



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE NUTRIÇÃO**

GÉSSICA DE SOUZA MARTINS

**STATUS DA MICROBIOTA INTESTINAL E EIXO INTESTINO-PULMÃO NA
COVID-19: O USO DE PROBIÓTICOS PODE SER CONSIDERADO UMA
TERAPIA ADJUVANTE?**

FORTALEZA

2021

GÉSSICA DE SOUZA MARTINS

STATUS DA MICROBIOTA INTESTINAL E EIXO INTESTINO-PULMÃO NA COVID-19: O USO DE PROBIÓTICOS PODE SER CONSIDERADO UMA TERAPIA ADJUVANTE?

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof.^a Dra. Camila Pinheiro Pereira.

FORTALEZA

2021

GÉSSICA DE SOUZA MARTINS

STATUS DA MICROBIOTA INTESTINAL E EIXO INTESTINO-PULMÃO NA COVID-19: O USO DE PROBIÓTICOS PODE SER CONSIDERADO UMA TERAPIA ADJUVANTE?

Artigo TCC apresentado no dia 15 de junho de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Camila Pinheiro Pereira
Orientadora – Centro Universitário Fametro (Unifametro)

Prof^a. M^a. Alane Nogueira Bezerra
Membro - Centro Universitário Fametro (Unifametro)

Prof^o. Dr. Edson Lopes da Ponte
Membro - Centro Universitário Fametro (Unifametro)

A minha mãe, Regina Rocha, por toda dedicação, cuidado e por ter lutado diariamente para que eu pudesse conquistar meus objetivos e sonhos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por todas as bênçãos que me concedeu, seus planos foram maiores e melhores que os meus, de ti vem minha força e meu refúgio!

À minha família, em especial, minha mãe e meu padrasto que me incentivaram e me deram suporte ao longo desses anos dedicados a graduação. Agradeço também às minhas tias e meu tio pelo carinho e incentivo, a minha vó Maria do Socorro (*in memoriam*) por ter me passado seus ensinamentos.

Ao meu namorado, Cicero Matheus Lima Amaral, pelo apoio, companheirismo e incentivo durante essa etapa, você tornou tudo muito mais fácil!

À Unifametro e todos os professores do curso de Nutrição que me deram a base necessária para que eu me formasse com excelência. Deixo minha gratidão a Prof. Dr. Camila Pinheiro Pereira e a Prof. M^a. Alane Nogueira Bezerra por acreditarem em mim, participarem do meu crescimento e me permitirem atuar nas monitorias de Técnica Dietética, Dietoterapia I e no projeto de extensão NutriEduca.

“Só eu sei cada passo por mim dado, nessa estrada esburacada que é a vida... Fiquei triste, capiongo, aperrado, porém nunca me senti desmotivado, me agarrava sempre numa mão amiga e de força a minha alma era munida, pois do céu a voz de Deus dizia assim:

Suba os queixo, meta os pés, confia em mim, siga a luta que eu cuido das feridas. “

Bráulio Bessa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	11
3 RESULTADOS E DISCUSSAO	12
3.1 Microbiota intestinal: Eixo intestino-pulmão	13
3.2 COVID-19, trato gastrointestinal e disbiose intestinal	15
3.3 Probióticos: uma possível terapia adjuvante?	18
3.4 Perspectivas	21
4 CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	23

STATUS DA MICROBIOTA INTESTINAL E EIXO INTESTINO-PULMÃO NA COVID-19: O USO DE PROBIÓTICOS PODE SER CONSIDERADO UMA TERAPIA ADJUVANTE?

Géssica de Souza Martins¹

Camila Pinheiro Pereira²

RESUMO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) surgiu em Wuhan, província de Hubei, na China, e, devido à sua ampla disseminação nos países e regiões do mundo, a Organização Mundial de Saúde declarou estado de pandemia global. A infecção do vírus Sars-Cov-2 nas células alvo é mediada por receptores da enzima conversora de angiotensina 2, encontrada em diversos epitélios, principalmente intestinal, onde desencadeia um desequilíbrio da microbiota, podendo acarretar em alterações na resposta imune que influenciam a gravidade da doença. Em contrapartida, o consumo adequado de probióticos é amplamente descrito na literatura por promover efeitos benéficos na composição da microbiota intestinal, podendo contribuir para uma melhor resposta imunológica. Diante disso, essa revisão de literatura tem como objetivo buscar evidências sobre o potencial uso dos probióticos como terapia adjuvante para a COVID-19. Trata-se de uma revisão de literatura narrativa com enfoque qualitativo, realizado a partir das bases de dados PubMed e LILACS. Foram incluídos artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre janeiro de 2020 e maio de 2021 utilizando os seguintes descritores: COVID-19, SARS-CoV-2 e *Probiotics*. Indivíduos acometidos pela COVID-19 sofrem alterações na microbiota pulmonar e aumento da concentração das espécies patogênicas, devido à relação bidirecional entre o intestino e pulmão, esses microrganismos ou seus produtos podem afetar a microbiota intestinal via corrente sanguínea, resultando em alterações na sua composição e indução de disbiose e aparecimento de sintomas gastrointestinais. Este “eixo intestino-pulmão” parece desempenhar um papel fundamental na redução da “tempestade de citocinas” em pacientes com COVID-19, principalmente quando esses epitélios se encontram em eubiose. A administração dos probióticos apresenta-se

¹ Graduanda do curso de Nutrição pelo Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

² Prof^a. Orientadora do curso de Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

como uma promissora alternativa terapêutica, pois seu uso promove o equilíbrio e integridade da microbiota intestinal e auxilia na homeostase imunológica, regulando seus mecanismos de defesa. Nesta revisão, foram reunidas as principais evidências disponíveis sobre esse assunto, as quais apontam, em sua maioria, resultados favoráveis à sua administração. Entretanto, são necessários mais estudos controlados para que fosse possível saber o real efeito dos probióticos na COVID19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Microbioma Gastrointestinal. Imunomodulação.

