



# BJGH

Brazilian Journal  
of Global Health  
Revista Brasileira  
de Saúde Global

## Probióticos, microbiota e poluição atmosférica

Giovanna Arena Reis Santos<sup>1</sup>, Vitoria da Paixão<sup>1</sup>, Roberta Foster<sup>1</sup>, Marília Farrajota<sup>1</sup>, Robério Pereira Pires<sup>1</sup>, Karina Pantaleão Hilario Silva<sup>1</sup>, Francys Helen Damian<sup>1</sup>, André Luis Lacerda Bachi<sup>2</sup>, Mauro Walter Vaisberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Santo Amaro, São Paulo - SP, Brasil.

### RESUMO

#### OBJETIVO

Focar nos efeitos do uso de probióticos como fator de proteção de vários sistemas orgânicos, em especial o trato respiratório, frente à exposição à poluição atmosférica.

#### MÉTODOS

Realizou-se uma revisão de literatura narrativa, por meio de busca online entre janeiro a maio de 2024, de artigos científicos publicados em português e inglês entre 2004 e 2024 nas bases de dados de saúde pública: SCIELO e PubMed, seguindo as questões norteadoras: Quais os efeitos da poluição atmosférica sobre a saúde humana e microbiota? Qual o papel dos probióticos neste contexto? Para isso, utilizaram-se os seguintes descritores: poluição atmosférica; microbioma; microbiota; microbiota intestinal; microbiota das vias aéreas; probióticos.

#### RESULTADOS

A revisão mostra ao leitor, inicialmente, os principais efeitos deletérios da poluição atmosférica sobre a saúde humana, focando em especial a via respiratória. Em seguida, são fornecidas informações sobre o microbioma intestinal e do trato respiratório, bem como sua importância para a manutenção da saúde. Por fim, são apresentados os achados da literatura que demonstram a importância dos probióticos na manutenção de uma microbiota intestinal e respiratória, particularmente elucidando a capacidade destes agentes em minimizar a ocorrência de doenças inflamatórias e infecciosas.

#### CONCLUSÕES

O uso de probióticos é um importante instrumento na manutenção da saúde da via aérea em ambientes com poluição atmosférica.

#### DESCRIPTORIOS

Material particulado, Microbioma, Microbiota, Bactérias.

#### Autor correspondente:

Giovanna Arena Reis Santos.

Rua Pedro de Toledo, 781, 1º andar, sala 03 - ORL LAB,  
Vila Clementino - São Paulo.

E-mail: giovanna.arena@unifesp.br

ORCID iD: <https://orcid.org/0009-0000-8474-9921>

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons.

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI:

## INTRODUÇÃO

A poluição atmosférica, atualmente, é considerada um dos principais problemas de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento e vem se agravando pela crescente urbanização, sendo estimado que até 70% da população destes países vive em áreas urbanas, onde os poluentes derivados de ação antropogênica têm grande importância. É interessante notar que, em trabalho recente, Gupta *et. al* (2022)<sup>1</sup> sugerem que populações de países em desenvolvimento já formam um número expressivo de locais expostos a poluentes atmosféricos<sup>1,2</sup>.

Segundo estimativas, anualmente milhões de mortes ocorrem por efeito direto da poluição atmosférica. Além disso, expressivo número de doenças são associadas à inalação de ar impróprio, sendo acometidos praticamente todos os sistemas orgânicos, com destaque aos sistemas respiratório e cardiovascular<sup>3</sup>.

A poluição do ar pode ser classificada de várias maneiras, como primária, quando o poluente se origina da fonte emissora, ou secundária quando ocorre por uma reação fotoquímica na atmosfera<sup>4,5</sup>. Ademais, pode também ser antropogênica quando decorre de ações do homem ou não antropogênica, quando decorrente de fatores da natureza<sup>4,5</sup>. Diante dessas diferentes classificações, vale enfatizar que a antropogênica, a qual compreende, por exemplo, o uso de combustíveis fósseis, carvão, biomassa e as emissões de refinarias, são as mais perigosas para a saúde<sup>6</sup>.

