

Uso de probióticos como terapia adjuvante no manejo nutricional de portadores de COVID-19

Use of probiotics as adjunctive therapy in the nutritional management of COVID-19 patients

DOI:10.34119/bjhrv5n4-192

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Isabel Maria Vilela Viegas

Bacharela em Nutrição

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Doutor Osvaldo Lima, 130, Derby, Recife - PE, CEP: 52010-180

E-mail: isabelvilelaviegas@gmail.com

Janaina Santos de Almeida

Bacharela em Nutrição

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Doutor Osvaldo Lima, 130, Derby, Recife-PE, CEP: 52010-180

E-mail: almeida.jann@gmail.com

Nathalia Caroline de Oliveira Melo

Mestre em Nutrição

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901

E-mail: nathi.nutricao@gmail.com

RESUMO

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2 é altamente contagiosa e infecciosa, afetando não só o pulmão como órgãos adjacentes, podendo repercutir em alterações gastrointestinais, relacionando-se ao desequilíbrio qualitativo e/ou quantitativo de microrganismos intestinais, o que sugere potencial benefício do uso de probióticos no tratamento nutricional dos portadores de COVID-19. O estudo objetiva avaliar as repercussões do uso de probióticos como terapia nutricional adjuvante em portadores de COVID-19. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura baseada em artigos científicos datados nos últimos 5 anos, extraídos das bases de dados *PubMed* e *SciELO*. Foi observado que o uso de probióticos está relacionado a manutenção e/ou reequilíbrio da microbiota, impactando na quantidade e qualidade de microrganismos benéficos que habitam o intestino, reforçando, consequentemente, cascatas imunológicas associadas a imunidade inata e adquirida, mediando o processo inflamatório e auxiliando no combate ao coronavírus em todo o sistema fisiológico do hospedeiro, o que pode ser inferido à ação de seus metabólitos produzidos pela fermentação de nutrientes, pela competição contra patógenos e estímulo à integridade da barreira epitelial do intestino, o que leva à redução da resposta inflamatória sistêmica, atenuando a agudização de doenças crônicas pré-existentes e risco de infecções oportunistas. Ademais, por não apresentar efeitos colaterais significativos, sua prescrição junto a dietoterapia dos portadores estáveis de COVID-19 é segura.

Palavras-chave: bactérias, Infecção pelo SARS-CoV-2, microbiota intestinal, resposta imune.

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 is highly contagious and infectious, affecting not only the lung but also adjacent organs, which may be related to the qualitative and/or quantitative imbalance of intestinal microorganisms, which suggests potential benefit from the use of probiotics in the nutritional treatment of COVID-19 patients. The study aims to evaluate the repercussions of the use of probiotics as adjuvant nutritional therapy in patients with COVID-19. This is a narrative review of the literature based on scientific articles dated in the last 5 years, extracted from the PubMed and SciELO databases. It was observed that the use of probiotics is related to the maintenance and/or rebalancing of the microbiota, impacting on the quantity and quality of beneficial microorganisms that inhabit the mediating the inflammatory process and assisting in the fight against the coronavirus in the entire physiological system of the host, which can be inferred to the action of its metabolites produced by the fermentation of nutrients, competition against pathogens and stimulating the integrity of the epithelial barrier of the intestine, which leads to the reduction of the systemic inflammatory response, attenuating the aggravation of pre-existing chronic diseases and risk of opportunistic infections. In addition, because it has no significant side effects, its prescription along with dietotherapy of stable COVID-19 carriers is safe.

Keywords: bactéria, gut microbiota, immune response, SARS-CoV-2 infection.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), popularmente conhecida como COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) tem se alastrado com número expressivo de vítimas em todo o mundo. Ela se originou em Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019, e é identificada como uma doença altamente contagiosa e infecciosa¹. Mundialmente, foram confirmados 476.374.234 casos da doença² e 6.108.976 óbitos² associados, principalmente, à obesidade e doenças correlacionadas³. No Brasil, o número de casos é 33.855.964 e a mortalidade é de 687.715².

A COVID-19 afeta o sistema respiratório, o que a relaciona com alguns sintomas não clássicos que afetam outros órgãos, como infecção gastrointestinal (GI), diarreia e colite ulcerativa, caracterizando uma condição multissistêmica e multiorgânica. Adicionalmente, os pacientes com sintomas GI apresentam distúrbios respiratórios mais graves que podem estar relacionados ao desequilíbrio de microrganismos que habitam tanto o intestino delgado quanto o intestino grosso e que se relacionam com o processo saúde-doença do hospedeiro¹.

A microbiota intestinal é caracterizada pelo conjunto de microrganismos intestinais, composto, em sua maioria, por cepas bacterianas, as quais possuem funções importantes na decomposição de matéria orgânica e na reciclagem dos nutrientes⁴. O desequilíbrio qualitativo e/ou quantitativo das populações de microrganismos, especificamente de populações bacterianas, caracteriza o que se conhece por disbiose intestinal, a qual, por sua vez, também é

favorecida pelo excesso do consumo de alimentos industrializados, adoção do padrão alimentar ocidental, exposição a agrotóxicos, uso de antibióticos e patologias crônicas prévias, o que repercute na alteração da integridade da barreira epitelial intestinal, modulando negativamente a saúde imunológica do indivíduo⁵.

A mucosa GI tem o papel de atuar como uma barreira semipermeável que permite a absorção de nutrientes e o sensoriamento imunológico, limitando o transporte de antígenos e microrganismos potencialmente nocivos. Dessa forma, as falhas da barreira intestinal têm associação com uma grande variedade de doenças, repercutindo no crescente interesse pelo uso de probióticos como novo alvo terapêutico⁶.

