



O Papel da Microbiota na Modulação Imunológica e Prevenção de Doenças

The Role of the Microbiota in Immune Modulation and Disease Prevention

Alexandry Simões Fernandes de Miranda

Gabriela Lopes Nunes

Júlia Quaresma Soares Maia Silva

Letícia Coelho de Aquino

Maria Eduarda Moreira Fernandes

Nicoli Grimaldi

Rafael Luiz da Silva Neves

Resumo: Introdução: a microbiota intestinal constitui um ecossistema formado por trilhões de microrganismos que mantêm relação simbiótica com o hospedeiro humano. Seu equilíbrio é essencial para o funcionamento do sistema imunológico, influenciando desde respostas locais até processos sistêmicos. Quando ocorre disbiose — desequilíbrio dessa comunidade — surgem inflamações de baixo grau, maior permeabilidade intestinal e disfunções imunológicas associadas a alergias, autoimunidade, infecções e até à eficácia de terapias oncológicas. A compreensão dos mecanismos pelos quais a microbiota regula a imunidade permite integrar novos conceitos à prática médica e à medicina de precisão. Metodologia: trata-se de uma revisão narrativa e integrativa da literatura, conduzida entre janeiro e setembro de 2025, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e ScienceDirect. Foram utilizados descritores como gut microbiota, immune modulation, short-chain fatty acids, autoimmunity, vaccination and cancer immunotherapy. Incluíram-se estudos publicados entre 2000 e 2025, em português, inglês e espanhol, que abordassem a relação entre microbiota intestinal, imunidade e implicações clínicas. Após triagem de 874 artigos, 27 foram selecionados para análise detalhada e discussão temática. Discussão: os estudos analisados evidenciaram que metabólitos produzidos pela microbiota — como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), derivados do triptofano e ácidos biliares secundários — exercem papel central na modulação da resposta imune. O butirato, por exemplo, induz diferenciação de células T reguladoras, reforça a barreira epitelial intestinal e estimula a produção de imunoglobulina A, promovendo tolerância imunológica. Derivados do triptofano ativam o receptor AhR, induzindo a produção de IL-22 e mantendo a integridade mucosa, enquanto os ácidos biliares sinalizam por receptores FXR/TGR5, reduzindo a inflamação intestinal. No nível sistêmico, dietas ricas em fibras aumentam AGCC circulantes, protegendo contra asma e alergias por meio do eixo intestino-pulmão. A disbiose, por outro lado, reduz a eficácia vacinal, aumenta a suscetibilidade a infecções e está associada a doenças autoimunes, metabólicas e cardiovasculares. No câncer, a composição microbiana intestinal mostrou-se determinante para a resposta a imunoterapias, como os inibidores de PD-1/PD-L1. A microbiota intestinal atua como um verdadeiro “órgão imunológico”, capaz de educar células do sistema imune e modular a inflamação em diversos tecidos. Fatores ambientais — dieta, uso de antibióticos, parto cesariano e hábitos de vida — influenciam diretamente sua composição e função. A manutenção da eubiose favorece tolerância imune, melhora a integridade da barreira intestinal e reduz inflamações sistêmicas. Estratégias como alimentação rica em fibras e

polifenóis, uso racional de probióticos e, em casos específicos, transplante de microbiota fecal, têm mostrado resultados promissores na prevenção e no tratamento de condições inflamatórias e metabólicas. Conclusão: a microbiota intestinal representa um eixo central entre imunidade, metabolismo e saúde sistêmica. Sua modulação, por meio de hábitos saudáveis e intervenções direcionadas, surge como ferramenta potencial para prevenir doenças e otimizar respostas terapêuticas, especialmente em imunoterapia oncológica. O avanço da medicina personalizada do microbioma reforça a necessidade de integrar o perfil microbiano individual ao raciocínio clínico, promovendo uma prática médica mais preventiva, precisa e integrativa.

Palavras-chave: microbiota intestinal; imunidade; inflamação; disbiose; probióticos; imunoterapia; metabolismo.

Abstract: Introduction: the intestinal microbiota forms a complex ecosystem composed of trillions of microorganisms that coexist symbiotically with the human host. Its balance is essential for immune system regulation, influencing both local and systemic responses. When this equilibrium is disrupted — a condition known as dysbiosis — low-grade inflammation, increased intestinal permeability, and immune dysfunctions emerge, contributing to allergies, autoimmune diseases, infections, and even reduced effectiveness of oncologic immunotherapies. Understanding the mechanisms through which the microbiota regulates immunity is crucial for integrating these concepts into medical practice and precision medicine. Methodology: this study is a narrative and integrative literature review conducted between January and September 2025. The search was carried out on PubMed/MEDLINE, SciELO, and ScienceDirect databases using the descriptors gut microbiota, immune modulation, short-chain fatty acids, autoimmunity, vaccination, and cancer immunotherapy. Studies published between 2000 and 2025, in Portuguese, English, or Spanish, addressing the relationship between gut microbiota, immunity, and clinical outcomes were included. Out of 874 initially identified papers, 27 met the inclusion criteria for detailed analysis and thematic discussion. Discussion: the analyzed studies revealed that metabolites produced by the microbiota — such as short-chain fatty acids (SCFAs), tryptophan derivatives, and secondary bile acids — play central roles in immune modulation. For example, butyrate promotes regulatory T cell differentiation, strengthens the intestinal epithelial barrier, and enhances immunoglobulin A production, fostering immune tolerance. Tryptophan metabolites activate the AhR receptor, inducing IL-22 production and maintaining mucosal integrity, while bile acids act via FXR/TGR5 receptors to reduce intestinal inflammation. Systemically, high-fiber diets increase circulating SCFAs, protecting against asthma and allergies through the gut-lung axis. Conversely, dysbiosis reduces vaccine efficacy, heightens susceptibility to infections, and correlates with autoimmune, metabolic, and cardiovascular disorders. In oncology, gut microbial composition has been shown to determine responses to immunotherapies such as PD-1/PD-L1 inhibitors. The gut microbiota acts as an “invisible immune organ,” capable of educating immune cells and regulating inflammation in multiple tissues. Environmental factors — such as diet, antibiotic use, delivery mode, and lifestyle — directly shape its composition and functionality. Maintaining eubiosis promotes immune tolerance, enhances barrier integrity, and reduces systemic inflammation. Interventions such as fiber- and polyphenol-rich diets, rational use of probiotics, and, in selected cases, fecal microbiota transplantation (FMT) have shown promising results in preventing and managing inflammatory and metabolic diseases. Conclusion: the gut microbiota represents a central axis linking immunity, metabolism, and systemic health. Its modulation through healthy habits and targeted interventions offers a potential tool for disease prevention and optimization of therapeutic responses, particularly in cancer immunotherapy. The advancement of personalized microbiome medicine underscores

the importance of integrating microbial profiling into clinical reasoning, paving the way for a more preventive, precise, and integrative approach to healthcare.