Entretanto a principal classificação dos poluentes é relativa à sua característica, podendo ser classificada como poluição por gases ou por material particulado (MP). O MP são compostos sólidos suspensos no ar que são suficientemente pequenos para serem inalados<sup>7</sup>, sendo categorizados pelo tamanho da partícula, medido em micrômetros ( $\mu\text{m}$ ), em três diâmetros, MP 0,1, MP 2,5 e MP 10, enquanto a concentração ambiental em  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  é geralmente utilizada<sup>7</sup>.

A exposição humana ao MP está associada a múltiplas doenças respiratórias, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e lesões pulmonares intersticiais<sup>8</sup>. Além disso, o MP, em especial o 2,5 não só pode exacerbar respostas imunológicas e inflamação, tanto locais quanto sistêmicas<sup>9</sup>, como também tem sido considerado um importante fator capaz de alterar a microbiota para um perfil patogênico<sup>10</sup>.

Neste ponto, vale destacar que enquanto o termo microbiota se refere ao conjunto de microrganismos, o termo microbioma se refere ao conjunto de genes desses microrganismos que habitam um determinado ambiente, incluindo bactérias comensais, simbióticas e patogênicas, que interagem e funcionam como uma comunidade organizada<sup>11</sup>.

Além disso, neste contexto de interação entre bactérias e os organismos onde estas residem, o consenso da *The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics*, declara que probiótico, por definição, “é um produto que contém bactérias vivas e viáveis ao tempo da administração para o hospedeiro, contendo quantidade necessária para ter eficácia em trazer benefícios a quem faça uso deste produto”<sup>12</sup>.

Corroborando esta declaração, evidências têm se acumulado no sentido de que probióticos apresentam propriedades imunomoduladoras, metabólicas e outras ações que resultam na promoção da saúde<sup>13</sup>.

Embora seja evidente que a poluição atmosférica é um potente agente deletério à saúde humana, podendo inclusive levar a alterações na microbiota, o papel de probióticos neste contexto tem sido pouco estudado até o presente momento. Por isso, este artigo de revisão foca nos mais importantes achados sobre esta tríade - Poluição Atmosférica X Microbiota X Probióticos, sobre a saúde humana.

## MÉTODOS

Este estudo configura-se como uma revisão narrativa da literatura, o que permite uma análise crítica do conhecimento científico atual sobre o principal tema proposto. Além disso, fornece informações que contribuem para a prática em saúde baseada em evidências. Assim, para a realização deste estudo foram preconizadas cinco etapas: 1) definição do tema e objetivo principal do estudo, 2) estabelecimento dos critérios de inclusão dos estudos, 3) definição dos estudos seleciona-

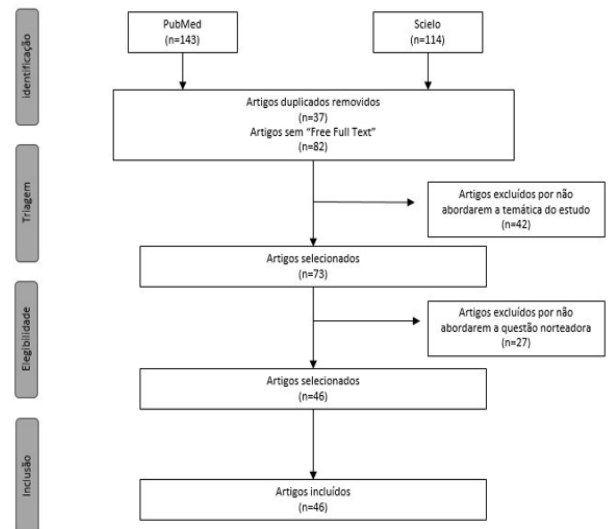
dos, 4) avaliação metodológica dos estudos incluídos, e 5) interpretação dos principais achados.