ABSTRACT

The new coronavirus (COVID-19) emerged in Wuhan, Hubei province, China, and due to its wide spread in countries and regions of the world, the World Health Organization has declared a global pandemic state. The infection of the Sars-Cov-2 virus in the target cells is mediated by receptors of the angiotensin-converting enzyme 2, found in several epithelia, mainly intestinal, where it triggers an imbalance of the microbiota, which can lead to changes in the immune response that influence the severity of the disease. On the other hand, the consumption of probiotics is widely described in the literature as it promotes beneficial effects on the intestinal microbiota composition, which may contribute to a better immune response. Therefore, this literature review aims to seek available evidence on the potential use of probiotics as adjuvant therapy for COVID-19. This is a narrative literature review with a qualitative focus, based on PubMed and LILACS databases. Articles in Portuguese, English and Spanish, published between January 2020 and May 2021, using the following descriptors were included: COVID-19, SARS-CoV-2 and Probiotics. Individuals affected by COVID-19 suffer alterations in the pulmonary flora and an increase in the concentration of pathogenic species, due to the bidirectional relationship between the intestine and the lung. These microorganisms or their products can affect the intestinal microbiota via the bloodstream, resulting in changes in its composition and induction of dysbiosis and onset of gastrointestinal symptoms. This “gut-lung axis” seems to play a key role in reducing the “cytokine storm” in patients with COVID-19, especially when these epithelia are in eubiosis. The administration of probiotics is a promising therapeutic alternative, as its use promotes the balance and integrity of the intestinal microbiota and helps in immunological homeostasis, regulating its defense mechanisms. In this

review, the main available evidence on this subject was gathered, which mostly point to favorable results for its administration. However, more controlled studies are needed to know the real effect of probiotics on COVID19.

Key words: SARS-CoV-2. Gastrointestinal Microbiome. Immunomodulation.

1 INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, após vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, foi identificado uma nova cepa de coronavírus, nomeado de SARS-CoV-2 (sigla em inglês para *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), agente causal da COVID-19. Devido a sua ampla disseminação para os demais países e regiões do mundo, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de pandemia (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020).

Os coronavírus são um grupo de vírus com RNA simples de sentido positivo reconhecidos em meados dos anos 1960, pertencentes à família *Coronaviridae*, e podem desencadear, em seres humanos, doenças respiratórias leves ou graves (DING *et al.*, 2003). O primeiro surto causado por um tipo de coronavírus com alerta global da OMS foi em 2003, após uma pneumonia atípica grave, designada de "Síndrome Respiratória Aguda Grave" (SARS), atingir a província de Guangdong na República Popular da China no final de 2002, Hong Kong, Vietnã e Canadá durante fevereiro e março de 2003 (ROTA *et al.*, 2003). Apesar das consequências, o desenvolvimento de um medicamento antiviral contra esta doença não foi comercialmente viável, devido a sua rápida contenção (ZHANG *et al.*, 2020).

O vírus SARS-CoV-2 é disseminado de modo direto por meio de gotículas respiratórias dos contaminados e, de modo indireto, por objetos infectados e pelo ar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Segundo dados da OMS, até 31 de maio de 2021, foram mais 170 milhões de casos confirmados e 3,5 milhões de óbitos por COVID-19 no mundo. Dentre os países mais afetados, o Brasil é o terceiro em número de infectados e o segundo em número de mortes, apresentando 16,4 milhões de casos e 460 mil óbitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Os principais sintomas presentes nesta patologia são febre, tosse seca, cefaleia, mialgia e fadiga, entre outros. Suas características clínicas podem variar entre ausência de sintomas (assintomáticos), forma leve, grave ou fatal com presença de pneumonia, falência múltipla de órgãos, SARS e intubação em unidade de terapia intensiva (GUAN *et al.*, 2020).

Alguns grupos são considerados mais susceptíveis para o desenvolvimento da forma grave da doença, que são idosos e portadores de Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) como obesidade, diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares, pulmonares, câncer, entre outros (MATTA; CHOPRA; ARORA, 2020). Além disso, a atuação do sistema imune diante da infecção pelo SARS-CoV-2 é outro fator que pode determinar sua gravidade, visto que o desenvolvimento, manutenção e atuação de um sistema imunológico adequado estão associados ao equilíbrio da microbiota intestinal, pois ela desempenha um papel importante na ativação de células e tecidos que promovem respostas a infecções (LI *et al.*, 2021; WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION, 2017).

Entretanto, estudos apontam que a infecção das células alvo pelo vírus é mediada por receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é encontrada em diversos epitélios, como pulmonar, biliar, hepático e, principalmente, intestinal, promovendo um desequilíbrio da microbiota, podendo promover alterações na resposta imune (XIAO *et al.*, 2020). Em contrapartida, consumo adequado de probióticos é amplamente descrito na literatura por gerar efeitos benéficos na composição microbiota intestinal, estando associado a uma melhor função da barreira e, conseqüentemente, uma melhor resposta imunológica, que pode ser determinante em casos de infecções virais, auxiliando o organismo na recuperação e na prevenção dessas condições (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION, 2017).