Keywords: gut microbiota; immunity; inflammation; dysbiosis; probiotics; immunotherapy; metabolism.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal compõe um ecossistema de trilhões de microrganismos cujo repertório metabólico influencia, de forma direta, o desenvolvimento e o tônus do sistema imune do nível mucoso ao sistêmico (Lynch e Pedersen, 2016). Quando esse ecossistema se desequilibra (disbiose), surgem inflamação de baixo grau, maior permeabilidade da barreira intestinal e desorganização de vias regulatórias e efectoras, com impacto em alergias, autoimunidade, infecções e até em respostas terapêuticas (Lynch e Pedersen, 2016).

Do ponto de vista biológico, destacam-se três eixos de comunicação microbe-hospedeiro que ajudam a explicar como “o intestino conversa com a imunidade”: (1) ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, que reforçam o epitélio e promovem perfis imunorreguladores (Siddiqui *et al.*, 2021); (2) derivados do triptofano que ativam o receptor AhR, sustentando a produção de IL-22 e a homeostase de mucosas (Ma *et al.*, 2020); e (3) ácidos biliares secundários que sinalizam via FXR/TGR5 e modulam vias inflamatórias inatas (Han *et al.*, 2023). Esses mecanismos integram sinais de dieta, antibióticos e infecções ao comportamento de células epiteliais e imunes ao longo da vida (Lynch e Pedersen, 2016).

Clinicamente, perfis de microbiota se associam a desfechos respiratórios (eixo intestino–pulmão), à intensidade de respostas vacinais e ao risco de infecções, além de fenótipos alérgicos e autoimunes em janelas críticas do desenvolvimento, especialmente no início da vida (Arrieta *et al.*, 2015). Paralelamente, intervenções que visam o ecossistema intestinal — como padrões alimentares ricos em fibras e polifenóis, probióticos/prebióticos com indicação específica e, em cenários selecionados, transplante de microbiota fecal — têm mostrado potencial para reduzir inflamação, restaurar funções ecológicas e melhorar respostas terapêuticas (Vandrik *et al.*, 2020).

Apesar do avanço conceitual, ainda persistem lacunas relevantes na aplicação clínica cotidiana, especialmente quanto à identificação de marcadores simples que indiquem disbiose significativa, à definição dos critérios para indicar intervenções dietéticas, probióticas ou ecológicas, e à integração do perfil microbiano nas decisões relacionadas à vacinação, manejo de alergias, asma, doenças autoimunes, metabólicas e terapias oncológicas. Torna-se, portanto, necessária a elaboração de sínteses que conectem os mecanismos centrais a recomendações pragmáticas e graduais voltadas a estudantes e profissionais em formação (Abrignani *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo revisar, de forma didática e orientada ao raciocínio clínico, os principais mecanismos de imunomodulação mediados pela microbiota intestinal e suas implicações em eixos sistêmicos

(intestino–pulmão e integridade de barreiras), vacinação/infecções, alergias/asma, autoimunidade/metabolismo e resposta à imunoterapia oncológica. Ao final, propomos implicações preventivas e terapêuticas baseadas em evidências, com foco em estratégias factíveis na prática e alinhadas a uma visão de medicina de precisão do microbioma (Abrignani *et al.*, 2024).

METODOLOGIA

Tipo de Estudo

O presente trabalho constitui-se em uma revisão bibliográfica narrativa com caráter explicativo e integrativo, cujo objetivo é reunir e analisar criticamente evidências recentes acerca dos mecanismos imunomodulatórios mediados pela microbiota intestinal e suas implicações clínicas em doenças infecciosas, autoimunes, metabólicas e oncológicas.

A revisão foi conduzida entre janeiro e setembro de 2025, utilizando bases de dados biomédicas reconhecidas — PubMed/MEDLINE, SciELO e Science Direct — com a finalidade de identificar estudos originais e revisões relevantes publicados nas últimas duas décadas.

Pergunta de Pesquisa (PICO)

- População (P): seres humanos ou modelos experimentais avaliando a microbiota intestinal.
- Intervenção (I): modulação da microbiota intestinal (por dieta, probióticos, prebióticos, simbióticos ou transplante fecal).
- Comparação (C): indivíduos sem intervenção, com disbiose ou microbiota não modulada.
- Desfecho (O): efeitos sobre imunidade, inflamação, resposta vacinal, autoimunidade, metabolismo e resposta à imunoterapia oncológica.

Pergunta Pico

“De que forma a modulação da microbiota intestinal influencia os mecanismos imunológicos e as respostas clínicas relacionadas à inflamação, autoimunidade e terapia oncológica?”

Fontes de dados e estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, SciELO e ScienceDirect, utilizando descritores controlados (MeSH) e termos livres combinados pelos operadores booleanos AND e OR, de modo a maximizar a abrangência dos resultados.

Termos principais utilizados

“Gut microbiota”, “Immune modulation”, “Short-chain fatty acids”, “Butyrate”, “AhR”, “Bile acids”, “Autoimmunity”, “Vaccination”, “Cancer immunotherapy”, “Inflammation”, “Probiotics”, “Prebiotics”, “Fecal microbiota transplantation”.

Combinação exemplo de busca

(“Gut microbiota” AND “Immune modulation”) OR (“Microbiome” AND “Inflammation”) AND (“Probiotics” OR “Fecal microbiota transplantation”) AND (“Autoimmunity” OR “Cancer immunotherapy”).

Filtros aplicados:

- Período de publicação: 2000 a 2025;
- Idiomas: português, inglês e espanhol;
- Tipos de estudo: ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e revisões narrativas com metodologia explícita;
- Espécies: humanos e modelos animais experimentais relevantes ao tema.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão:

- Artigos publicados entre 2010 e 2025;
- Estudos com dados experimentais, clínicos ou revisões sobre microbiota intestinal e imunomodulação;
- Trabalhos que explorem os mecanismos de interação entre microbiota, metabolismo e imunidade;
- Artigos que abordem implicações clínicas ou terapêuticas (autoimunidade, infecção, câncer, metabolismo, imunoterapia).

Critérios de exclusão:

- Relatos de caso isolados ou séries muito pequenas;
- Estudos sem descrição metodológica clara;
- Trabalhos voltados exclusivamente para microbiota oral, cutânea ou vaginal;
- Revisões narrativas sem referências atualizadas ou critérios de seleção explícitos;
- Duplicações entre bases de dados.

Seleção e Extração dos Estudos

A busca inicial resultou em aproximadamente 874 artigos. Após leitura de títulos e resumos, 85 publicações foram consideradas potencialmente elegíveis. Após leitura integral e aplicação dos critérios definidos, 27 estudos foram incluídos na síntese final.

