018;24(4):392-400.

8. Cryan JF, Dinan TG, 2012. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 701-712.
9. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE, 2015. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 577-591.
10. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Gerverse G, Vinuesa CG, Mebius RE, et al., 2016. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways. *Cell Rep.* 15, 2809-2824.
11. Redinbo MR. The microbiota, chemical symbiosis, and human disease. *J Mol Biol* 2014;426(23):3877-3891.
12. Goodrich JK et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell* 2014;159, 789-799.
13. Schirmer M et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell* 2016;167, 1897.
14. Neu, J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin. Fetal Neonatal Med* 2016;21:373-379.
15. Cortese R., Lu L, Yu Y et cols. Epigenome-microbiome crosstalk: a potential new paradigm influencing neonatal susceptibility to disease. *Epigenetics* 2016;11:205-215.
16. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W et cols. 2015. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin. Epigenetics* 2015;7:112.
17. de Assis S, Warri A, Cruz MI et cols. High-fat or ethinylloestradiol intake during pregnancy increases mammary cancer risk in several generations of offspring. *Nat Commu* 2012;3:1053.
18. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW et cols. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148: 1258-1270.
19. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin* 2017;67(4):326-344.
20. Caporaso JG et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol* 2011;12, R50.
21. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13(4):260-270.
22. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D et col. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of Microbiology* 2020;202:2147-67.
23. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL (1994). *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994;35(4):483-489.
24. Lievin V, Peiffer I, Hudault S et cols. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut* 2000;47(5):646-652.
25. Arianna K, DeGruttola BS, Daren L et cols. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1137-1150.
26. P. Gerard. Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2016;73(1):147-162.
27. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological Reviews* 2017;279(1):90-105.
28. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol* 2015; 6:1050.
29. Dickson RP, J. Erb-Downward R, Martinez FJ et col. The microbiome and the respiratory tract. *Annual Review of Physiology* 2016;78(1):481-504.
30. Wilson M. *Microbial Inhabitants of Humans*. Chapter 4: The respiratory system and its indigenous microbiota. Cambridge Univ Press, Cambridge, 2005; pp 128-178.
31. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 2017;15(5):259-270.

32. Gao Z, Kang Y, Yu J, Ren L. Human pharyngeal microbiome may play a protective role in respiratory tract infections. *Genom Proteom Bioinf* 2014;12(3):144-150.
33. Biesbroek G, Tsvitshivadze E, Sanders EA, Montijn R, Veenhoven RH, Keijser BJ, Bogaert D. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(11):1283-1292.
34. Kelly BJ, Imai I, Bittinger K, Laughlin A, Fuchs BD, Bushman FD, Collman RG. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients. *Microbiome* 2016; 4(1):7.
35. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78:481-504.
36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Gold Report 2021.
37. Halpin DMG, Celli BR, Criner GI et cols. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and Middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23(11):1131-41.
38. Mathes CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
39. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022;10(5):497-511.
40. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006 ;7(1):130.
41. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
42. ATS: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the committee on diagnostic standards for non-tuberculous respiratory diseases. *Am Rev Resp Dis* 1962, 85:762-768.
43. Snider GL, Kleinman J, Thurlbeck WM, Bengali ZK: The definition of emphysema: a report of the National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop. *Am Rev Resp Dis* 1985, 132:182-185.
44. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005, 2(4):367-70; discussion 371-2.
45. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31(1):69-75.
46. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers in Microbiology* 2015;6:1085.
47. Li J, Jia H, Cai X et cols. MetaHIT Consortium. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Bio Technol* 2014;32:834-841.
48. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L et cols. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *J Immunol Res* 2020;2020:2340670.
49. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016;21:590-9.
50. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, et al. Analysis of the lung microbiome in the ‘healthy’ smoker and in COPD. *PLoS ONE* 2011; 6: e16384.
51. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S et cols. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2012;50:3562-8.
52. Grunig G, Baghdassarian A, Park S-H et cols. Challenges and current efforts in the development of biomarker for chronic inflammatory and remodeling conditions of the lungs. *Biomarker Insights* 2015;10(S4):59-72.
53. Sin DD, Miller BE, Duvoix A, et al. ECLIPSE Investigators. Serum PARC/ CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1187-92.
54. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483.

55. Yamamoto M, Tochino Y, Chibana K, Trudeau JB, Holguin F, Wenzel SE. Nitric oxide and related enzymes in asthma: relation to severity, enzyme function and inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):760-8.
56. Kanazawa H, Yoshikawa J. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD. *Chest*. 2005;128(5):3191-7.
57. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D et cols. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med* 2020;166:105938.
58. Celli BR, Singh D, Vogelmeier C et col. New Perspectives on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:2127-2136.
59. Bhatt SP, Blauer-Peterson C, Buysman EK et cols. Trends and Characteristics of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Guidelines-Discordant Prescribing of Triple Therapy Among Patients with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2022;9(2):135-153.
60. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, et cols. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Ver* 2021;30(160):210075.
61. Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW et col. The lung microbiome during health and disease. *Int J Mol Sci* 2021;22:10872.