Diante deste cenário e da possibilidade de administração dos probióticos neste contexto de pandemia, esta revisão teve como objetivo revelar as principais evidências disponíveis sobre o potencial uso dos probióticos como terapia adjuvante para a COVID-19.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa com enfoque qualitativo realizada em maio de 2021, a partir de pesquisas bibliográficas nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (<https://lilacs.bvsalud.org/>). Foram incluídos artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre janeiro de 2020 e maio de 2021.

Formulou-se a seguinte pergunta norteadora para guiar a pesquisa: Existem evidências científicas disponíveis sobre o uso dos probióticos como terapia adjuvante para a COVID-19?

Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: COVID-19, SARS-CoV-2 e *Probiotics* e todas as associações entre eles, além disso, foram incluídas suas versões em língua portuguesa e espanhola: COVID-19, SARS-CoV-2 e Probióticos. Esses descritores foram selecionados de acordo com as recomendações dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (<https://decs.bvsalud.org/>), publicado pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e pela *Medical Subject Headings* (MeSH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). A fim de otimizar o processo de busca, também foram utilizados os operadores booleanos AND e OR.

Como critério de inclusão foram escolhidos artigos que abordavam o tema pesquisado de acordo com os objetivos propostos para esta revisão associados a uma metodologia válida e consistente e que apresentassem os efeitos dos probióticos, alterações na microbiota intestinal e eixo intestino-pulmão na COVID-19 em seres humanos. Foram excluídos artigos de revisão de qualquer natureza, artigos de opinião, cartas aos editores e demais estudos, cuja temática não abordava os objetivos desta revisão, bem como estudos realizados em animais.

Além disso, para complementar a busca, foram incluídos artigos provenientes de uma busca manual na lista de referências de alguns estudos selecionados para presente revisão, englobando o máximo de artigos com desenhos

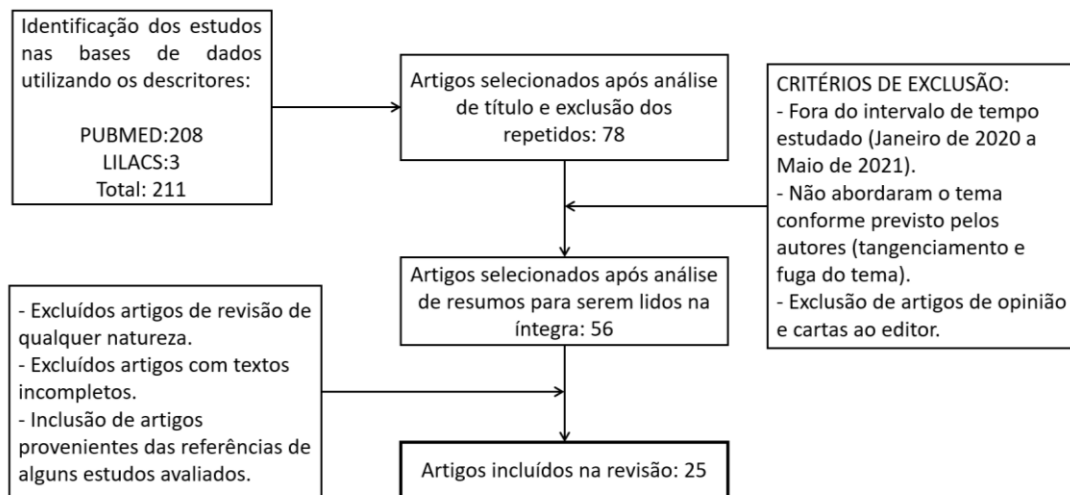
experimentais consistentes sobre a temática e que se enquadram dentro dos critérios previamente mencionados. Ademais, para definições de alguns conceitos desta revisão, foram adicionadas referências e artigos clássicos da área que fogem dos critérios de inclusão acima citados dada a característica conceitual e relevância destas publicações.

As imagens contidas neste trabalho foram elaboradas pelos autores utilizando os recursos do *software* de edição de imagens científicas BioRender® (www.biorender.com) baseados nas evidências dos estudos incluídos nesta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia de busca identificou 211 estudos nas bases de dados, que foram revisados e avaliados por 2 pesquisadores independentes. As publicações duplicadas foram excluídas e os artigos foram pré-selecionados pelo título, os quais deveriam conter associação clara com o tema de interesse, restando 78 trabalhos. Após isso, foi realizada a leitura dos resumos para avaliar se abordavam corretamente o tema e também foi feita a seleção dos artigos de acordo com o ano de publicação e exclusão de artigos de opinião e cartas ao editor. Dessas, 56 publicações foram selecionadas para a leitura na íntegra, na qual foram excluídos artigos de revisão de qualquer natureza, textos incompletos e também foi feita a inclusão de artigos provenientes de uma busca manual nas referências destes estudos avaliados. Ao final da seleção, 25 artigos compuseram esta revisão de literatura (FIGURA 01).

Figura 01 - Fluxograma de seleção e identificação de estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

3.1 Microbiota intestinal: Eixo intestino-pulmão

A microbiota intestinal humana é formada por um ecossistema diverso de bactérias, vírus e fungos que habitam toda extensão da mucosa até o lúmen. Segundo a *World Gastroenterology Organization* (2017), estima-se que um indivíduo adulto possua cerca de 40 trilhões de células bacterianas no cólon e essa composição é dada majoritariamente pelos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobactéria*, *Proteobactéria*, *Fusobactéria* e *Verrucomicrobia*, que podem passar por modificações de acordo com aspectos fisiológicos, comportamentais e ambientais.