A seleção foi conduzida por dois revisores de forma independente, e divergências foram resolvidas por consenso. Para cada artigo, foram extraídas as seguintes informações:

- Ano e país de publicação;
- Tipo de estudo (experimental, observacional, revisão);
- Intervenção ou mecanismo microbiano avaliado;
- Principais metabólitos envolvidos (AGCC, triptofano, ácidos biliares, etc.);
- Desfechos imunológicos e clínicos observados;
- Conclusões e limitações relatadas pelos autores.

Síntese dos Dados

Os dados foram organizados e analisados de forma narrativa e temática, divididos conforme os principais eixos fisiológicos e clínicos identificados:

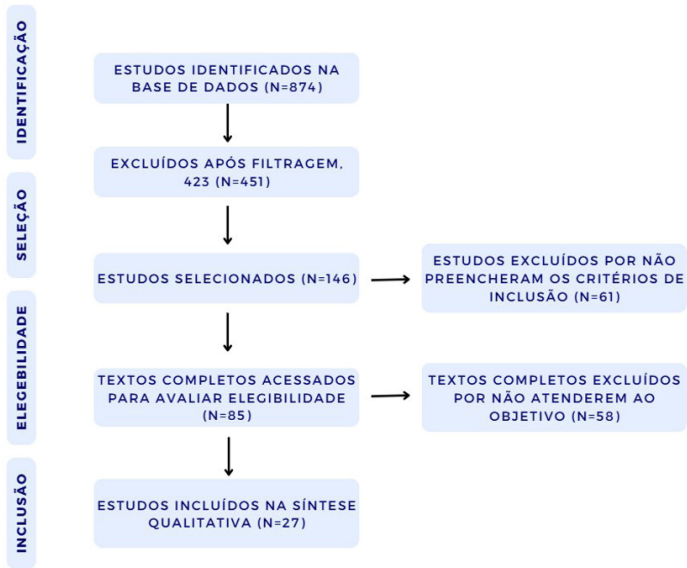
1. Mecanismos centrais de imunomodulação;
2. Eixos intestino–pulmão e integridade de barreira;
3. Microbiota e vacinação/infecções;
4. Microbiota e alergias/asma;
5. Microbiota e autoimunidade/metabolismo;
6. Microbiota e imunoterapia oncológica;
7. Implicações preventivas e terapêuticas.

A abordagem narrativa permitiu integrar resultados de estudos experimentais e clínicos, identificar tendências fisiopatológicas comuns e destacar lacunas científicas que orientam futuras investigações translacionais.

Avaliação da Qualidade e Limitações

Os estudos incluídos foram avaliados quanto à clareza metodológica, tamanho amostral, tipo de intervenção, controle de variáveis e consistência dos desfechos. Reconhece-se que revisões narrativas, como a presente, não seguem protocolo PRISMA, o que pode limitar reprodutibilidade e suscetibilidade a vieses de seleção. No entanto, a busca ampla, a inclusão de bases múltiplas e a análise comparativa entre mecanismos imunológicos e clínicos garantem robustez e coerência científica aos resultados discutidos. Na figura 1, é possível conferir, de modo sintético, o processo de seleção dos estudos.

Figura 1 - Diagrama do fluxo de estudo.



Fonte: autoria própria.

O quadro 1 oferece uma visão resumida e estruturada dos artigos incluídos na presente revisão. Para cada estudo são listados: ano de publicação, autores, título (traduzido para o português) e os desfechos principais relatados pelos autores.

Quadro 1 - Artigos incluídos na revisão.

Ano de Publicação	Autor(es)	Título (traduzido)	Resultados
2024	Abignani, V. <i>et al.</i>	Dieta mediterrânea, microbioma e saúde cardiovascular	Mostrou que a dieta mediterrânea aumenta a diversidade microbiana, eleva a produção de AGCC e reduz inflamação sistêmica, favorecendo a saúde cardiovascular.
2015	Arrieta, M. C. <i>et al.</i>	Alterações microbianas e metabólicas precoces predizem asma infantil	Demonstrou que alterações precoces da microbiota e baixa abundância de <i>Lachnospira</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Rothia</i> aumentam o risco de asma infantil.
2021	Baruch, E. N. <i>et al.</i>	Transplante de microbiota fecal promove resposta anti-PD-1 em melanoma refratário	Evidenciou que o transplante de microbiota fecal restaura resposta à imunoterapia anti-PD-1 em pacientes com melanoma resistente.

Ano de Publicação	Autor(es)	Título (traduzido)	Resultados
2019	Bartolomeus, H. et al.	Ácidos graxos de cadeia curta regulam a pressão arterial por meio de sinalização de receptores acoplados à proteína G	Revelou que AGCC como acetato e propionato regulam a pressão arterial, conectando a microbiota ao controle hemodinâmico.
2019	Camilleri, M.	Intestino permeável: mecanismos, mensuração e implicações clínicas	Explicou os mecanismos do “leaky gut” e sua relação com inflamação sistêmica e doenças metabólicas.
2014	Clarke, S. F. et al.	Exercício e extremos dietéticos associados impactam a diversidade microbiana intestinal	Mostrou que o exercício físico regular aumenta a diversidade microbiana e melhora o perfil metabólico intestinal.
2019	Cryan, J. F. et al.	O eixo microbiota–intestino–cérebro na saúde e na doença	Descreveu a interação entre microbiota e sistema nervoso central, relacionando disbiose a distúrbios psiquiátricos e metabólicos.
2019	Dang, A. T.; Marsland, B. J.	Microrganismos, metabólitos e o eixo intestino–pulmão	Evidenciou que metabólitos microbianos do intestino influenciam respostas imunes pulmonares e protegem contra inflamações respiratórias.
2014	David, L. A. et al.	A dieta altera rápida e reprodutivelmente o microbioma intestinal humano	Demonstrou que mudanças alimentares podem modificar significativamente o microbioma humano em até 48 horas.
2016	Desai, M. S. et al.	A falta de fibras na dieta leva à degradação da barreira mucosa colônica e aumenta a suscetibilidade a patógenos	Mostrou que dietas pobres em fibras degradam o muco intestinal e aumentam o risco de infecção.
2019	Durack, J.; Lynch, S. V.	O eixo intestino–pulmão e o microbioma na asma	Revisão que relaciona microbiota intestinal e pulmonar à fisiopatologia da asma e alergias respiratórias.

