

DISBIOSE INTESTINAL E A RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE INDIVÍDUOS CONTAMINADOS POR SARS-COV-2: UMA REVISÃO NARRATIVA

Anna Júlia Lima Boa Sorte Saggin¹, Gabriela Costa Wandekoken¹, Cláudia Puerari², Maressa Caldeira Morzelle³

¹Nutricionista pela Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá-MT.

²Doutora em Ciência dos Alimentos. Docente da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá-MT.

³Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Docente da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá-MT.

Resumo

A COVID-19 é uma doença que se tornou pandemia em 2020. Os infectados podem apresentar quadros agravados por comorbidades pré-existentes e pelo desequilíbrio intestinal, que pode comprometer a imunidade dos indivíduos. Objetivo: realizar uma revisão narrativa sobre a disbiose intestinal e a resposta imunológica de indivíduos contaminados por SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave). Método: foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Scielo e Web of Science (WOS). Foram incluídos nesta pesquisa os artigos mais citados, estudos com animais e seres humanos, indexados em bases de dados e publicados em inglês, espanhol ou português, no período de 2019 a 2021. Ao final, foram selecionados 15 estudos de revisão. Resultados: a disbiose pode predispor indivíduos saudáveis a infecções graves pelo coronavírus. Doenças predisponentes, como diabetes mellitus e doença pulmonar, demonstram efeitos adversos na microbiota intestinal, que podem ser agravados pela infecção por SARS-CoV-2. O uso de probióticos protege contra infecções pelo vírus, devido à capacidade de imunomodulação. Conclusão: novos estudos clínicos são indispensáveis para aprofundar o conhecimento acerca dos efeitos da simbiose na resposta imunológica dos indivíduos contaminados por SARS-CoV-2, com especial atenção à população mais suscetível a infecções respiratórias graves.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal; Infecções por Coronavírus; Sistema Imunológico.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Ministério da Saúde, o coronavírus faz parte de uma grande família de vírus que é comum em diferentes espécies de animais, como camelos, gado, gatos e morcegos. Esse tipo de vírus que infecta animais raramente pode infectar pessoas, entretanto quando isso

acontece como nos casos da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) causam doenças respiratórias que podem acarretar diversos sintomas¹.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a COVID-19 é uma nova doença que tem como agente etiológico o coronavírus 2 (SARS-CoV-2), causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS), identificado pela primeira vez em Wuhan, na China em dezembro de 2019 e que se expandiu mundialmente² sendo declarada pandemia em 11 de março de 2020³. Mundialmente foram mais de 406 milhões de casos da doença, sendo que destes mais de 5 milhões de mortes foram causadas pela pandemia. No Brasil, até a primeira quinzena de fevereiro de 2022, foram mais de 27 milhões de casos confirmados da doença e mais de 636 mil mortos. Já o estado de Mato Grosso nesse mesmo período, apresenta uma totalidade de mais de 668 mil casos confirmados e pouco mais de 14 mil vítimas do vírus⁴.

A COVID-19 é transmitida a partir do contato de uma pessoa doente com outra não infectada, através de toques ou aperto de mão, gotículas de saliva, espirro, tosse e catarro, e o seu período de incubação varia de pessoa para pessoa, podendo ser de 2 a 14 dias³, tendo como consequência desde infecções assintomáticas, doença respiratória leve a moderada e até mesmo uma pneumonia severa. Segundo o Ministério da Saúde, as recomendações para se proteger da contaminação da COVID-19 são: lavar as mãos com frequência usando água e sabão, higienizar as mãos com álcool em gel 70%, manter a distância mínima de 1 (um) metro de distância entre as pessoas em lugares públicos e de convívio social, cobrir o nariz e a boca com um lenço ao tossir ou espirrar, além da utilização de máscara em todos os ambientes¹.

Assim como o período de incubação, os sintomas também podem variar desde tosse, febre, coriza, dificuldade para respirar, astenia, anosmia, ageusia e dispneia¹. Além disso, demais estudos mostram que pacientes infectados pela SARS-CoV-2 apresentaram sintomas digestivos como diarreia, náuseas e vômitos⁵.

De acordo com a OMS (2020)³, idosos e pessoas com doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas e câncer tem a maior probabilidade de desenvolver sintomas graves da doença. Estes fatores estão associados à maior letalidade da COVID-19, sendo que entre os óbitos de fevereiro a outubro de 2020, a cardiopatia e a diabetes foram as principais comorbidades encontradas entre os pacientes¹⁻³. A disbiose intestinal é caracterizada pela diversidade microbiana alterada, com predominância de bactérias nocivas sobre as benéficas, ou seja, uma menor abundância de cepas probióticas e um número reduzido de

espécies produtoras do ácido graxo de cadeia curta como o butirato, que tem a função de manter a integridade do epitélio intestinal⁶.