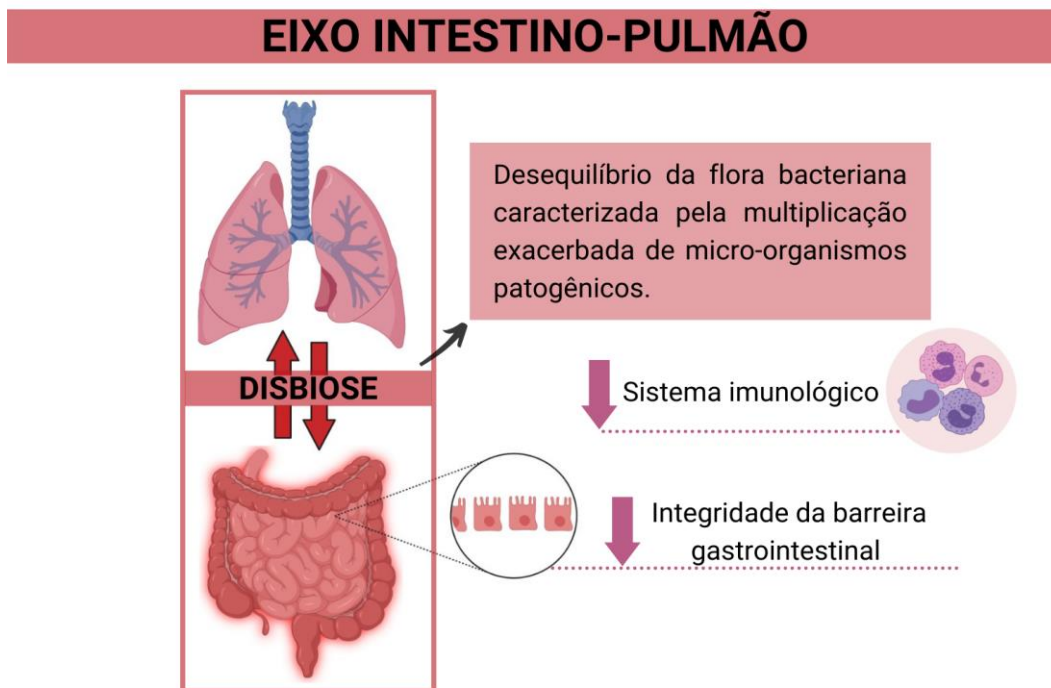
A homeostase da microbiota auxilia, principalmente, nas respostas imunológicas e antivirais, induzindo a excreção de partículas virais. Por outro lado, o desequilíbrio desse microbioma, chamado de disbiose, é caracterizado pela multiplicação exacerbada de microrganismos e produção excessiva de células inflamatórias, que propiciam o aumento da permeabilidade da barreira gastrointestinal, facilitando a entrada de vírus e bactérias patogênicas, corroborando para processos inflamatórios nos demais sistemas do corpo (LI *et al.*, 2021).

Dada a relevância do equilíbrio da microbiota intestinal no processo de saúde-doença, não se exclui a importância de uma homeostase no epitélio pulmonar,

visto que existe uma relação bidirecional entre a microbiota intestinal e pulmonar, denominada de eixo intestino-pulmão, essencial para homeostase e instrução do sistema imunológico do hospedeiro, pois metabólitos microbianos intestinais podem impactar o pulmão via corrente sanguínea e a inflamação pulmonar também pode afetar a microbiota intestinal (MULLISH *et al.*, 2021).

A infecção pelo SARS-CoV-2 se inicia no trato respiratório, afetando primeiramente as células pulmonares, porém a comunicação entre o eixo intestino-pulmão permite que o vírus, seja direcionado para as demais partes do organismo, principalmente o trato gastrointestinal (TGI). Ademais, um de seus mecanismos de entrada na célula são os receptores da ECA2, amplamente encontrados no epitélio intestinal, podendo ser outro alvo da infecção pelo vírus (LOPES *et al.*, 2021). Evidências crescentes sugerem que as alterações no TGI estão correlacionadas com a gravidade das infecções respiratórias, supostamente devido a uma resposta imune desregulada, alterações na permeabilidade intestinal e a influência do eixo intestino-pulmão no fluxo de substâncias, como, por exemplo, lipopolissacarídeos (LPS), peptidoglicanos, ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), além de endotoxinas, citocinas e hormônios (MULLISH *et al.*, 2021) (FIGURA 02).

Figura 02 - Influência da disbiose na intercomunicação do eixo intestino-pulmão e seus efeitos.