Ano de Publicação	Autor(es)	Título (traduzido)	Resultados
2018	Opalakrishnan, V. <i>et al.</i>	O microbioma intestinal modula a resposta à imunoterapia anti-PD-1 em pacientes com melanoma	Constatou que maior diversidade microbiana intestinal está associada a melhor resposta clínica e sobrevida em imunoterapia.
2019	Hagan, T. <i>et al.</i>	A perturbação do microbioma intestinal por antibióticos altera a imunidade às vacinas em humanos	Mostrou que antibióticos reduzem a resposta imune a vacinas ao modificar a microbiota intestinal.
2023	Han, B. <i>et al.</i>	Sinalização microbiana-ácidos biliares-FXR/TGR5 em metabolismo e imunidade	Identificou que ácidos biliares secundários modulam vias inflamatórias e metabólicas via receptores FXR/TGR5.
2023	Kim, Y. G. <i>et al.</i>	A barreira intestinal na saúde e na doença	Detalhou o papel da microbiota e dos AGCC na manutenção da integridade da barreira intestinal.
2019	Lewis, G. <i>et al.</i>	Ácidos graxos de cadeia curta limitam a hiper-reatividade brônquica mediada por células ILC2	Mostrou que AGCC reduzem inflamação e hiper-reatividade brônquica ao inibir células imunes inatas tipo 2.
2016	Lynch, S. V.; Pedersen, O.	O microbioma intestinal humano na saúde e na doença	Revisão que estabeleceu os fundamentos sobre o papel da microbiota na homeostase e na patogênese.
2020	Ma, N. <i>et al.</i>	O papel dos metabólitos do triptofano na manutenção da homeostase imunológica intestinal	Descreveu como metabólitos do triptofano ativam o receptor AhR e promovem equilíbrio imunológico na mucosa intestinal.
2019	Pinato, D. J. <i>et al.</i>	Uso de antibióticos e eficácia do bloqueio de PD-1 em pacientes com câncer	Verificou que o uso recente de antibióticos reduz a eficácia da imunoterapia com bloqueadores de PD-1.
2013	Scher, J. U. <i>et al.</i>	Expansão de Prevotella copri correlaciona-se com maior suscetibilidade à artrite	Correlacionou aumento de Prevotella copri com maior risco de artrite reumatoide e inflamação sistêmica.

Ano de Publicação	Autor(es)	Título (traduzido)	Resultados
2021	Siddiqui, M. T. <i>et al.</i>	Funções imuno-modulatórias do butirato na saúde e na doença	Destacou o papel do butirato na indução de Treg e manutenção da tolerância imunológica.
2013	Van Nood, E. <i>et al.</i>	Infusão duodenal de fezes de doadores para <i>Clostridium difficile</i> recorrente	Demonstrou eficácia superior do transplante de microbiota fecal em infecção recorrente por <i>C. difficile</i> .
2020	Vandrik, K. E. W. <i>et al.</i>	Transplante de microbiota fecal: estado atual e perspectivas futuras	Revisão que resumiu aplicações clínicas, mecanismos e desafios futuros do transplante de microbiota fecal.
2016	Vatanen, T. <i>et al.</i>	A variação da imunogenicidade do lipopolissacarídeo microbiano contribui para a autoimunidade	Mostrou que diferenças na composição do LPS microbiano influenciam o risco de doenças autoimunes.
2024	Xie, J. <i>et al.</i>	Microbiota e eficácia da imunoterapia: uma revisão atualizada	Atualizou evidências sobre o impacto da microbiota na eficácia e toxicidade de imunoterapias oncológicas.
2022	Zhang, D. <i>et al.</i>	A microbiota intestinal protege contra infecções respiratórias por meio da regulação imunológica	Evidenciou que microbiota diversa protege contra infecções respiratórias ao modular citocinas antivirais.
2022	Zhao, Y. <i>et al.</i>	Probióticos na prevenção de infecções do trato respiratório superior	Meta-análise que confirmou que probióticos reduzem episódios e duração de infecções respiratórias agudas.

Fonte: autoria própria.

DISCUSSÃO

Mecanismos centrais de imunomodulação

Os microrganismos que residem no intestino interagem intimamente com o sistema imunológico do hospedeiro de modo que a microbiota pode “educar” células imunes para manter equilíbrio entre tolerância e inflamação. Por exemplo, espécies esporuladas de *Clostridia* (clusters IV, XIVa e XVIII) estimulam a geração de células T reguladoras (Treg) no cólon, contribuindo para manter a resposta imune sob controle e evitar inflamação excessiva no intestino e além dele (Siddiqui *et al.*, 2021).

Um mecanismo chave diz respeito aos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente o butirato, produzido pela fermentação de fibras alimentares por bactérias intestinais: o butirato inibe histona-desacetilases (HDAC) em linfócitos e favorece a expressão de Foxp3, fator de transcrição típico de Treg, de modo a promover tolerância imunológica e ao mesmo tempo reforçar a barreira epitelial intestinal (Siddiqui *et al.*, 2021).

Além disso, o butirato e outros AGCC influenciam células dendríticas e macrófagos: por exemplo, podem levar essas células a adotar perfil anti-inflamatório, produzindo IL-10 e reduzindo citocinas pró-inflamatórias, o que ajuda a controlar respostas imunes exageradas (Kim *et al.*, 2023).

Os AGCC também participam da regulação da imunoglobulina A (IgA) ao estimular a comutação de classe em linfócitos B independentemente de células T, o que significa que mais IgA é secretada na mucosa intestinal, fortalecendo as defesas locais contra patógenos e evitando ativação imune indevida (Siddiqui *et al.*, 2021).

Outro eixo importante envolve o aminoácido essencial triptofano, que pela ação da microbiota gera metabólitos indólicos que ativam o receptor de hidrocarbono aromático (AhR) em células imunes. Essa ativação estimula a produção de interleucina-22 (IL-22), uma citocina que protege a mucosa intestinal via produção de peptídeos antimicrobianos e regeneração epitelial, contribuindo para a homeostase imunológica (Ma *et al.*, 2020).

Ainda, os metabólitos do triptofano e a ativação de AhR não só atuam na mucosa intestinal, mas também modulam a ativação de linfócitos inatos do tipo ILC3 (innate lymphoid cells tipo 3) e a manutenção de células intraepiteliais, ampliando a influência da microbiota sobre o sistema imune de forma sistêmica (Ma *et al.*, 2020).

Além dos AGCC e do eixo triptofano-AhR, os ácidos biliares secundários produzidos ou modificados pela microbiota sinalizam por receptores como FXR e TGR5. A ativação dessas vias regula a expressão de genes inflamatórios em macrófagos e células epiteliais intestinais, reduzindo potencialmente o risco de colite ou inflamação intestinal crônica (Han *et al.*, 2023).

Esses mecanismos não ocorrem isoladamente: por exemplo, a barreira intestinal funciona como porta de entrada para estimulação imune e a microbiota influencia a integridade dessa barreira ao modular junções celulares, muco e glicocálix. Quando a barreira falha (exemplo: menor produção de AGCC ou alterações na microbiota), há maior translocação de bactérias ou seus produtos para a lâmina própria, o que ativa macrófagos e dendríticas e pode levar à ativação de linfócitos Th17 e à inflamação localizada ou sistêmica (Kim *et al.*, 2023).

Eixos intestino-pulmão e intestino-barreira

Nas últimas duas décadas, a ciência descobriu que o intestino e o pulmão estão muito mais conectados do que se imaginava. O chamado “eixo intestino-pulmão” descreve a comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o sistema respiratório, por meio de metabólitos, células imunes e mediadores

inflamatórios que circulam pelo sangue. Assim, o que acontece no intestino pode influenciar diretamente a resposta imune nos pulmões (Lewis *et al.*, 2019).