Segundo estas etapas, após definir o tema e o objetivo principal do estudo, elaboraram-se as seguintes questões norteadoras: Quais os efeitos da poluição atmosférica sobre a saúde humana e microbiota? Qual o papel dos probióticos neste contexto? A partir disso, os descritores de inclusão utilizados no estudo foram: poluição atmosférica; microbioma; microbiota; microbiota intestinal; microbiota das vias aéreas; probióticos. Vale esclarecer que não somente o operador booleano “AND” foi aplicado no intuito de combinar os descritores e com isso restringir a busca a artigos que abordassem esses termos especificados como, por exemplo, “poluição atmosférica AND microbiota AND probióticos”, mas também o operador booleano “OR” foi aplicado no intuito de ampliar a busca e com isso incluir artigos que contenham qualquer um dos termos especificados, como, por exemplo, “poluição atmosférica OR microbiota OR probióticos”.

Por se tratar de uma revisão narrativa, foi realizada uma revisão de literatura por meio de uma busca online de artigos científicos nas bases de dados de saúde pública: SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (Institutos Nacionais de Saúde da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA), publicado entre 2004 e 2024. A partir disso, foram incluídos tanto artigos originais, como revisões sistemáticas e metanálises nos idiomas português e inglês nas bases de dados anteriormente citadas durante o período de 2004 a 2024. Todas as análises de dados foram realizadas nos meses de janeiro a maio de 2024.

Após a busca dos artigos, inicialmente foram selecionados 257 artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Contudo, foram excluídos: 37 artigos por estarem duplicados, 82 artigos sem “Free Full Text”, 42 artigos por não abordarem a temática do estudo e outros 27 estudos por não responderem às questões norteadoras. Assim, 46 artigos que atenderam totalmente aos critérios de inclusão recomendados para este artigo de revisão narrativa foram utilizados, conforme fluxograma apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2024)

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio de revisão sistemática e meta-análise, Bont *et al.* (2022)<sup>14</sup> apresentaram evidências que ligam a poluição atmosférica a várias doenças, sendo o MP 2,5, em particular, fortemente ligado ao aumento do risco de aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular cerebral<sup>14</sup>.

Quando inalados, os MPs de maior diâmetro (>10) ficam limitados às vias aéreas superiores, enquanto as partículas menores (<2,5) podem acessar os alvéolos. Assim, o MP 2,5 também pode atravessar o endotélio respiratório, entrar nos capilares e assim se acumular na circulação sistêmica<sup>15</sup>. Do

sangue, este MP pode mais uma vez translocar o endotélio e entrar em vários órgãos extrapulmonares<sup>16</sup>.

Contudo, ainda se considera o pulmão como o principal órgão afetado pela poluição, sendo este melhor caracterizado em termos dos efeitos da exposição ao MP. Neste sentido, foi descrito que cada aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> no MP 10 ambiental está associado a um aumento de 0,58% na mortalidade respiratória, enquanto o mesmo aumento de MP 2,5 está associado a um aumento de 2,07% na hospitalização por doenças respiratórias<sup>17,18</sup>.

Em camundongos, a exposição ao MP 2,5 reduziu a densidade mitocondrial, aumentou a expressão da NADPH oxidase 2, reduziu significativamente a capacidade pulmonar total, a capacidade inspiratória e a complacência pulmonar<sup>19</sup>.

Também é importante ressaltar que o MP 2,5 tem uma superfície grande o suficiente para carregar materiais biológicos como vírus e bactérias, além de substâncias químicas e compostos metálicos, cujo acúmulo no pulmão, promove inflamação com eventual prejuízo à função<sup>20</sup>.

Portanto o MP, particularmente o MP 2,5, é considerado um estressor ambiental primário e uma ameaça significativa à saúde pública, conforme demonstrado por Gupta *et al.* (2024)<sup>20</sup>, no qual o incremento de 1µg/m<sup>3</sup> na concentração do MP 2,5 esteve associado a 13,5% de aumento nos níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).

De fato, foi relatado que o MP 2,5 pode exacerbar respostas imunológicas e inflamação com evidente recrutamento de leucócitos, secreção de imunoglobulina E (IgE) e histamina, ativação de receptores do tipo Toll (*Toll-like receptors* - TLRs) 2 e 4, além de promover o aumento das interleucinas (IL) IL-4, IL-5, IL-13 e IL-17, quimiocinas como a IL-8, de espécies reativas de oxigênio (EROs), da peroxidação lipídica e da produção de citocinas pró-inflamatórias, em contrapartida à inibição de citocinas como interferons (IFNs) e o fator de crescimento transformante beta (TGF-beta)<sup>9,21</sup>.