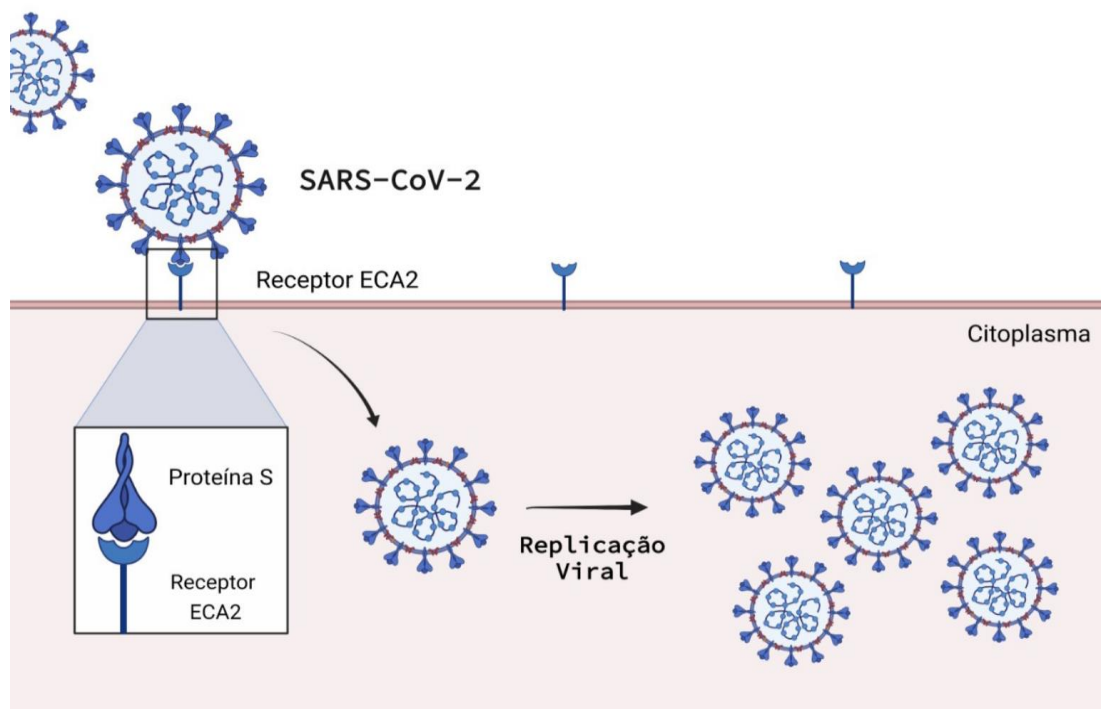
Fonte: elaborado pelos autores no BioRender.com a partir de Mullish *et al.* (2021).

Além disso, pode ser destacado que as vias aéreas superiores concentram microrganismos comensais próprios. Entretanto, indivíduos acometidos pela infecção por Sars-Cov-2 sofrem alterações na microbiota pulmonar e aumento da concentração das espécies patogênicas *Klebsiella oxytoca*, *Lactic Acid Bacteria*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Tobacco mosaic virus* (TMV), que podem contribuir para o desenvolvimento da forma grave da doença (HAN *et al.*, 2020). Devido à sinalização que ocorre entre o intestino e o pulmão, pode-se inferir que tais microrganismos patogênicos ou seus produtos podem afetar a microbiota intestinal via corrente sanguínea, resultando em alterações na sua composição e indução de disbiose.

3.2 COVID-19, trato gastrointestinal e disbiose intestinal

Como já mencionado, a relação entre a COVID-19 e o TGI vem sendo proposta, devido ao fato da ECA-2, receptor que o vírus SARS-CoV-2 utiliza para se infiltrar no epitélio pulmonar, também ser encontrado no trato gastrointestinal, principalmente nos enterócitos do íleo e cólon (XIAO *et al.*, 2020) (FIGURA 03). Diante deste mecanismo de entrada do vírus, estudos relacionam a prevalência de sintomas gastrointestinais em indivíduos com COVID-19.

Figura 03- Mecanismo de entrada celular do SARS-CoV-2.



Fonte: elaborado pelos autores no Biorender.com a partir de Xiao *et al.* (2021).

Em estudo retrospectivo realizado por Ferm *et al.* (2020), com 892 mulheres com faixa etária entre 47 e 72 anos em um hospital de Nova York, os sintomas gastrointestinais estavam presentes em 25% das pacientes, desses, o mais recorrente era diarreia 19,4% (n= 177), seguido por náusea 16,6% (n=148), vômito 10,2% (n=91) e dor abdominal 7,8% (n=70). Na mesma cidade, um estudo caso-controle retrospectivo com 278 pacientes positivos e 238 negativos para COVID-19, pode-se observar que, dentre os positivos, 97 (35%) manifestaram sintomas gastrointestinais como diarreia e náusea/vômito e 181 (65%), nenhum. Apesar de representarem um percentual menor, os sintomáticos tiveram maior duração da doença (NOBEL *et al.*, 2020).

Outros dois estudos retrospectivos realizados em hospitais na China, obtiveram percentuais variados para a presença dos sintomas gastrointestinais. O primeiro, na província de Zhejiang com 651 pacientes (331 homens e 320 mulheres), 11,4% (n=74) mostrou pelo menos um sintoma gastrointestinal, como diarreia, náuseas, vômitos e desconforto abdominal (JIN *et al.*, 2020). O segundo, na província de Wuhan, apontou que dos 138 admitidos, 50% tinha alguma manifestação

gastrointestinal citadas acima (WANG *et al.*, 2020). Outros trabalhos, realizados na China e nos Estados Unidos, também obtiveram sintomas gastrointestinais semelhantes apresentando variações apenas na frequência dos sintomas (LIN *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020).

Uma evidência da infecção do SARS-COV-2 no TGI é a presença de RNA nas fezes. Em estudos com análises de amostras fecais de pacientes com COVID-19, mais de 50% eram positivas (WU *et al.*, 2020; XIAO *et al.*, 2020). Segundo Lin *et al.* (2020), a presença do RNA do vírus nas fezes não indica necessariamente sintomas gastrintestinais mais severos, porém apontam para o desenvolvimento da forma grave da doença. Em percentual menor ao já apresentado, Wang *et al.* (2020), entre os 153 exames realizados, 29% (n=44) foram positivos. Ainda no trabalho de Lin *et al.* (2020), foi identificado que o RNA do SARS-CoV-2 também pode ser encontrado no esôfago, estômago, duodeno e reto em pacientes graves. Tais achados, além de serem indicativos de uma infecção do vírus no epitélio intestinal, alertam para um potencial via de transmissão: a fecal-oral, que pode durar mesmo após a eliminação do vírus no trato respiratório.