Um exemplo marcante vem das dietas ricas em fibras, que aumentam a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, propionato e acetato. Esses compostos entram na corrente sanguínea e modulam células do sistema imune, reduzindo inflamações e equilibrando respostas alérgicas. Estudos em modelos experimentais mostraram que o consumo elevado de fibras protege contra asma e rinite alérgica, justamente porque os AGCC reduzem a ativação de células dendríticas e linfócitos Th2, responsáveis pelas reações de hipersensibilidade (Lewis *et al.*, 2019).

Além disso, os AGCC conseguem atuar sobre células inatas do tipo 2 (ILC2), que participam de reações alérgicas nas vias respiratórias. O butirato, por exemplo, inibe a produção de IL-5 e IL-13 por essas células, o que diminui a inflamação pulmonar e a hiper-reatividade brônquica. Da mesma forma, o propionato pode migrar do intestino para a medula óssea, modulando a formação de monócitos e neutrófilos menos inflamatórios, que acabam sendo recrutados para o pulmão em situações de alergia ou infecção (Lewis *et al.*, 2019).

Esse eixo também funciona no sentido inverso: infecções respiratórias ou inflamações pulmonares crônicas podem alterar o perfil da microbiota intestinal, o que explica por que pessoas com asma, DPOC ou infecções respiratórias recorrentes costumam apresentar disbiose intestinal. A inflamação pulmonar libera citocinas como IL-6 e TNF- α , que chegam ao intestino pela circulação e modificam o ambiente microbiano, levando à redução de bactérias produtoras de butirato (Dang e Marsland, 2019).

Outro aspecto relevante é o papel da microbiota na resposta a infecções virais respiratórias, como as provocadas por influenza e SARS-CoV-2. Estudos recentes observaram que indivíduos com microbiota intestinal mais diversa apresentam respostas antivirais mais equilibradas, com menor liberação de citocinas inflamatórias e menor dano pulmonar, provavelmente devido ao efeito imunomodulador dos AGCC sobre linfócitos T e células NK (Zhang *et al.*, 2022).

Paralelamente, o eixo intestino-barreira representa outra via crucial de comunicação entre o intestino e o restante do organismo. A barreira intestinal é formada por células epiteliais unidas por junções estreitas, uma camada de muco e o glicocálix — estruturas que impedem a entrada de microrganismos e toxinas na circulação. Quando essa barreira se rompe, ocorre o fenômeno conhecido como “leaky gut” (intestino permeável), que facilita a passagem de produtos bacterianos como o LPS (lipopolissacarídeo) para o sangue, promovendo inflamação sistêmica de baixo grau (Camilleri, 2019).

Os AGCC, especialmente o butirato, têm papel essencial em preservar a integridade dessa barreira. Eles estimulam a expressão de proteínas de junção como occludina e claudina, fortalecendo o epitélio intestinal. Também servem como principal fonte de energia para os colonócitos, o que mantém o metabolismo local saudável e evita a morte celular epitelial (Kim *et al.*, 2023). Além disso, o butirato

reduz a produção de radicais livres e ativa receptores GPR43 e GPR109A, que estão relacionados a respostas anti-inflamatórias e regeneração epitelial (Kim *et al.*, 2023).

Outra linha de pesquisa mostra que a microbiota intestinal influencia até mesmo a produção do muco protetor que reveste a parede intestinal. Bactérias comensais estimulam células caliciformes a secretar mucina 2, proteína que forma o gel de muco. Essa camada funciona como um escudo físico que impede a adesão de patógenos e, ao mesmo tempo, serve de substrato para espécies benéficas como *Akkermansia muciniphila*, reforçando o equilíbrio ecológico (Desai *et al.*, 2016).

Quando há disbiose — por exemplo, após uso prolongado de antibióticos ou dietas pobres em fibras —, a microbiota passa a degradar o próprio muco para obter energia. Essa degradação reduz a espessura da barreira mucosa e expõe o epitélio, favorecendo inflamações locais e até doenças sistêmicas (Desai *et al.*, 2016).

Outro elemento importante é o papel das células imunes residentes na mucosa intestinal, como as células dendríticas CD103-, que constantemente “patrulham” o epitélio e transportam antígenos para os linfonodos mesentéricos. A microbiota ajuda a manter essas células em um estado de tolerância, promovendo a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β (Omenetti e Pizarro, 2015).

Estudos recentes também destacam que a integridade da barreira intestinal impacta diretamente órgãos distantes, incluindo o pulmão e o cérebro. O aumento da permeabilidade intestinal eleva os níveis circulantes de endotoxinas, que podem atravessar barreiras vasculares e intensificar inflamações em tecidos periféricos. Isso explica por que distúrbios intestinais, como a síndrome do intestino irritável, estão frequentemente associados a doenças respiratórias e distúrbios neuroinflamatórios (Kim *et al.*, 2023).

Microbiota, vacinação e infecções

Nos últimos anos, ficou claro que a microbiota intestinal exerce influência direta sobre o funcionamento do sistema imunológico, incluindo a forma como o corpo reage a infecções e vacinas. O intestino abriga trilhões de microrganismos que se comunicam com as células imunes por meio de substâncias químicas, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e outros metabólitos. Esses compostos ajudam a “educar” o sistema imune, orientando-o a responder de forma eficiente contra agentes infecciosos sem provocar inflamação exagerada (Lynch e Pedersen, 2016).

Quando ocorre desequilíbrio da microbiota (disbiose) — seja por antibióticos, dietas pobres em fibras, estresse ou doenças —, há uma redução da diversidade bacteriana e perda de funções importantes. Um dos efeitos mais bem documentados é a queda da resposta às vacinas. Estudos em humanos mostraram que o uso de antibióticos antes da vacinação reduz os níveis de anticorpos produzidos contra vírus e bactérias, especialmente em pessoas com imunidade natural mais fraca (Hagan *et al.*, 2019).

Os antibióticos afetam a microbiota de maneira ampla, eliminando bactérias benéficas e, com isso, reduzindo metabólitos necessários para o amadurecimento de linfócitos B e T. Além disso, eles diminuem a produção de ácidos biliares secundários, moléculas que ajudam a modular a inflamação intestinal e a ativação de células apresentadoras de antígeno (Han *et al.*, 2023).

Um estudo em adultos jovens demonstrou que indivíduos com microbiota mais rica em *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium* apresentaram maior produção de anticorpos e melhor ativação de células T após receberem vacina contra influenza, em comparação com aqueles que possuíam microbiota empobrecida (Lynn *et al.*, 2022). Esses achados indicam que a microbiota saudável funciona como uma “plataforma de suporte imunológico”, garantindo que o sistema responda de forma mais eficiente às imunizações.