A microbiota intestinal equilibrada desempenha um papel importante no sistema imunológico, enviando sinais que sintonizam as células imunes para respostas pró e anti-inflamatórias. Quando alterada, traz como consequência a perda de efeitos imunes que regulam a mucosa intestinal normal, afetando assim a suscetibilidade a doenças inflamatórias, autoimunes e atópicas. Indivíduos idosos ou diabéticos, geralmente apresentam disbiose, sendo mais susceptíveis a qualquer tipo de doença, entre elas a contaminação pelo SARS-CoV-2^{7,9}. A disbiose tem sido encontrada no diagnóstico de várias doenças, sendo considerada uma causa ou um coadjuvante no desenvolvimento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs)⁸.

Fatores genéticos e ambientais podem ter um papel importante durante a formação da microbiota intestinal, influenciando diretamente na imunidade do indivíduo. A disbiose é causada na maioria das vezes por mudanças no estilo de vida, como o tipo de dieta e a diversidade da microbiota pode diminuir conforme a idade⁶.

Diante disso, objetivou-se com este estudo identificar, por meio de uma revisão narrativa, se existe relação entre a composição da microbiota intestinal e a resposta imunológica dos indivíduos contaminados por SARS-CoV-2, e, desta forma contribuir com o levantamento de informações que auxiliem no entendimento do modo de ação do novo vírus.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa de literatura, realizado entre agosto de 2020 e janeiro de 2022, utilizando a estratégia PICO (P = *Patient*; I = *Intervention*; C = *Comparison* e O = *Outcomes*) (Quadro 1) para elaborar a pergunta de pesquisa: existe relação entre a composição da microbiota intestinal e a resposta imunológica nos indivíduos contaminados por SARS-CoV-2?

Quadro 1 – Estratégia PICO para elaboração da pergunta de pesquisa.

Patient (População)	Pessoas com disbiose contaminadas por SARS-CoV-2
Intervention (Intervenção ou exposição)	SARS-CoV-2
Comparison (Comparador)	Pessoas com microbiota saudável e pessoas com microbiota saudável contaminadas pela COVID-19
Outcomes (Desfecho)	Resposta imunológica alterada e agravamento dos sintomas da COVID-19 em pessoas com a microbiota intestinal desequilibrada

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Foram realizadas buscas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Scielo, Scopus e Web of Science (WOS) utilizando os termos descritores em inglês: *coronavirus infections, gut microbiome, gut microbiota, microbiota, intestinal microbiota, dysbiosis, gut microbiota dysbiosis, gastrointestinal microbiome, immunity, immune process, immune processes, immune response, immune responses, immune system e immune systems*. Também foram utilizados termos em língua portuguesa: COVID-19, SARS-CoV-2, infecções por coronavírus, sistema imune, imunidade, resposta imune, comunidade microbiana, microbiota e microbiota intestinal. Foram utilizados ainda descritores na língua espanhola, sendo eles: *infección por el SARS-CoV-2, infección por el coronavirus 2019-nCoV, infección por el virus COVID-19, sistema inmune, sistema inmunitario, microbioma gastrointestinal, microbiota de los intestinos e microbioma del intestino*. Dentro de cada termo descritor, os operadores booleanos “OR” e “AND” foram empregados.

Foram identificados 101 artigos utilizando os descritores em inglês e português: Scopus (28), BVS (59), PubMed (10), Scielo (2) e WOS (2). A busca realizada com descritores em espanhol não obteve nenhum resultado.

A triagem dos estudos foi realizada por dois pesquisadores, de forma independente, analisando os títulos e resumos e aplicando os critérios de elegibilidade da revisão: estudos

mais recentes sobre o tema, estudos com mais citação e estudos realizados com animais e seres humanos, indexados em bases de dados e publicados em inglês, espanhol ou português. Foram excluídos estudos que não estavam nos idiomas citados, aqueles publicados antes de 2019 e trabalhos que não abordavam o assunto COVID-19 como tema principal. Após exclusão dos artigos em duplicata (34 artigos) e inelegíveis (44 artigos, dos quais 8 eram cartas, 3 editoriais e 33 trabalhos classificados como outros), os estudos aprovados no *screening* (23 artigos) e na inclusão (4 artigos), totalizaram 27 artigos que foram analisados em texto completo em *Portable Document Format* (PDF), sendo organizados em uma planilha de dados contendo: nome do estudo, ano de publicação e base de dados em que o mesmo foi encontrado. Após a análise em texto completo, foram excluídos 12 artigos que não abordavam o tema proposto, totalizando 15 estudos utilizados na revisão narrativa.

Os principais resultados evidenciados da análise dos artigos foram sistematizados em quatro categorias, a saber: autor/data; tipo de estudo; objetivos e principais achados e organizados em um quadro demonstrativo para extrair as informações mais relevantes acerca do tema principal da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos que compuseram o presente trabalho (Quadro 2) demonstram como a resposta imunológica de indivíduos contaminados pelo coronavírus é afetada quando há um desequilíbrio da microbiota intestinal.

Quadro 2 – Sistematização dos principais resultados dos artigos selecionados.