Conforme descrito anteriormente, as manifestações dos sintomas no TGI parecem estar correlacionadas com a expressão do receptor ECA2, pois essa enzima na mucosa intestinal auxilia no transporte e absorção do triptofano, aminoácido que estimula a via mTOR e sua produção de peptídeos antimicrobianos, a infecção do vírus SARS-CoV-2 promove um *downregulation* (regulação negativa) e bloqueio desses receptores ECA2 na borda em escova, acarretando em alterações dessa microbiota intestinal (disbiose) e inflamação (YAN *et al.*, 2020; XIAO *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2020).

A ligação do SARS-CoV-2 na célula alvo é iniciada com a interação da proteína *spike* (ou proteína S) com o receptor da ECA2 e com o processamento, por uma serina transmembrana do tipo 2 associada à membrana plasmática (TMPRSS2). Zang *et al.* (2020) demonstraram que a expressão de TMPRSS2 e outra serina protease específica de mucosa (TMPRSS4) facilitam a fusão da proteína S e promovem a entrada viral e destacam o intestino como um local potencial de

replicação. Corroborando com este pensamento, Stanifer *et al.* (2020), em seu estudo com células epiteliais intestinais humanas (CEIH), concluíram que o SARS-CoV-2 pode infectar CEIH's e que estas suportam a sua replicação viral.

Com relação ao processo de disbiose ocasionado pela infecção do SARS-CoV-2, um ponto que merece destaque nos estudos acima citados é que eles foram realizados em pacientes hospitalizados que estão sob terapia farmacológica, pois embora ainda não tenha medicamentos eficazes e específicos contra COVID-19, alguns fármacos são utilizados de forma *off label* pela equipe médica objetivando atenuar os sintomas da COVID-19, como por exemplo, glicocorticoides, antivirais, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINES). Esses medicamentos já foram descritos na literatura como indutores de alterações da composição da microbiota intestinal e podem contribuir com a piora do quadro de disbiose já existente devido às consequências fisiológicas da infecção do SARS-CoV-2, podendo favorecer o surgimento de sintomas gastrointestinais (VILA *et al.*, 2020).

Diante das possíveis influências da COVID-19 no TGI que podem acarretar em consequências negativas ao sistema imunológico devido um quadro de disbiose, a administração de probióticos é apontada como uma terapia adjuvante promissora para auxiliar na homeostase microbiana do epitélio intestinal.

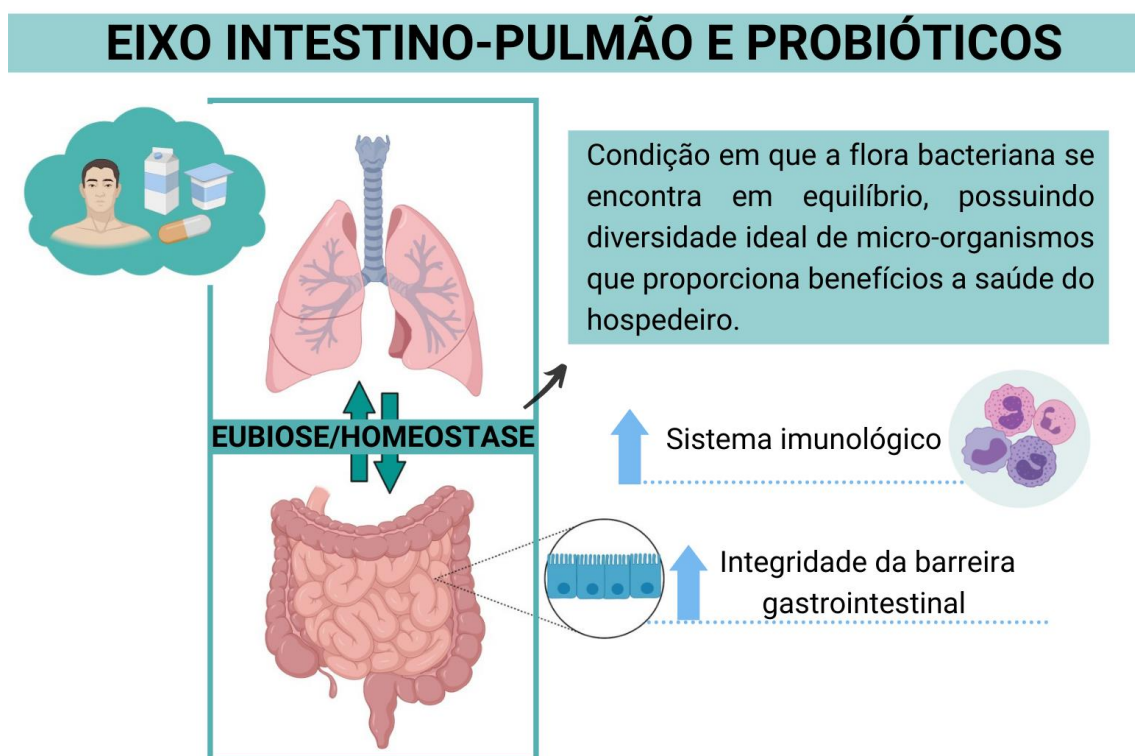
3.3 Probióticos: uma possível terapia adjuvante?