Além destas informações, que enfatizam os efeitos da poluição atmosférica na saúde humana, a participação tanto da microbiota quanto dos probióticos neste mesmo contexto também foi alvo desta revisão.

Assim, embora o exato papel da microbiota e sua importância no processo de desenvolvimento de doenças crônicas ainda tenha lacunas, está bem estabelecido que a ruptura das populações originais de microrganismos leva a uma proliferação de patógenos e aumento da suscetibilidade a infecções, o que foi demonstrado tanto no trato gastrointestinal como nas vias aéreas<sup>22</sup>.

Com relação à microbiota das vias aéreas, ressalta-se que esta seja dependente de fatores como: características intrínsecas do indivíduo, dieta e fatores ambientais. A importância da microbiota reside principalmente no fato de que a perda de sua integridade está ligada à proliferação de bactérias patogênicas, causando doenças do trato respiratório com alto índice de morbidade e mortalidade, particularmente em jovens adultos e crianças<sup>10</sup>.

A cavidade nasal funciona como um espaço em que ocorrem as primeiras ações de defesa do trato respiratório contra substância nocivas inaladas, sendo que a microbiota nasal também atua na defesa contra estímulos nocivos, tanto pelo estímulo e ação mecânica de cílios, como na proteção contra determinados patógenos, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Desta forma, mecanismos de resposta imune neste local vão atuar não apenas para eliminação de microrganismos como também na adaptação ao meio ambiente<sup>23</sup>. Entretanto, apesar das barreiras fisiológicas nasais serem bastante eficientes, muitos poluentes não são eliminados pela barreira muco-ciliar ou por mecanismos mediados, dentre outros, por macrófagos, podendo ser captados por células epiteliais e translocados para outros órgãos, tanto pela corrente sanguínea e pelo sistema linfático<sup>24</sup>.

Xue Y *et al.* (2020)<sup>10</sup> mostraram em trabalho de revisão de literatura que o aumento do índice de poluição resultou em diminuição de corinebactéria e aumento de bactérias patogênicas, entre outras de *Hemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.

Vários estudos da literatura sugerem que tanto a microbiota intestinal como de vias aéreas têm função de grande importância na homeostase pulmonar<sup>1,25,26</sup>, sugerindo que a microbiota intestinal seja fundamental para regulação da fi-

siologia humana, incluindo a saúde respiratória.

Importante esclarecer que a composição da microbiota intestinal pode ser alterada por poluentes atmosféricos, em especial pelo MP 2,5, sendo fator associado ao desenvolvimento de doença pulmonar pela interrupção do eixo intestino-pulmão<sup>27</sup>. Neste contexto, tem sido proposto que a microbiota intestinal pode modular a homeostase respiratória através da produção de moléculas conhecidas como PAMPs (*Pathogens-Associated Molecular Patterns*) que, translocados do intestino para os pulmões, modulam as funções imunes da via respiratória. Não obstante, vale salientar que a poluição *per se* é um fator de alteração da microbiota de vias aéreas com consequente alteração da composição e proliferação de bactérias patogênicas<sup>10,28</sup>.

Portanto, contaminantes com os quais as vias aéreas superiores têm contato, como patógenos e poluentes, oriundos de diversas áreas do corpo, promovem alteração da homeostase, ativando a resposta imune inata em conjunto à indução de uma reação inflamatória<sup>29</sup>.

De maneira similar ao intestino, a via aérea superior abriga uma microbiota bastante diversa, incluindo microrganismos patogênicos, simbióticos e comensais, bem como em cada ambiente pode existir um ou mais diferentes tipos de microbiota<sup>29-31</sup>.

Além disso, vale salientar que os mais abundantes “filos” do trato respiratório superior são Proteobactéria, Firmicutes e Bacteroides<sup>31</sup>, podendo essa composição variar de acordo com fatores próprios do indivíduo, como sua genética, além da dieta e avanço da idade<sup>2,3</sup>.