Autor/ano	Tipo de estudo	Objetivos	Principais achados
AHLAWAT; ASHA; SHARMA, 2020	Revisão	Discutir a coordenação imunológica entre o intestino e os pulmões que facilita a infecção e multiplicação da SARS-CoV-2 na doença inflamatória intestinal (DII) e pacientes sem DII.	O SARS-CoV-2 pode infectar quase todos os órgãos devido à presença de um receptor conhecido como enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) em todo o corpo. O receptor ECA2 é predominantemente expresso na borda da escova dos enterócitos intestinais juntamente com as células ciliadas e as células epiteliais alveolares do tipo II nos pulmões. A função de transporte de aminoácidos de ECA2 foi ligada à ecologia microbiana intestinal no trato gastrointestinal (TGI), sugerindo que a COVID-19 pode estar ligada à microbiota entérica.
INFUSINO <i>et al.</i> , 2020	Revisão	Analisar o possível papel de substâncias não farmacológicas, como suplementos, probióticos e nutracêuticos, na redução do risco de infecção por SARS-CoV-2 ou na atenuação dos sintomas de COVID- 19.	Evidências científicas apoiam os benefícios de algumas bactérias, como as do gênero <i>Prevotella</i> e <i>Veilonella</i> , e moléculas, como a vitamina C, curcumina e ácido glicirrízico, que podem exercer um papel sobre a resposta imune aos vírus respiratórios. Estes também podem ter um papel regulador na inflamação sistêmica ou dano endotelial, que são dois aspectos cruciais da COVID-19.

DARYABOR <i>et al.</i> , 2020	Revisão	Explorar anormalidades metabólicas e imunológicas que afetam vários órgãos de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e explicar os mecanismos pelos quais os pacientes diabéticos se tornam mais suscetíveis a doenças infecciosas.	A infiltração de células imunes relacionadas à obesidade, inflamação e aumento do estresse oxidativo promovem deficiências metabólicas nos tecidos sensíveis à insulina e, finalmente, ocorrem resistência à insulina, falência de órgãos e envelhecimento prematuro. A hiperglicemia e a inflamação subsequentes são as principais causas de micro e macro angiopatias no sistema circulatório. Eles também promovem a disbiose da microbiota intestinal, aumento da permeabilidade intestinal e doença hepática gordurosa. O comprometimento do sistema imunológico, juntamente com o desequilíbrio metabólico, também aumenta a suscetibilidade dos pacientes a vários agentes patogênicos, como a síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2).
SANTACROCE <i>et al.</i> , 2020	Revisão	Destacar os principais conhecimentos sobre os mecanismos biomoleculares e fisiopatológicos da SARS-CoV-2.	A capacidade dos probióticos de estabilizar e melhorar a microbiota residente e o sistema imunológico do hospedeiro, tendo como base dados positivos emergentes de ensaios clínicos em andamento sobre o papel potencial dos probióticos na terapia para SARS-CoV-2, podem ser considerados tanto para prevenção como para melhorar o curso da doença. Gêneros como, <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> e <i>Firmicutes</i> , apresentaram efeito protetor contra inflamação.

<p>MENG <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Revisão</p>	<p>Elucidar as características e o mecanismo de lesões gastrointestinais causadas por SARS-CoV, MER-S-CoV e SARS-CoV-2, e explorar novas abordagens para prevenção e controle, bem como tratamento de COVID-19.</p>	<p>Embora as lesões do trato respiratório tenham sido consideradas como a principal manifestação da infecção por SARS-Cov-2, lesões gastrointestinais também foram relatadas. Da mesma forma, pacientes com SARS-CoV e MERS-CoV também foram observados. Os sintomas gastrointestinais mais comuns dos pacientes incluíram principalmente diarreia, vômitos e dor abdominal. As lesões gastrointestinais poderiam ser utilizadas como base para o diagnóstico precoce dos pacientes e, ao mesmo tempo, o controle das lesões gastrointestinais mais facilitado para interromper a via de transmissão fecal-oral. As estratégias de tratamento para a infecção por SARS-CoV-2 considerando a microbiota intestinal receberam grande atenção. Os efeitos do SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal podem ser mediados pela microbiota intestinal, portanto, tornou-se uma estratégia potencial de tratamento para pacientes com COVID-19, seja para aliviar sintomas gastrointestinais ou sistêmicos.</p>
--	----------------	---	---