Denomina-se como probiótico microrganismos vivos em quantidades adequadas que conferem benefícios para a saúde do hospedeiro, o ser humano, podendo ser encontrados em alimentos fermentados ou suplementos alimentares (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION, 2017). De maneira geral, seu uso promove o equilíbrio da microbiota intestinal e auxilia na homeostase imunológica, induzindo respostas pró inflamatórias ou anti-inflamatórias, que mantém a saúde e a integridade do TGI, além de regular atividades inerentes à imunidade inata e adquirida (LI *et al.*, 2021).

Em pacientes com COVID-19, é possível observar um desequilíbrio entre as respostas pró inflamatórias e anti-inflamatórias, ocasionando uma “tempestade de

citocinas”. Destaca-se que alterações na composição da microbiota intestinal, bem como a ausência de cepas bacterianas importantes, corroboram para a expressão desregulada de biomarcadores inflamatórios e evidencia as características de um processo de disbiose associada a infecção por COVID-19 já apontadas na presente revisão (CECCARELLI *et al.*, 2021). Diante da relevância dos probióticos no equilíbrio entre os mecanismos inflamatórios e regulatórios, seu uso pode ser importante para atenuar a gravidade da infecção por SARS-CV-2 (FIGURA 04).

Figura 04- Consumo de probióticos e suas implicações no eixo intestino-pulmão.



Fonte: elaborado pelos autores no biorender.com a partir de Li *et al.* (2021) e Mullish *et al.* (2021).

D'Ettorre *et al.* (2020) verificaram o efeito dos probióticos na redução da progressão da doença em 28 pacientes infectados com o SARS-CoV-2, que manifestaram clinicamente febre, dano pulmonar e o uso de oxigênio não invasivo para o tratamento. Nestes casos, utilizou-se a forma isolada ou combinada de antibioticoterapia associada ou não à formulação probiótica de *Lactobacillus acidophilus*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *Bifidobacterium lactis* e *Streptococcus thermophilus* (2.400 bilhões de bactérias/dia). Após 3 dias de

suplementação probiótica, todos os pacientes apresentaram remissão da diarreia e demais sintomas (febre, tosse, dispneia, astenia, mialgia) quando comparados a 42 pacientes controles, em que não foi feita a administração de probiótico. Depois de 7 dias, o grupo que ingeriu probiótico representou um risco oito vezes menor para insuficiências respiratórias, reduzindo terapias intensivas e reanimações.

Em um estudo retrospectivo realizado no hospital de Wuhan na China, 311 pacientes graves foram divididos em dois grupos de acordo com a utilização ou não de probióticos no tratamento. O tratamento com probióticos incluiu comprimidos orais combinados de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Bacillus* (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus cereus*) 1,5g três vezes ao dia; comprimidos de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophiles*) 2,0g três vezes ao dia e também cápsulas de *Bacillus Subtilis* e *Enterococcus Faecium* (*Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis*) 0,5g três vezes ao dia. O uso de probioticoterapia era opcional e realizado com base nas condições clínicas dos pacientes e a sua administração teve duração média de 12,94 dias.

Este trabalho apontou que os pacientes tratados com probióticos (n=93) tiveram tempo de internação e tempo médio de eliminação de vírus significativamente aumentados, respectivamente 12 e 6 dias a mais quando comparados ao grupo não tratado. Entretanto, os efeitos positivos dos probióticos estiveram associados aos maiores níveis de células T totais, células T CD8 e menores taxas de infecções secundárias indicando que os probióticos podem moderar a resposta imunológica em pacientes com sintomas graves de COVID-19 (LI *et al.*, 2021). Por se tratar de um estudo retrospectivo, este trabalho apresenta algumas limitações, como por exemplo, a não padronização dos grupos (foram incluídas diferentes terapias medicamentosas e condições clínicas prévias), exclusão de casos fatais (possível viés de seleção) e ausência de achados patológicos.

Por fim, devido a urgência de tratamentos eficazes para a COVID-19, o uso de modelos de estudos computacionais viabilizou o uso de inteligência artificial para o rastreamento dos potenciais alvos terapêuticos da doença através do

reposicionamento de moléculas nos diversos sítios ativos do vírus (ANWAR *et al.*, 2020). Um estudo com peptídeos bioantimicrobianos, denominados de glicocina F e lactococina G, encontrados nos probióticos *Lactococcus lactis* e *Lactobacillus Plantarum*, obteve altas afinidades para se ligar às proteínas virais do Sars-CoV-2 e foram apontadas como promissoras para o tratamento da infecção (BALMEH; MAHMOUDI; FARD, 2021). Outro estudo mostrou que o produto metabólico de *Lactobacillus Plantarum* bloqueou diversas vias de ativação do vírus, incluindo a interação entre a proteína *spike* e receptor ECA2 humano (ANWAR *et al.*, 2020). Estas bactérias probióticas citadas nesses dois estudos são abundantemente encontradas em produtos lácteos, podendo ser incluídas na alimentação destes indivíduos.

É importante destacar que uma limitação desta revisão foi o número reduzido de publicações científicas sobre o tema. Alguns artigos achados remetem e embasam o possível efeito benéfico dos probióticos perante resultados promissoras em outras infecções respiratórias virais que possuem sintomatologia semelhante à que ocorre na COVID-19. Além disso, as evidências disponíveis se baseiam principalmente em estudos retrospectivos, relatos de caso e desenhos experimentais similares.