Diante disso, fica evidente que a ingestão de probióticos não somente modula a composição da microbiota, mas também é capaz de trazer significativos benefícios à saúde particularmente por suas propriedades imunomoduladoras e metabólicas<sup>13</sup>.

De acordo com a literatura, a ação dos probióticos baseia-se em uma complexa rede de vias que permitem uma troca de informações entre as células do sistema imunológico e bactérias comensais. Especificamente a nível intestinal, essa íntima comunicação entre as células próprias e a microbiota favorece e mantém o equilíbrio entre a tolerância imunológica e a imunogenicidade, levando à homeostase do sistema imune<sup>33</sup>.

É amplamente reconhecido que funções imunomodulatórias da microbiota intestinal impactam não apenas no sistema imunológico local quanto o sistêmico, mas também no sistema nervoso e respiratório, delineando os eixos intestino-cérebro e intestino-pulmão. Portanto, alterações da microbiota podem, portanto, resultar em significativas alterações nas funções imunes nestes sistemas<sup>33</sup>.

Além destes aspectos, é reconhecida que a colonização intestinal por microbiota comensal benéfica, em resposta à ingestão de probióticos, também é capaz de induzir a produção luminal de imunoglobulina A secretora (IgAs), aumentando assim a proteção local<sup>34,35</sup>, bem como de aumentar a expressão de TLR-2 e do receptor de manose CD206 na superfície de células dendríticas (DC) e macrófagos, o que favorece a estimulação da resposta imune adaptativa<sup>36</sup>.

Em se tratando dos receptores de reconhecimento de padrões, como TLRs, ao identificar os agentes probióticos, estes promovem a regulação de vias de sinalização cruciais, levando à liberação do fator de transcrição NF-κB e de proteína quinases ativadas por mitógeno (MAPKs), levando à secreção de citocinas por células T e retroalimentação da ativação da resposta imune inata<sup>36</sup>.

Probióticos como *Lactobacillus helveticus* IMAU70129, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* KLSD e *Lactobacillus casei* IMAU60214, podem estimular a imunidade inata tanto por aumentar as atividades fagocíticas e bactericidas de macrófagos derivados de monócitos humanos quanto pelos níveis de EROs, além do aumento da translocação nuclear do fator de transcrição NF-κB pp65 e da sinalização dependente de TLR2<sup>37</sup>.

Além disso, os probióticos podem modular a resposta inflamatória da imunidade inata não específica<sup>38</sup>, não somente por estimular a produção de ILs, IFNs, TNF-alfa e de fatores de crescimento pelas células dendríticas, linfócitos, macrófagos, mastócitos, granulócitos ou células epiteliais intestinais<sup>39,40,41</sup>, como também pela indução da produção de IL-10 e células T reguladoras (Tregs)<sup>42</sup>.

Segundo a revisão sistemática e meta-análise de Ebrahim-pour-Koujan *et al.* (2020)<sup>43</sup>, *Lactobacillus casei* Shirota tanto fermentum quanto *rhmnosus*, podem influenciar a liberação de citocinas na saliva e diminuem a inflamação frente à poluição<sup>44</sup>. Notavelmente o estudo de Aghamohammad *et al.* (2022)<sup>45</sup> mostrou queda da produção de IL-6.

É importante mencionar que foi relatado que a inflamação pulmonar causada pelo MP 2,5 pode ser modulada por probióticos através da microbiota intestinal, que por sua vez promove a ação de várias vias de proteção como a neutralização direta do MP, bloqueio do estresse oxidativo e indução de mecanismos celulares de defesa<sup>20,46</sup>.

## CONCLUSÃO

É reconhecido que o estudo da microbiota vem se estendendo do intestino para outros sistemas e, nesse sentido o trato respiratório em sua totalidade abriga diferentes microbiotas cuja manutenção é importante para a saúde das vias aéreas do indivíduo. Embora a poluição seja um dos fatores associados à disfunção da microbiota nesta área do corpo, o uso de probióticos se mostra um fator de proteção do trato respiratório contra o desenvolvimento de doenças infecciosas e inflamatórias.