O efeito da microbiota sobre vacinas orais, como as de rotavírus e poliovírus, é ainda mais marcante. Em países de baixa renda, onde há maior exposição a infecções intestinais e disbiose precoce, essas vacinas frequentemente apresentam eficácia reduzida — um quadro consistente com a influência do ecossistema intestinal na resposta imune (Hagan *et al.*, 2019).

Outra linha de pesquisa analisa como o uso de probióticos pode influenciar as respostas a vacinas. Alguns estudos apontam que cepas como *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium lactis* aumentam a produção de anticorpos após vacinas contra influenza e rotavírus, embora os resultados variem conforme a população estudada e o tempo de uso (Zhao *et al.*, 2022). Revisões sistemáticas mostram que os probióticos podem reduzir a incidência e duração de infecções respiratórias agudas (IVAS), principalmente em crianças e idosos — grupos com imunidade mais vulnerável (Zhao *et al.*, 2022).

Além das vacinas, a microbiota também desempenha papel essencial na proteção contra infecções naturais. No intestino, a presença de bactérias benéficas cria uma barreira ecológica que impede a colonização por patógenos. Quando essa barreira é rompida — por antibióticos, doenças ou dieta —, ocorre supercrescimento de bactérias oportunistas e maior risco de infecções intestinais e sistêmicas (Han *et al.*, 2023).

Um exemplo clássico é a infecção por *Clostridioides difficile*, que frequentemente surge após uso prolongado de antibióticos. Nesse cenário, o transplante de microbiota fecal (FMT) revolucionou o tratamento: estudos clínicos mostraram que restaurar a microbiota de um doador saudável é muito mais eficaz do que repetir antibióticos, com taxas de cura acima de 90% e menores recidivas (Van Nood *et al.*, 2013).

A influência da microbiota se estende também a infecções virais respiratórias. Durante a pandemia de COVID-19, observou-se que pacientes com microbiota intestinal mais diversa tinham menor gravidade da doença e níveis mais equilibrados de citocinas inflamatórias — achados consistentes com o papel modulador dos AGCC (Zhang *et al.*, 2022).

Além disso, há evidências de que os metabólitos microbianos modulam a resposta antiviral de células do sistema imune inato, como macrófagos e células NK. O butirato, por exemplo, melhora a expressão de interferons do tipo I, moléculas fundamentais na defesa contra vírus, enquanto reduz a liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias (Tan *et al.*, 2022). Esse equilíbrio contribui para respostas antivirais mais eficientes e menos danosas ao organismo.

Estudos recentes também sugerem que a microbiota pode influenciar a resposta a antibióticos e antivirais. Alguns microrganismos intestinais metabolizam ou inativam drogas, alterando sua biodisponibilidade e eficácia — evidenciando uma interface relevante entre microbioma e farmacologia (Zimmermann *et al.*, 2019).

Microbiota e alergias/asma

A relação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento de doenças alérgicas e respiratórias, como asma e rinite, é um dos campos mais estudados da imunologia moderna. Hoje sabemos que os microrganismos que colonizam o intestino, principalmente nos primeiros meses de vida, ajudam a “treinar” o sistema imunológico para reconhecer o que deve ser combatido e o que deve ser tolerado. Quando esse treinamento falha — por disbiose, cesariana, uso precoce de antibióticos ou dieta inadequada —, o sistema imune tende a reagir de forma exagerada a estímulos inofensivos, como pólen, poeira ou alimentos (Arrieta *et al.*, 2015).

Estudos clássicos demonstraram que alterações transitórias da microbiota nos primeiros 100 dias de vida aumentam significativamente o risco de asma e alergias na infância. Crianças com baixa abundância de *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* e *Rothia* apresentaram níveis mais altos de inflamação das vias aéreas e hiper-reatividade brônquica ao longo da vida (Arrieta *et al.*, 2015). Essa observação deu origem ao conceito de “janela crítica”, segundo o qual os primeiros meses de vida são determinantes para a programação imunológica mediada pela microbiota (Lynch e Pedersen, 2016).

O mecanismo por trás dessa relação envolve, principalmente, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) — metabólitos produzidos pela fermentação de fibras alimentares por bactérias intestinais. Compostos como acetato, propionato e butirato regulam a diferenciação de células T reguladoras (Treg), que são responsáveis por suprimir reações alérgicas; além disso, alcançam a circulação sistêmica e modulam células mieloides na medula óssea (Lewis *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal também influencia o equilíbrio entre os perfis Th1, Th2 e Th17, determinando se o sistema imune responderá de forma mais alérgica ou mais tolerante (Durack & Lynch, 2019).

Um fator ambiental muito importante é a exposição microbiana precoce. Pesquisas mostram que bebês criados em ambientes rurais, com contato frequente com animais e microrganismos ambientais, desenvolvem microbiota mais diversa e têm menor risco de asma e rinite alérgica (Durack & Lynch, 2019).

O parto e a amamentação também exercem papel decisivo. O parto vaginal expõe o bebê à microbiota materna, rica em *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, o que estimula uma colonização intestinal mais protetora. Já o parto cesariano atrasa essa colonização e aumenta o risco de disbiose e alergias respiratórias (Stokholm *et al.*, 2016). O leite materno, por sua vez, contém oligossacarídeos e bactérias vivas, que alimentam os microrganismos benéficos do intestino do bebê, fortalecendo o sistema imunológico (Durack e Lynch, 2019).

Na infância e adolescência, a alimentação rica em fibras e vegetais continua sendo fundamental. Estudos de coorte mostraram que crianças que consomem mais frutas, verduras e cereais integrais têm níveis mais altos de AGCC fecais e menor prevalência de asma e rinite (Lewis *et al.*, 2019). Em contrapartida, dietas industrializadas e com alto teor de gordura saturada e açúcar estão associadas a menor diversidade microbiana e maior inflamação de vias aéreas (Durack e Lynch, 2019).

Outro achado interessante é a influência da microbiota sobre a resposta a infecções respiratórias virais, que muitas vezes precedem crises asmáticas. O equilíbrio microbiano intestinal favorece respostas antivirais mais eficientes, reduzindo a replicação viral e a inflamação secundária. Por outro lado, a disbiose aumenta a suscetibilidade a vírus respiratórios e intensifica crises de asma (Zhang *et al.*, 2022).

Os probióticos e prebióticos têm sido estudados como possíveis aliados na prevenção de alergias. Ensaio e revisões sugerem benefícios em alguns cenários, mas ainda com heterogeneidade de resultados (Zhao *et al.*, 2022).

Pesquisas recentes também investigam o papel da microbiota nasal e pulmonar. Assim como no intestino, a perda de diversidade bacteriana nas vias aéreas superiores está associada ao aumento da inflamação alérgica e à maior gravidade da asma (Durack e Lynch, 2019).