3.4 Perspectivas

No cenário atual, diante da ausência de medicamentos eficazes contra a COVID-19 e da demora quanto à cobertura vacinal significativa mundial, somado à incerteza de sua garantia de proteção às novas variantes virais, os probióticos são apontados como uma possível terapia complementar desta patologia. Até a divulgação deste artigo, não foram encontrados casos clínicos publicados sobre o tema, porém existem registros de pesquisas em andamento e concluídas na base de dados *Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov/>), que em breve serão importantes para obtenção de evidências mais robustas sobre o tema.

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se concluir que os probióticos apresentam-se como uma promissora alternativa terapêutica para pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Seu uso promove o equilíbrio e integridade da microbiota intestinal e auxilia

na homeostase imunológica, regulando seus mecanismos de defesa. A relação bidirecional entre o “eixo intestino-pulmão” parece desempenhar um papel fundamental na redução da “tempestade de citocinas” em pacientes com COVID-19, principalmente quando estes epitélios se encontram em homeostase/eubiose.

Nesta revisão, buscou-se compreender melhor a atuação dos probióticos em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, sendo importante ressaltar que, foram reunidas as principais evidências disponíveis sobre esse assunto, as quais apontam, em sua maioria, resultados favoráveis à sua administração. Entretanto, são necessários mais estudos controlados para que se compreenda os efeitos dos probióticos nesta patologia, seus mecanismos de ação, efeitos metabólicos, as cepas terapêuticas e suas dosagens, entre outros.

REFERÊNCIAS

- ANWAR, Firoz *et al.* Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, [S.L.], p. 1-10, 2020.
- BALMEH, Negar; MAHMOUDI, Samira; FARD, Najaf Allahyari. Manipulated bio antimicrobial peptides from probiotic bacteria as proposed drugs for COVID-19 disease. **Informatics In Medicine Unlocked**, [S.L.], v. 23, p. 1-12, 2021.
- CECCARELLI, Giancarlo *et al.* Oral Bacteriotherapy in Patients With COVID-19: a retrospective cohort study. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], v. 7, p. 1-8, 2021.
- D'ETTORRE, Gabriella *et al.* Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of covid-19. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 7, p. 1-7, 2020.
- DING, Yanqing *et al.* The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from china. **The Journal Of Pathology**, [S.L.], v. 200, n. 3, p. 282-289, 2003.
- FERM, Samson *et al.* Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 Patients in Queens, NY. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [S.L.], v. 18, n. 10, p. 2378-2379, 2020.
- GUAN, Wei-Jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
- HAN, Yang *et al.* The active lung microbiota landscape of COVID-19 patients. **Medrxiv**, [S.L.], p. 1-17, 2020.
- JIN, XI *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. **Gut**, [S.L.], v. 69, n. 6, p. 1002-1009, 2020.
- LI, Qiang *et al.* The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: a retrospective study of 311 severe patients. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 95, p. 1-7, 2021.
- LIN, Lu *et al.* Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. **Gut**, [S.L.], v. 69, n. 6, p. 997-1001, 2020

LOPES, Renato D. *et al.* Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19. **Jama**, [S.L.], v. 325, n. 3, p. 254-264, 2021.

LU, Xiaoxia *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 17, p. 1663-1665, 2020.

MATTA, Shanker; CHOPRA, K.K.; ARORA, V.K. Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries. **Indian Journal Of Tuberculosis**, [S.L.], v. 67, n. 4, p. 167-172, 2020.

MULLISH, Benjamin H. *et al.* Probiotics reduce self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in overweight and obese adults: should we be considering probiotics during viral pandemics?. **Gut Microbes**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-9, 2021.

NOBEL, Yael R. *et al.* Gastrointestinal Symptoms and Coronavirus Disease 2019: a case-control study from the united states. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 159, n. 1, p. 373-375, 2020.

Organização Pan-Americana de Saúde. **Histórico da pandemia de COVID-19**. [S.L.]: 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 22 junho 2021.

ROTA, P. A. *et al.* Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. **Science**, [S.L.], v. 300, n. 5624, p. 1394-1399, 2003.

STANIFER, Megan L. *et al.* Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. **Cell Reports**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 1-10, 2020.

VILA, Arnau Vich *et al.* Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. **Nature Communications**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-11, 2020.

WANG, Dawei *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, [S.L.], v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WANG, Wenling *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **Jama**, [S.L.], p. 1843-1844, 2020.

World Gastroenterology Organisation. **Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: probióticos e prebióticos**. [S.L.], 2017. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>. Acesso em: 21 maio 2021.

World Health Organization. **Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions**. implications for infection prevention precautions. 2020.

Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>. Acesso em: 01 jun. 2021.

World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. [S.l.]: 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 31 maio 2021.

WU, Yongjian *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 434-435, 2020.

XIAO, Fei *et al.* Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 158, n. 6, p. 1831-1833, 2020.

XU, Kaijin *et al.* Management of COVID-19: the Zhejiang experience. **Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**, [S.L.], p. 147-157, 2020.

YAN, Renhong *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, [S.L.], v. 367, n. 6485, p. 1444-1448, 2020.

ZANG, Ruochen *et al.* TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. **Science Immunology**, [S.L.], v. 5, n. 47, p. 1-14, 2020.

ZHANG, Jin-Jin *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, [S.L.], v. 75, n. 7, p. 1730-1741, 2020.

ZUO, Tao *et al.* Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 159, n. 3, p. 944-955, 2020.