## REFERÊNCIAS

- Gupta N, Yadav VK, Gacem A, Al-Dossari M, Yadav KK, Abd El-Gawaad NS, Ben Khedher N, Choudhary N, Kumar P, Cavalu S. Deleterious effect of air pollution on human microbial community and bacterial flora: a short review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 22 nov 2022 [citado 19 jun 2024];19(23):15494. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315494>.
- Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and health impacts of air pollution: a review. *Front Public Health* [Internet]. 20 fev 2020 [citado 19 jun 2024];8. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00014>.
- Wang X, Chen L, Cai M, Tian F, Zou H, Qian Z, Zhang Z, Li H, Wang C, Howard SW, Peng Y, Zhang LE, Bingheim E, Lin H, Zou Y. Air pollution associated with incidence and progression trajectory of chronic lung diseases: a population-based cohort study. *Thorax* [Internet]. 2 fev 2023 [citado 18 jun 2024];thorax-2022-219489. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219489>.
- Falcon-Rodriguez CI, Osorio-Vargas AR, Sada-Ovalle I, Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases. *Front Immunol* [Internet]. 20 jan 2016 [citado 19 jun 2024];7. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00000>.
- Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol* [Internet]. 23 dez 2011 [citado 19 jun 2024];8(2):166-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0203-1>.
- Park M, Joo HS, Lee K, Jang M, Kim SD, Kim I, Borlaza LJ, Lim H, Shin H, Chung KH, Choi YH, Park SG, Bae MS, Lee J, Song H, Park K. Differential toxicities of fine particulate matters from various sources. *Sci Rep* [Internet]. 19 nov 2018 [citado 18 jun 2024];8(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35398-0>.
- Pryor JT, Cowley LO, Simonds SE. The physiological effects of air pollution: particulate matter, physiology and disease. *Front Public Health* [Internet]. 14 jul 2022 [citado 19 jun 2024];10. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.882569>.
- Kyung SY, Jeong SH. Particulate-Matter related respiratory diseases. *Tuberc Respir Dis* [Internet]. 2020 [citado 19 jun 2024];83(2):116. Disponível em: <https://doi.org/10.4046/trd.2019.0025>.
- Xu X, Jiang SY, Wang TY, Bai Y, Zhong M, Wang A, Lippmann M, Chen LC, Rajagopalan S, Sun Q. Inflammatory response to fine particulate air pollution exposure: neutrophil versus monocyte. *PLoS ONE* [Internet]. 8 ago 2013 [citado 30 jun 2024];8(8):e71414. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071414>.
- Xue Y, Chu J, Li Y, Kong X. The influence of air pollution on respiratory microbiome: a link to respiratory disease. *Toxicol Lett* [Internet]. Nov 2020 [citado 30 jun 2024];334:14-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.09.007>.
- Lee JT, Frank DN, Ramakrishnan V. Microbiome of the paranasal sinuses: update and literature review. *Am J Rhinol Amp Allergy* [Internet]. Jan 2016 [citado 19 jun 2024];30(1):3-16. Disponível em: <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4255>.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Amp Hepatol* [Internet]. 4 maio 2021 [citado 18 jun 2024];18(9):649-67. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>.
- Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells* [Internet]. 2 jan 2023 [citado 19 jun 2024];12(1):184. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells12010184>.