<p>VIANA; NUNES; REIS, 2020</p>	<p>Revisão</p>	<p>Descrever evidências de relação das funções ECA2 anormais com os resultados ruins (maior gravidade da doença e taxa de mortalidade) em pacientes COVID-19 com comorbidades relacionadas à idade pré-existentes e aborda um possível papel para disbiose da microbiota intestinal.</p>	<p>A ECA2 intestinal funciona como uma acompanhante para o transportador de aminoácidos B⁰AT1. Foi sugerido que o complexo B⁰AT1/ECA2 no epitélio intestinal regula a composição e função da microbiota intestinal, assim como importantes repercussões nas respostas imunes locais e sistêmicas contra agentes patogênicos, nomeadamente vírus. Notavelmente, a infecção produtiva de SARS-CoV-2 em enterócitos humanos maduros ECA2⁺ e disbiose da microbiota intestinal de pacientes foi demonstrada.</p>
<p>GHEBLAWI <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Revisão</p>	<p>Destacar o papel crítico da ECA2 como o novo receptor SARS-CoV-2 e como regulador negativo do sistema renina-angiotensina, juntamente com implicações para a pandemia do coronavírus e doenças cardiovasculares associadas.</p>	<p>Além do impacto direto do vírus na microbiota, os estados de doença predisponentes, como diabetes mellitus e doença pulmonar, têm seus próprios efeitos adversos na microbiota intestinal, que podem ser agravados pela infecção por SARS-CoV-2. A hipertensão dependente de Angiotensina II em modelos animais e humanos está associada à disbiose intestinal, aumento do vazamento intestinal e patologia da parede intestinal. Há amplo suporte para essas observações em doenças pulmonares, incluindo HP, DPOC e asma e no diabetes mellitus tipo 2, onde a disbiose é caracterizada por diminuição da riqueza e diversidade microbiana, representação alterada das vias metabólicas bacterianas e modificações na composição de <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i>. A interrupção do ECA2 em modelos</p>

			<p>biomédicos mostrou que a disbiose intestinal é bastante prevalente e que esta alteração nos perfis microbianos podem alterar vias sistêmicas, intensificando diabetes melito e hipertensão.</p>
<p>NOGUEIRA-DE-ALMEIDA <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Revisão</p>	<p>Identificar fatores que contribuem para o aumento da suscetibilidade e gravidade da COVID-19 em crianças e adolescentes obesos e suas consequências para a saúde.</p>	<p>A obesidade é uma comorbidade altamente prevalente em casos graves de COVID-19 em crianças e adolescentes e o isolamento social pode levar ao aumento do acúmulo de gordura. Tecido adiposo excessivo, déficit de massa magra, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, altos níveis de citocinas pró-inflamatórias e baixa ingestão de nutrientes essenciais são fatores que comprometem o funcionamento dos órgãos e sistemas no indivíduo obeso. Esses fatores estão associados a danos nos sistemas imunológico, cardiovascular, respiratório e urinário, juntamente com a modificação da microbiota intestinal. Na infecção por SARS-CoV-2, essas alterações orgânicas causadas pela obesidade podem aumentar a necessidade de assistência ventilatória, risco de tromboembolismo, taxa de filtração glomerular reduzida, alterações na resposta imune inata e adaptativa e perpetuação da resposta inflamatória crônica.</p>

RENZO <i>et al.</i> , 2020	Revisão	Avaliar se uma abordagem nutricional pode ser usada para melhorar a resposta do sistema imunológico à obesidade em pacientes afetados por COVID-19, com foco na interação entre imunonutrição, inflamação e microbiota intestinal.	A imunonutrição personalizada para pacientes obesos deve ser a primeira escolha terapêutica para reduzir o risco de infecções e o curso da doença em pacientes com COVID-19. A imunonutrição pode diminuir o risco de infecções, reduzindo o estado de inflamação característico, além de que, ela seria fundamental para apoiar a resposta imune e a síntese protéica na fase grave da COVID-19.
DHAR; MOHANTY, 2020	Revisão	Demonstrar como o papel da microbiota intestinal pode influenciar as doenças pulmonares.	Embora o SARS-Cov-2 cause principalmente infecção pulmonar por meio da ligação de receptores ECA2 presentes nas células epiteliais alveolares, foi relatado recentemente que o RNA do SARS-CoV-2 foi encontrado nas fezes de pacientes infectados. Curiosamente, as células epiteliais intestinais, particularmente os enterócitos do intestino delgado, também expressam receptores ECA2. O papel da microbiota intestinal em influenciar as doenças pulmonares foi bem demonstrado. Sabe-se também que a infecção por vírus respiratório causa perturbações na microbiota intestinal. A dieta, os fatores ambientais e a genética desempenham um papel importante na formação da microbiota intestinal, que pode influenciar a imunidade.
JAWHARA, 2020	Revisão	Enfocar o papel do β -glucano do fermento biológico (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>), associado com uma dieta saudável rica em vitaminas C e D naturais, além de	O β -glucano de fermento biológico, um componente imunomodulador natural derivado de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , prepara o sistema imunológico para