Atualmente, fala-se até na modulação da microbiota como estratégia terapêutica adjuvante para pacientes asmáticos. Ensaio com prebióticos, simbióticos e até transplante de microbiota intestinal estão em andamento, buscando reduzir inflamação e melhorar a resposta a corticoides inalados (Zhao *et al.*, 2022). Embora ainda experimentais, esses estudos reforçam que equilibrar a microbiota pode se tornar parte do manejo clínico da asma no futuro.

Microbiota e Autoimunidade/Metabolismo

Nos últimos anos, diversos estudos mostraram que a disbiose intestinal (desequilíbrio da microbiota) pode atuar como um fator desencadeante ou agravante dessas doenças. Um exemplo clássico é a artrite reumatoide, em que o aumento da bactéria *Prevotella copri* no intestino foi relacionado à inflamação sistêmica e à quebra de tolerância imunológica (Scher *et al.*, 2013).

No diabetes tipo 1, a disbiose costuma surgir antes mesmo do diagnóstico clínico. Nesses casos, há redução de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, o que diminui a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC),

importantes para manter a tolerância imunológica e evitar a destruição autoimune das células beta pancreáticas (Vatanen *et al.*, 2016).

Além de participarem da regulação imune, os AGCC influenciam o metabolismo energético e cardiovascular, regulando a secreção de hormônios intestinais como o GLP-1 e o PYY, que melhoram a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico (Han *et al.*, 2023). Esses ácidos também modulam a pressão arterial — o acetato e o propionato podem atuar sobre receptores vasculares e ajudar no controle da hipertensão (Bartolomeaus *et al.*, 2019).

Alterações na microbiota também estão ligadas à doença hepática gordurosa não alcoólica, já que algumas bactérias podem ativar vias inflamatórias no fígado (Han *et al.*, 2023). Além disso, metabólitos derivados do triptofano ativam o receptor AhR, promovendo a produção de IL-22 e o fortalecimento da barreira intestinal, o que reduz a passagem de toxinas e moléculas inflamatórias (Ma *et al.*, 2020).

Por fim, estudos recentes mostram que a microbiota influencia até o eixo intestino-cérebro, modulando hormônios relacionados ao estresse e conectando diretamente metabolismo, imunidade e saúde mental (Cryan *et al.*, 2019).

Microbiota e Resposta à Imunoterapia Oncológica

A imunoterapia transformou o tratamento de diversos tipos de câncer, como melanoma e carcinomas pulmonares e renais, através dos chamados inibidores de checkpoint imunológico, como os bloqueadores de PD-1, PD-L1 e CTLA-4. Esses medicamentos “reacendem” o sistema imune, permitindo que ele volte a reconhecer e destruir as células tumorais. No entanto, nem todos os pacientes respondem da mesma forma, e um dos fatores que explicam essa variação é justamente a microbiota intestinal (Opalakrishnan *et al.*, 2018; Routy *et al.*, 2018).

A microbiota atua como um verdadeiro órgão imunológico invisível, que interage constantemente com as células de defesa e influencia a liberação de citocinas e quimiocinas no ambiente tumoral. Estudos mostraram que pacientes com maior diversidade bacteriana intestinal apresentam melhores respostas clínicas e maior sobrevida após o uso de inibidores de PD-1 (Opalakrishnan *et al.*, 2018).

Por outro lado, o uso recente de antibióticos — que reduzem a diversidade microbiana — está associado a piores respostas e menor sobrevida em pacientes tratados com imunoterapia (Pinato *et al.*, 2019). Mecanicamente, certos perfis bacterianos e seus metabólitos favorecem a maturação de células apresentadoras de antígeno e aumentam a produção de IL-12, fortalecendo as respostas citotóxicas dos linfócitos T (Gopalakrishnan *et al.*, 2018).

A manipulação terapêutica da microbiota é uma das estratégias mais promissoras para melhorar a eficácia da imunoterapia. O transplante de microbiota fecal (FMT), por exemplo, demonstrou restaurar a sensibilidade tumoral em parte dos pacientes que não respondiam ao bloqueio de PD-1, aumentando a infiltração de linfócitos T e reduzindo a carga tumoral (Baruch *et al.*, 2021).

Além disso, dietas ricas em fibras, que aumentam a produção de AGCC e a diversidade bacteriana, têm sido associadas a melhores respostas clínicas e menor

toxicidade durante o tratamento com inibidores de PD-1 (Abrignani *et al.*, 2024). Apesar dos resultados animadores, ainda há necessidade de ensaios clínicos maiores e padronizados que avaliem a segurança e a eficácia dessas intervenções microbianas associadas à imunoterapia (Xie *et al.*, 2024).

Implicações Preventivas e Terapêuticas

O reconhecimento de que a microbiota intestinal influencia diretamente a imunidade e o metabolismo abriu caminho para novas formas de prevenção e tratamento baseadas em sua modulação. Atualmente, as principais estratégias incluem dieta equilibrada, uso de probióticos e prebióticos, simbióticos (combinação dos dois) e o transplante de microbiota fecal (FMT), que já é uma terapia consolidada em alguns contextos clínicos.

Entre essas estratégias, a alimentação é a mais acessível e eficaz. Dietas ricas em fibras, frutas, verduras, leguminosas e azeite de oliva, como a Dieta Mediterrânea, favorecem o aumento da diversidade microbiana e a produção de AGCC, reduzindo a inflamação sistêmica e o risco de doenças metabólicas (Abrignani *et al.*, 2024). Mudanças na dieta também podem alterar rapidamente o microbioma — transformações significativas já foram observadas em menos de 48 horas após uma mudança alimentar (David *et al.*, 2014).

Os probióticos têm se mostrado úteis para prevenir e reduzir a duração de infecções respiratórias e diarreia associada ao uso de antibióticos, com efeitos que variam conforme a cepa e o indivíduo (Zhao *et al.*, 2022). Já o transplante de microbiota fecal é considerado o tratamento de escolha para casos recorrentes de *Clostridioides difficile*, alcançando altas taxas de cura e baixas recidivas (Van Nood *et al.*, 2013).

No futuro, a nutrição de precisão, baseada no perfil microbiano individual, pode se tornar uma ferramenta importante na prevenção de doenças crônicas e na personalização de terapias (Abrignani *et al.*, 2024). Além disso, fatores de estilo de vida, como sono adequado, prática de atividade física e controle do estresse, também estão associados a uma microbiota mais diversa e menos inflamatória. O exercício, por exemplo, estimula o crescimento de espécies benéficas com ação anti-inflamatória (Clarke *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência reunida ao longo deste trabalho sustenta que a microbiota intestinal atua como um verdadeiro “órgão imunológico” capaz de moldar, em diferentes escalas de tempo, a polarização, a intensidade e a localização das respostas imunes. Mecanismos centrais — como a indução de Treg por consórcios bacterianos, a ação dos AGCC (em especial o butirato) sobre epitélio e células apresentadoras de antígeno, a sinalização de metabólitos do triptofano via AhR e o eixo dos ácidos biliares por FXR/TGR5 — estabelecem uma base fisiológica robusta para explicar como o intestino conversa com o restante do organismo e mantém a homeostase inflamatória.