- Bont J, Jaganathan S, Dahlquist M, Persson Å, Stafoggia M, Ljungman P. Ambient air pollution and cardiovascular diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Intern Med* [Internet]. 8 mar 2022 [citado 30 jun 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13467>.
- Li D, Li Y, Li G, Zhang Y, Li J, Chen H. Fluorescent reconstitution on deposition of PM<sub>2.5</sub> in lung and extrapulmonary organs. *Proc National Acad Sci* [Internet]. 28 jan 2019 [citado 18 jun 2024];116(7):2488-93. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1818134116>.
- Xian M, Ma S, Wang K, Lou H, Wang Y, Zhang L, Wang C, Akdis CA. Particulate matter 2.5 causes deficiency in barrier integrity in human nasal epithelial cells. *Allergy Asthma Amp Immunol Res* [Internet]. 2020 [citado 19 jun 2024];12(1):56. Disponível em: <https://doi.org/10.4168/aaair.2020.12.1.56>.
- Analitits A, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Samoli E, Nikoloulopoulos AK, Petasakis Y, Touloumi G, Schwartz J, Anderson HR, Cambra K, Forastiere F, Zmirou D, Vonk JM, Clancy L, Kriz B, Bobvos J, Pekkanen J. Short-Term effects of ambient particles on cardiovascular and respiratory mortality. *Epidemiology* [Internet]. Mar 2006 [citado 19 jun 2024];17(2):230-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000199439.57655.6b>.
- Zanobetti A, Franklin M, Koutrakis P, Schwartz J. Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions. *Environ Health* [Internet]. Dez 2009 [citado 18 jun 2024];8(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-069x-8-58>.
- Chew S, Kolosowska N, Saveleva L, Malm T, Kanninen KM. Impairment of mitochondrial function by particulate matter: implications for the brain. *Neurochem Int* [Internet]. Maio 2020 [citado 30 jun 2024];135:104694. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104694>.
- Gupta N, Abd EL-Gawaad NS, Osman Abdallah SA, Al-Dossari M. Possible modulating functions of probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* in particulate matter-associated pulmonary inflammation. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 9 jan 2024 [citado 18 jun 2024];13. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1290914>.
- Seagrave J. Mechanisms and implications of air pollution particle associations with chemokines. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 1 nov 2008 [citado 18 jun 2024];232(3):469-77. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.08.00>.
- Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol* [Internet]. 30 out 2018 [citado 18 jun 2024];20(12):e12966. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>.
- Hardy BL, Merrell DS. Friend or foe: interbacterial competition in the nasal cavity. *J Bacteriol* [Internet]. 19 out 2020 [citado 19 jun 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jb.00480-20>.
- Alison E, Oberdörster G. Translocation and effects of ultrafine particles outside of the lung. *Clin Occup Env Med*. 2006 [citado 19 jun 2024]; 5(4):785-96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17110292/>.
- Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol* [Internet]. 9 set 2019 [citado 18 jun 2024];20(10):1279-90. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0451-9>.
- Stricker S, Hain T, Chao CM, Rudloff S. Respiratory and intes-