		<p>uma microbiota intestinal saudável que pode fornecer suporte sinérgico ao sistema imunológico, ajudando o corpo a se defender naturalmente antes de infecções respiratórias, até que as vacinas estejam disponíveis.</p>	<p>responder melhor a qualquer infecção microbiana. Durante o período de confinamento domiciliar enfrentado pelos indivíduos durante a pandemia de COVID-19, nossa defesa imunológica pode ser enfraquecida por diversos fatores, incluindo estresse, ansiedade e má nutrição, enquanto uma dieta saudável rica em vitaminas C e D pode reforçar a defesa imunológica e reduzir o risco de infecções microbianas. Além disso, o β-glucano pode ser usado para fortalecer a defesa imunológica em indivíduos saudáveis antes de quaisquer infecções virais possíveis.</p>
<p>SHABAZI <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Revisão</p>	<p>Revisar o papel potencial dos probióticos em tratamento de doenças respiratórias virais ao afetar o eixo da microbiota intestinal-pulmonar, com foco em COVID-19 e infecções por influenza e discutir o impacto da ingestão de probióticos em distúrbios neurológicos por afetar o eixo da microbiota cérebro-intestino com foco na esclerose múltipla e doenças mentais.</p>	<p>As bactérias comensais intestinais mantêm uma relação simbiótica com o hospedeiro e apresentam uma função crítica na homeostase do sistema imunológico do hospedeiro. Perturbações na microbiota intestinal levam à disfunção imunológica local e em locais distantes, o que causa condições inflamatórias não apenas no intestino, mas também em outros órgãos, como pulmões e cérebro, e pode induzir um estado de doença. Os probióticos reforçam a imunidade e neutralizam a inflamação, restaurando a simbiose dentro da microbiota intestinal. Como resultado, os probióticos protegem contra várias doenças, incluindo infecções respiratórias e doenças neuro inflamatórias. Um crescente corpo de pesquisas apoia o papel benéfico dos probióticos no pulmão e</p>

			na saúde mental por meio da modulação dos eixos intestino-pulmão e intestino cérebro.
SHINDE <i>et al.</i> , 2020	Revisão	Destacar a compreensão atual do impacto potencial das estratégias nutricionais direcionadas no estabelecimento de um tom imunológico equilibrado para a eliminação viral e reforço da homeostase.	Evidências crescentes apoiam os papéis das bactérias probióticas e da fibra dietética prebiótica e de outros bioativos nutricionais de plantas na modulação das funções imunológicas. Embora os estudos em humanos ajudem a compreender a epidemiologia e imunopatologia das infecções virais respiratórias, a natureza caótica das transmissões virais torna difícil realizar estudos mecanísticos onde o pré-condicionamento do sistema metabólico e imunológico pode ser benéfico. No entanto, estudos experimentais recentes aumentaram significativamente nossa compreensão de como bactérias probióticas e fibra dietética prebiótica, juntamente com bioativos de plantas, podem modular significativamente as respostas de imunidade inata e adquirida às infecções virais respiratórias.

KALANTAR-ZADEH <i>et al.</i> , 2020	Revisão	Apresentar uma justificativa para uma necessidade urgente de investigar um possível impacto e opções terapêuticas para COVID-19 com base em modificações dietéticas e da microbiota.	O impacto dos padrões dietéticos e da microbiota comensal na suscetibilidade e gravidade da infecção pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi amplamente ignorado até o momento.
HE <i>et al.</i> , 2020	Revisão	Descrever a etiologia e as características clínicas da COVID-19 e discutir o papel potencial da microbiota no manejo da doença.	A comunicação entre a microbiota e o SARS-CoV-2 e o papel desta associação no diagnóstico e tratamento não são claros. Alterações na microbiota pulmonar foram identificadas em pacientes com COVID-19, e o enriquecimento da microbiota pulmonar com bactérias encontradas no trato intestinal está correlacionado com o início da síndrome do desconforto respiratório agudo e resultados em longo prazo. ECA2 regula a microbiota intestinal controlando indiretamente a secreção de peptídeos antimicrobianos. Além disso, a microbiota intestinal aumenta a imunidade antiviral, aumentando o número e a função das células imunológicas, diminuindo a imunopatologia e estimulando a produção de interferon.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

A microbiota intestinal é única para cada indivíduo e ela continua mudando ao longo da vida, tendo sua fase mais estável na vida adulta. Ela desempenha importantes papéis como a síntese de vitaminas, proteção contra patógenos, desenvolvimento e maturação do sistema imunológico do hospedeiro, angiogênese intestinal e proliferação do epitélio intestinal¹⁰. Sabe-se também que os idosos e pessoas imunocomprometidas tendem a ter a microbiota intestinal menos diversa, ou seja, de acordo com as comorbidades presentes ou com o avanço da idade, determinados gêneros de bactérias são diminuídos no intestino^{9,10,11,12}. Estudos demonstram que pacientes que possuem a diversidade da microbiota reduzida apresentam desfechos clínicos piores da COVID-19, salientando-o como um biomarcador preditivo para a gravidade da COVID-19^{12,13}.

Qualquer mudança na composição da microbiota intestinal normal de um indivíduo é definida como disbiose intestinal, onde ocorre um desequilíbrio de microrganismos protetores e agressores, tornando o trato gastrointestinal mais vulnerável^{14,15}. Essa alteração na microbiota intestinal está diretamente relacionada a um desvio bidirecional entre o intestino e diversos órgãos humanos, com exceção dos pulmões, e que acabam causando sintomas mais graves¹⁰. Porém as alterações na microbiota pulmonar, incluindo as vias aéreas, afetam a composição da microbiota intestinal¹⁶. Existe uma associação entre doenças pulmonares crônicas e disbiose, onde foi relatado uma diminuição da diversidade bacteriana entre pacientes com fibrose cística, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que possuíam disbiose, acarretando em maiores riscos de inflamação e danos no tecido dos pulmões¹⁷.