Do ponto de vista sistêmico, a integração entre o eixo intestino–pulmão e a integridade da barreira intestinal demonstra que o que comemos e como cultivamos nosso microbioma pode reduzir hiper-reatividade brônquica, modular alergias, atenuar inflamações e limitar a translocação de micróbios e de seus produtos. Esse mesmo raciocínio ajuda a entender por que a disbiose enfraquece respostas vacinais, aumenta suscetibilidade a infecções e favorece cascatas inflamatórias de baixo grau com impacto metabólico e cardiovascular.

No campo das doenças complexas, a microbiota emerge como peça que conecta autoimunidade e metabolismo: perfis disbióticos associam-se à quebra de tolerância e à ativação de eixos pró-inflamatórios, enquanto a produção adequada de metabólitos microbianos melhora sensibilidade à insulina, perfil lipídico e pressão arterial. Em oncologia, a assinatura microbiana intestinal passou a ser determinante clínico: a composição e a diversidade bacteriana influenciam tanto a eficácia quanto a toxicidade da imunoterapia, abrindo uma nova fronteira de personalização terapêutica.

À luz desses achados, prevenção e tratamento deixam de ser estratégias isoladas para se tornarem um continuum de cuidado centrado na modulação do ecossistema intestinal. Padrões alimentares ricos em fibras e polifenóis, uso criterioso de antibióticos, sono e atividade física consistentes, além de intervenções direcionadas — probióticos de cepa e indicação definidas, prebióticos/simbióticos e FMT em cenários específicos — compõem um arsenal capaz de fortalecer a barreira mucosa, ampliar a tolerância imune e reduzir inflamações desnecessárias.

O caminho adiante aponta para uma medicina de precisão do microbioma, na qual perfis microbianos, funcionais e metabólicos orientarão escolhas dietéticas, preventivas e farmacológicas; e em que biomarcadores derivados da microbiota ajudarão a prever resposta vacinal, risco de alergias, evolução de doenças autoimunes e probabilidade de benefício com imunoterapia oncológica. Paralelamente, análogos farmacológicos de metabólitos microbianos e consórcios bacterianos definidos tendem a amadurecer como ferramentas terapêuticas seguras e escaláveis.

REFERÊNCIAS

- ABRIGNANI, V. *et al.* **Mediterranean diet, microbiome and cardiovascular health.** *Nutrients*, v.16, n.2, p.345-358, 2024.
- ARRIETA, M. C. *et al.* **Early infancy microbial and metabolic alterations predict childhood asthma.** *Science Translational Medicine*, v.7, n.307, p.307ra152, 2015.
- BARUCH, E. N. *et al.* **Fecal microbiota transplant promotes anti-PD-1 response in refractory melanoma.** *Science*, v.373, n.6559, p.967-977, 2021.
- BARTOLOMAEUS, H. *et al.* **Short-chain fatty acids regulate blood pressure via G-protein-coupled receptor signaling.** *Nature Communications*, v.10, n.1, p.1-9, 2019.

CAMILLERI, M. **Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications.** *Gastroenterology*, v.157, n.2, p.403-419, 2019.

CLARKE, S. F. *et al.* **Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity.** *Gut*, v.63, n.12, p.1913-1920, 2014.

CRYAN, J. F. *et al.* **The microbiota–gut–brain axis in health and disease.** *Physiological Reviews*, v.99, n.4, p.1877-2013, 2019.

DANG, A. T.; MARSLAND, B. J. **Microbes, metabolites, and the gut–lung axis.** *Mucosal Immunology*, v.12, n.4, p.843-850, 2019.

DAVID, L. A. *et al.* **Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome.** *Nature*, v.505, n.7484, p.559-563, 2014.

DESAI, M. S. *et al.* **A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility.** *Cell*, v.167, n.5, p.1339-1353, 2016.

DURACK, J.; LYNCH, S. V. **The gut–lung axis and the microbiome in asthma.** *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, v.19, n.1, p.1-7, 2019.

OPALAKRISHNAN, V. *et al.* **Gut microbiome modulates response to anti–PD-1 immunotherapy in melanoma patients.** *Science*, v.359, n.6371, p.97-103, 2018.

HAGAN, T. *et al.* **Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans.** *Cell*, v.178, n.6, p.1313-1328, 2019.

HAN, B. *et al.* **Gut microbiota–bile acid–FXR/TGR5 signaling in metabolism and immunity.** *Frontiers in Immunology*, v.14, n.110, p.1-12, 2023.

KIM, Y. G. *et al.* **The intestinal barrier in health and disease.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v.20, n.3, p.160-178, 2023.

LEWIS, G. *et al.* **Short-chain fatty acids limit group 2 innate lymphoid cell–driven airway hyperreactivity through histone deacetylase inhibition.** *Frontiers in Immunology*, v.10, n.292, p.1-13, 2019.

LYNCH, S. V.; PEDERSEN, O. **The human intestinal microbiome in health and disease.** *New England Journal of Medicine*, v.375, n.24, p.2369-2379, 2016.

MA, N. *et al.* **The role of tryptophan metabolites in maintaining intestinal immune homeostasis.** *Frontiers in Immunology*, v.11, n.1, p.1-12, 2020.

PINATO, D. J. *et al.* **Antibiotic use and efficacy of PD-1 blockade in patients with cancer.** *Journal of Clinical Oncology*, v.37, n.30, p.2670-2678, 2019.

SCHER, J. U. *et al.* **Expansion of *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis.** *eLife*, v.2, e01202, 2013.

SIDDQUI, M. T. *et al.* **Immunomodulatory functions of butyrate in health and disease.** *Frontiers in Immunology*, v.12, n.721, p.1-16, 2021.

VAN NOOD, E. *et al.* **Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile***. New England Journal of Medicine, v.368, n.5, p.407-415, 2013.

VANDRIK, K. E. W. *et al.* **Fecal microbiota transplantation: current status and future perspectives**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v.10, n.512, p.1-10, 2020.

VATANEN, T. *et al.* **Variation in microbiome lipopolysaccharide immunogenicity contributes to autoimmunity in humans**. Cell, v.165, n.4, p.842-853, 2016.

XIE, J. *et al.* **Microbiota and immunotherapy efficacy: an updated review**. Frontiers in Immunology, v.15, n.240, p.1-14, 2024.

ZHANG, D. *et al.* **The intestinal microbiota protects against respiratory infection through immune regulation**. Frontiers in Immunology, v.13, n.970, p.1-12, 2022.

ZHAO, Y. *et al.* **Probiotics for preventing upper respiratory tract infections**. Cochrane Database of Systematic Reviews, n.3, CD013625, 2022.