- tinal microbiota in pediatric lung diseases—current evidence of the gut-lung axis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 18 jun 2022 [citado 30 jun 2024];23(12):6791. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23126791>.
27. Cheng WL, Chang CC, Luo CS, Chen KY, Yeh YK, Zheng JQ, Wu SM. Targeting lung-gut axis for regulating pollution particle-mediated inflammation and metabolic disorders. *Cells* [Internet]. 15 mar 2023 [citado 19 jun 2024];12(6):901. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells12060901>.
  28. Bulanda E, Wypych TP. Bypassing the gut-lung axis via microbial metabolites: implications for chronic respiratory diseases. *Front Microbiol* [Internet]. 3 maio 2022 [citado 19 jun 2024];13. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.857418>.
  29. Elgamal Z, Singh P, Geraghty P. The upper airway microbiota, environmental exposures, inflammation, and disease. *Medicina* [Internet]. 14 ago 2021 [citado 19 jun 2024];57(8):823. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina57080823>.
  30. Kumpitsch C, Koskinen K, Schöpf V, Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol* [Internet]. 7 nov 2019 [citado 18 jun 2024];17(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0703-z>.
  31. Proctor DM, Relman DA. The landscape ecology and microbiota of the human nose, mouth, and throat. *Cell Host Amp Microbe* [Internet]. Abr 2017 [citado 19 jun 2024];21(4):421-32. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.011>.
  32. Whelan FJ, Verschoor CP, Stearns JC, Rossi L, Luinstra K, Loeb M, Smieja M, Johnstone J, Surette MG, Bowdish DM. The loss of topography in the microbial communities of the upper respiratory tract in the elderly. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. Maio 2014 [citado 19 jun 2024];11(4):513-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201310-351oc>.
  33. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol* [Internet]. 11 abr 2019 [citado 18 jun 2024];12(4):843-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0160-6>.
  34. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 29 nov 2010 [citado 18 jun 2024];9(1):27-38. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2473>.
  35. Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol* [Internet]. 14 out 2018 [citado 18 jun 2024];234(6):8008-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.27559>.
  36. Galdeano CM, Perdigon G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *J Appl Microbiol* [Internet]. Out 2004 [citado 18 jun 2024];97(4):673-81. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02353.x>.
  37. Rocha-Ramírez LM, Pérez-Solano RA, Castañón-Alonso SL, Moreno Guerrero SS, Ramírez Pacheco A, García Garibay M, Es-lava C. Probiotic lactobacillus strains stimulate the inflammatory response and activate human macrophages. *J Immunol Res* [Internet]. 2017 [citado 19 jun 2024];2017:1-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/4607491>.
  38. Xiaonan L, Peng Y, Li Z, Christensen B, Heckmann AB, Lagerqvist C, Stenlund H, Lönnerdal B, Hernell O, West CE. Serum cytokine patterns are modulated in infants fed formula with probiotics or milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Plos One*. 13 maio 2021 [citado 19 jun 2024];16(5):e0251293. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251293>.
  39. Djaldetti M, Bessler H. Probiotic strains modulate cytokine production and the immune interplay between human peripheral blood mononuclear cells and colon cancer cells. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 18 jan 2017 [citado 18 jun 2024];fnx014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnx014>.
  40. Wang X, Zhang P, Zhang X. Probiotics regulate gut microbiota: an effective method to improve immunity. *Molecules* [Internet]. 8 out 2021 [citado 19 jun 2024];26(19):6076. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26196076>.
  41. Kawashima T, Ikari N, Kouchi T, Kowatari Y, Kubota Y, Shimojo N, Tsuji NM. The molecular mechanism for activating IgA production by *Pediococcus acidilactici* K15 and the clinical impact in a randomized trial. *Sci Rep* [Internet]. 22 mar 2018 [citado 18 jun 2024];8(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23404-4>.
  42. Bungau SG, Behl T, Singh A, Sehgal A, Singh S, Chigurupati S, Vijayabalan S, Das S, Palanimuthu VR. Targeting probiotics in rheumatoid arthritis. *Nutrients* [Internet]. 26 set 2021 [citado 19 jun 2024];13(10):3376. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13103376>.
  43. Ebrahimpour-Koujan S, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Effects of probiotics on salivary cytokines and immunoglobulins: a systematic review and meta-analysis on clinical trials. *Sci Rep* [Internet]. 16 jul 2020 [citado 18 jun 2024];10(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67037-y>.
  44. Vaisberg M, Paixão V, Almeida E, Santos J, Foster R, Rossi M, Pithon-Curi T, Gorrão R, Momesso C, Andrade M, Araujo J, Garcia M, Cohen M, Perez E, Santos-Dias A, Vieira R, Bachi A. Daily intake of fermented milk containing lactobacillus casei shirota (lcs) modulates systemic and upper airways immune/inflammatory responses in marathon runners. *Nutrients* [Internet]. 22 jul 2019 [citado 19 jun 2024];11(7):1678. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11071678>.
  45. Aghamohammad S, Sepehr A, Miri ST, Najafi S, Rohani M, Pourshafiea MR. The effects of the probiotic cocktail on modulation of the NF-κB and JAK/STAT signaling pathways involved in the inflammatory response in bowel disease model. *BMC Immunol* [Internet]. 3 mar 2022 [citado 18 jun 2024];23(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12865-022-00484-6>.
  46. Nam W, Kim H, Bae C, Kim J, Nam B, Lee Y, Kim J, Park S, Lee J, Sim J. Lactobacillus HY2782 and bifidobacterium HY8002 decrease airway hyperresponsiveness induced by chronic PM2.5 inhalation in mice. *J Med Food* [Internet]. 1 jun 2020 [citado 19 jun 2024];23(6):575-83. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4604>.