De outro modo, alguns distúrbios intestinais se apresentam no trato respiratório, onde aproximadamente metade dos pacientes com doença inflamatória intestinal com alterações na composição da microbiota intestinal têm diminuição da função pulmonar, sugerindo então o “eixo intestino-pulmão” como uma rede de comunicação, onde diversas infecções respiratórias são em sua maior frequência acompanhadas por sintomas gastrointestinais, disbiose intestinal ou complicações de disfunção intestinal secundária^{9,10,12,14,16,18,19}.

Segundo Dhar e Mohanty (2020)⁹, existe uma relação entre o eixo intestino-pulmão, significando que os metabólitos dos microrganismos afetam o pulmão através do sangue, ou seja, quando ocorrer algum tipo de inflamação no pulmão, esta pode também afetar a microbiota intestinal do paciente. Na COVID-19, esta relação pode ser apresentada através dos quadros de diarreia que alguns infectados apresentam, pois o coronavírus teria o potencial de modificar a microbiota intestinal. Posto isso, uma microbiota intestinal saudável seria essencial para manter

o sistema imunológico ativo e prevenir reações prejudiciais aos pulmões e órgãos vitais do corpo⁹.

O SARS-CoV-2 pode induzir doenças respiratórias e digestivas e levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome da falência de múltiplos órgãos (SFMO) e em casos mais graves à morte^{13,19}. O vírus pode infectar quase todos os órgãos devido à presença de um receptor conhecido como enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) em todo o corpo¹⁹. O receptor ECA2 é predominantemente expresso na borda da escova dos enterócitos intestinais juntamente com as células ciliadas e as células epiteliais alveolares do tipo II nos pulmões¹³. A função de transporte de aminoácidos de ECA2 foi ligada à ecologia microbiana intestinal no trato gastrointestinal (TGI), sugerindo que a COVID-19 pode estar ligada à microbiota entérica¹⁰.

Sabe-se que o vírus inicia a infecção nas células alvo dos seres humanos, através de uma ligação a receptores da ECA2, enzimas estas que estão presentes nas células epiteliais biliares, hepáticas e enterócitos, principalmente no íleo e colón¹¹. Esta enzima também é altamente expressa no coração e nos pulmões. Sendo assim, quando o SARS-CoV-2 invade as células epiteliais alveolares, os sintomas respiratórios são evidentes, principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares (DCV). Esses sintomas em pacientes com DCV pode estar associado ao aumento da secreção de ECA2 em comparação com indivíduos saudáveis²⁰.

A disbiose pode acarretar na degradação do epitélio e inflamação do intestino, que faz elevar os níveis da ECA2, enzima que é o alvo principal do SARS-CoV-2. Além disso, a disbiose intestinal aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que faz piorar o quadro da infecção pelo coronavírus¹³. A expressão do gene ECA2 é regulado de forma negativa em pacientes contaminados por SARS, com absorção de triptofano reduzida¹³ e diminuição da liberação de peptídeos antimicrobianos. Em consonância, He et al. (2020)²¹, relata que esta regulação negativa pode causar disbiose intestinal e sustentar a sobrevivência do vírus no organismo. A modificação de ECA2 pode ser responsável pelos sintomas gastrintestinais observados nos estudos como: diarreia, náuseas e vômitos, e que os pacientes com sintomas gastrointestinais tinham doenças gerais mais graves/críticas¹⁹.

Algumas evidências sugerem efeitos positivos da ECA2 em várias condições cardiovasculares envolvendo o uso de peptídeos antimicrobianos do intestino delgado (AMPs) e também no impacto da microbiota intestinal como também demonstra que a infecção produtiva de SARS-CoV-2 em enterócitos humanos maduros (ECA2⁺) e disbiose da microbiota

intestinal de pacientes¹³.

Embora as lesões do trato respiratório tenham sido consideradas como a principal manifestação da infecção por SARS-CoV-2, lesões gastrointestinais também foram relatadas. Os sintomas gastrointestinais mais comuns nos pacientes incluíram principalmente diarreia, vômitos e dor abdominal, onde pacientes que apresentam esses sintomas, principalmente a diarreia, demonstram permanecer maior tempo com o vírus no corpo quando comparados com indivíduos que só apresentaram sintomas respiratórios²². As lesões gastrointestinais poderiam ser utilizadas como base para o diagnóstico precoce dos pacientes e, ao mesmo tempo, o controle das lesões gastrointestinais mais facilitado para interromper a via de transmissão fecal-oral.

As estratégias de tratamento para a infecção por SARS-CoV-2 considerando a microbiota intestinal receberam grande atenção. Os efeitos do SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal podem ser mediados pela microbiota intestinal, portanto, tornou-se uma estratégia potencial de tratamento para pacientes com COVID-19, seja para aliviar sintomas gastrointestinais ou sistêmicos¹⁹.

O desequilíbrio na microbiota intestinal, com redução dos microrganismos benéficos e multiplicação dos patogênicos, leva à redução da diversidade do microbioma, pode predispor indivíduos saudáveis a infecções graves por COVID-19, onde bactérias e citocinas pró-inflamatórias têm seus níveis crescentes²³, com o potencial de levar pacientes contaminados pelo vírus a sofrerem de desconfortos gastrointestinais e diarreia, que podem até mesmo surgir antes dos sintomas respiratórios e detecção do vírus nas fezes⁹. Além do impacto direto do vírus na microbiota, os estados de doença predisponentes, como diabetes mellitus e doença pulmonar, têm seus próprios efeitos adversos na microbiota intestinal, que podem ser agravados pela infecção por SARS-CoV-2²⁴. A disbiose intestinal pode facilitar a indução de comorbidades como diabetes mellitus^{15,25} e obesidade²⁶, que também afetam a barreira sanguínea gastrointestinal, podendo resultar em disbiose intestinal, bacteremia e inflamação sistêmica. O diabetes também prejudica o sistema imunológico do indivíduo, aumentando assim sua suscetibilidade a infecções mais graves e prolongadas, como o SARS-CoV-2²⁵. As mudanças que ocorrem na composição da microbiota intestinal continuam mesmo após a eliminação do vírus²⁷.

De acordo com Groves et al. (2020)²⁸, estudos revelaram que infecções respiratórias

estão associadas a uma mudança na composição da microbiota intestinal, quadro presente em indivíduos contaminados pelos vírus. Em consonância com este estudo, Lake (2020)²⁹ verificou que dentre as diversas manifestações clínicas da COVID-19 uma das mais graves é a pneumonia e a progressão da mesma para síndrome de aflição respiratória aguda, principalmente em pacientes idosos e imunocomprometidos.

Existem evidências crescentes que estimulam os papéis da microbiota intestinal e da dieta na formação da imunidade do indivíduo¹². Atualmente não se encontra nenhuma evidência clínica de modulação intestinal como terapia para tratamento de COVID-19, porém existem alguns relatórios que especulam o papel de direcionar a microbiota intestinal como uma nova escolha terapêutica, fazendo o uso de probióticos, que de modo geral combatem a proliferação de patógenos, fortalecem a microbiota intestinal e cutânea^{12,15,18,27}. O mecanismo dos probióticos contra os microrganismos maléficos ao organismo, consiste principalmente na competição por sítios de acesso e por nutrientes, objetivando melhora nos sintomas gastrointestinais, mantendo o equilíbrio da microbiota intestinal e assim protegendo o sistema respiratório contra a COVID-19^{10,18}. Dois estudos relatam que os probióticos possuem uma capacidade imunomoduladora, protegendo o indivíduo contra infecções virais, aumentando as respostas antivirais de citocinas nas células respiratórias e imunológicas e na mucosa intestinal^{14,27}.

O consumo de fibras dietéticas de frutas e vegetais, consideradas prebióticos, pode reduzir a taxa de mortalidade nas doenças respiratórias e garantir a melhora da função pulmonar, além de diminuir o risco de doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e distúrbios gastrointestinais, ou seja, dietas à base de alimentos vegetais, alimentos funcionais e suplementos demonstram ser uma estratégia promissora para proteção contra infecções respiratórias, além de promoverem o aumento de probióticos no intestino^{12,15}. Em um estudo de Antunes (2019), foi relatado um efeito protetor no consumo das fibras contra infecções graves pelo vírus sincicial respiratório (VSR), que afeta principalmente crianças abaixo de 2 anos³⁰. Compostos como inulina, polidextrose e fibra de milho mostraram a melhora da diversidade intestinal e do processo digestivo, além do aumento da imunidade, principalmente em idosos⁹.

O β -glucano de fermento biológico, um componente imunomodulador natural derivado de *Saccharomyces cerevisiae*, prepara o sistema imunológico para responder melhor a qualquer infecção microbiana. Durante o período de confinamento domiciliar enfrentado pelos indivíduos durante a pandemia de COVID-19, a defesa imunológica pode ter sido enfraquecida

por diversos fatores, incluindo estresse, ansiedade e má nutrição, enquanto uma dieta saudável rica em vitaminas C e D pode reforçar a defesa imunológica e reduzir o risco de infecções microbianas²².

Os estudos desta revisão apontam para possíveis relações entre a composição da microbiota intestinal e a resposta imunológica de indivíduos contaminados pelo SARS-CoV-2. O quadro da infecção se diferencia de acordo com a composição da microbiota, doenças pré-existentes e dieta. Ressalta-se a importância de realização de ensaios clínicos controlados para confirmar e aprofundar os achados acerca dos efeitos da simbiose na resposta imunológica dos indivíduos contaminados por SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

De acordo com a análise dos estudos descritos, é possível legitimar como a composição da microbiota intestinal interfere na resposta imunológica nos indivíduos contaminados por SARS-CoV-2. Foi evidenciado que a disbiose intestinal aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, intensificando o quadro de infecção pelo coronavírus.

Diversos autores relatam o uso de probióticos para fortalecer a microbiota do intestino e, garantir uma maior proteção contra infecções virais. Além disso, a inclusão de prebióticos na alimentação pode prevenir a piora da função pulmonar, além de garantir a proteção de infecções respiratórias, por estimular a multiplicação de microrganismos benéficos.

Apesar dos estudos abordados demonstrarem as consequências da disbiose no agravamento dos sintomas em pacientes contaminados por SARS-CoV-2, alguns aspectos precisam ser melhor investigados. Estudos clínicos bem delineados, com amostra representativa, ainda são indispensáveis para fornecer evidências científicas com nível alto acerca destes achados.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Coronavírus (COVID-19) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. [acesso em 2020 Sept 06]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
2. Na Z, Dingyu Z, Wenling W, Xingwang L, et al. Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382:727-33.

3. Organização Mundial da Saúde. Relatórios de situação de doença coronavírus 2019 (COVID- 19). 2020. [acesso em 2020 Sept 06]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200330-sitrep-70covid19.pdf?sfvrsn=7e0fe3f8_2.
4. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico Coronavírus (COVID-19) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. [acesso em 2022 Feb 24]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt.br/centrais-de-conteudos/publicacoes/boletins/boletimsepidemiologicos/covid-19/2022/boletimepidemiologico-no-101-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>.
5. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, Patel HK, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011335.
6. NeuHannig C, Régis CP, Soika JH, Silva LAS, et al. Disbiose Intestinal: Correlação com doenças crônicas da atualidade e intervenção nutricional. *Research, Society and Development*. 2019;8(6):e25861054.
7. Lopes CLR, Santos GM, Coelho FOAM. Prevalência de sinais e sintomas de disbiose intestinal em pacientes de uma clínica em Tersina-Pi. *Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR*, 2017;10(3), 280-292.
8. Melo BRC, Oliveira RSB. Prevalência de disbiose intestinal e sua relação com doenças crônicas não transmissíveis em estudantes de uma Instituição de Ensino Superior de Fortaleza- CE. *RBONE*. 2018;12(74):767-75.
9. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res*. 2020; 285:198018.
10. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS- CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020; 286:198103.
11. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27.
12. Shinde T, Hansbro PM, Sohal SS, Dingle P, et al. Microbiota Modulating Nutritional Approaches to Countering the Effects of Viral Respiratory Infections Including SARS-CoV-2 through Promoting Metabolic and Immune Fitness with Probiotics and Plant Bioactives. *Microorganisms*. 2020;8(6):921.
13. Viana SD, Nunes S, Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID- 19 patients with age-related comorbidities - Role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res Rev*. 2020:101123.

14. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1718.
15. Kalantar-Zadeh K, Ward SA, Kalantar-Zadeh K, El-Omar EM. Considering the Effects of Microbiome and Diet on SARS-CoV-2 Infection: Nanotechnology Roles. *ACS Nano*. 2020 May 26;14(5):5179-5182. doi: 10.1021/acsnano.0c03402. Epub 2020 May 1. Erratum in: *ACS Nano*. 2020;14(7):9202.
16. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient?. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 415.
17. Marsland B, Gollwitzer E. Host–microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol* 14, 827–835 (2014).
18. Santacroce L, Charitos IA, Carretta DM, De Nitto E, et al. The human coronaviruses (HCoV) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(1):93-106.
19. Meng X, Lou QY, Yang WY, Chen R, et al. Gordian Knot: Gastrointestinal lesions caused by three highly pathogenic coronaviruses from SARS-CoV and MERS-CoV to SARS-CoV-2. *Eur J Pharmacol*. 2021; 890:173659.
20. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xiang X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17, 259–260 (2020).
21. He Y, Wang J, Li F, Shi Y. Main Clinical Features of COVID-19 and Potential Prognostic and Therapeutic Value of the Microbiota in SARS-CoV-2 Infections. *Front Microbiol*. 2020; 11:1302.
22. Jawhara S. How to boost the immune defence prior to respiratory virus infections with the special focus on coronavirus infections. *Gut Pathog*. 2020;12, 47.
23. Burchill E, Lymberopoulos E, Menozzi E, Budhdeo S, et al. The Unique Impact of COVID-19 on Human Gut Microbiome Research. *Front Med (Lausanne)*;2021. 16;8:652464.
24. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456- 1474.
25. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, et al. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol*. 2020; 11:1582.
26. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IRL, et al. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(5):546-558.

27. Shahbazi R, Yasavoli-Sharahi H, Alsadi N, Ismail N, et al. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules*. 2020;25(21):4891.
28. Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, Cox MJ, et al. Respiratory Viral Infection Alters the Gut Microbiota by Inducing Inappetence. *mBio*. 2020;11(1):e03236-19.
29. Lake, M.A. O que sabemos até agora: COVID – 19 conhecimentos clínico atual e pesquisa. *Clin. Med. Lond.* 2020;124–127.
30. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, Silva EF, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun*, 2019. 10, 3273.