Probióticos são microrganismos vivos que colonizam o intestino e que possuem efeitos benéficos comprovados na saúde humana, desde que administrados em doses adequadas, apresentando importante influência no restabelecimento e manutenção da microbiota e integridade intestinal. O mecanismo preciso da atividade antiviral dos probióticos não é inteiramente elucidado, porém, sugere-se que pode se dar em três diferentes níveis: (a) reforçando a resposta imune inata; (b) reduzindo a permeabilidade intestinal; e (c) afetando a resposta imune adquirida sistêmica através de um efeito regulatório e anti-inflamatório^{5,7,8}.

Diante do exposto, o cenário de saúde pública atual instiga uma investigação detalhada de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da disbiose intestinal, o que, conseqüentemente, parece impactar de forma favorável na saúde imunológica do hospedeiro via modulação da microbiota intestinal, repercutindo em um abrandamento tanto dos sintomas como da progressão da infecção viral pelo COVID-19¹. Dessa forma, o estudo objetiva avaliar as repercussões do uso de probióticos como terapia nutricional adjuvante em portadores de COVID-19.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em artigos científicos e dados do Ministério da Saúde. Para a obtenção do material, foram utilizadas as bases de dados bibliográficos *U. S. National Library of Medicine (PubMed)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*.

Como estratégia para busca foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde, nos idiomas inglês e português: “*sars-cov-2*”, “*probiotics*”, “*gut microbiome*”, “*microbiome dysbiosis*” e “*antiviral*”, com artigos datados, prioritariamente, nos últimos cinco anos. Incluídos artigos originais e de revisão, realizados com seres humanos acima dos 18 anos, de ambos os sexos, portadores da COVID-19 e que fizessem uso de probióticos, assim como

estudos experimentais com roedores; excluídos artigos com menores de 18 anos e que não abordassem a relação da microbiota intestinal com COVID-19, monografias ou documentos não oficiais.

Os artigos selecionados foram submetidos a leitura exploratória com base no título e resumo. Quando adequado aos objetivos propostos, eram submetidos a leitura completa, de caráter analítico e interpretativo, para posterior redação do presente artigo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 COVID-19 E MICROBIOTA INTESTINAL

A COVID-19 é transmitida por meio de gotículas respiratórias oriundas de espirros ou tosse de pessoas infectadas, sendo sugerida também a transmissão por meio de mucosas como olhos, além de contato com superfícies contaminadas pelo vírus⁹. De acordo com Olaimat *et al.*⁹, o SARS-CoV-2 foi detectado nas fezes, sugerindo a possibilidade de transmissão fecal-oral, fato observado em casos nos Estados Unidos e na China, o que indicou que o vírus pode se multiplicar tanto no trato respiratório quanto no digestivo.

Segundo Wu e colaboradores em 2020¹⁰, amostras fecais de pacientes infectados tiveram resultado positivo para o Ácido Ribonucleico (RNA) do coronavírus depois que as amostras respiratórias desses pacientes se apresentaram negativas, implicando que o vírus é replicado no trato gastrointestinal (TGI) e que a transmissão fecal-oral pode ocorrer após a eliminação viral no trato respiratório. Porém, não foi relacionada à positividade do RNA viral da amostra fecal a existência de sintomas gastrointestinais e nem a gravidade da doença¹⁰.

A presença de SARS-CoV-2 em amostras fecais foi associada a mudanças na composição da microbiota intestinal¹¹. Conforme observações experimentais e clínicas sugerem, há evidências de que o vírus afeta de forma negativa tanto a anatomia quanto a fisiologia do TGI a longo prazo e, dessa forma, compromete a microbiota intestinal. Ao mesmo tempo, uma alteração prévia da microbiota pode desempenhar um papel na patogênese da seps e na síndrome do desconforto respiratório agudo^{9,11}.

Pascoal *et al.*¹¹ encontrou RNA de SARS-CoV-2 na água de esgoto de dois hospitais de tratamento de COVID-19 em Pequim. Quando o SARS-CoV-2 foi semeado na água de esgoto obtida nos hospitais em um experimento separado, o vírus permaneceu infeccioso por 14 dias a 4°C, mas por apenas 2 dias a 20°C¹¹. A possibilidade de transmissão fecal-oral do SARS-CoV-2 tem implicações, especialmente em áreas com saneamento deficiente.

Os coronavírus são suscetíveis a antissépticos contendo etanol e desinfetantes contendo cloro ou alvejante¹¹. Dessa forma, precauções sanitárias devem ser executadas ao manusear

fezes de pacientes infectados, esgotos de hospitais também devem ser desinfetados de forma adequada frequentemente, a lavagem e a sanitização de mãos enfatizadas, reforçando a importância da integridade da parede intestinal para evitar a transferência viral¹².

Apesar de ser estabelecido o impacto do intestino na saúde respiratória, o conhecimento disponível sobre a via oposta - efeito do microbioma pulmonar sobre a saúde gastrointestinal - é escasso. Por conseguinte, ainda não se sabe como a COVID-19 intervém no TGI, embora a disbiose seja um dos mecanismos contribuintes em potencial.

Segundo Olaimat *et al.*⁹ a disbiose pulmonar mediada por lesão pulmonar aguda foi associada à modulação, via corrente sanguínea, da microbiota intestinal, assim como a população da microbiota intestinal é modulada em casos de alergia pulmonar. Como consequência, a COVID-19 pode induzir a ruptura da microbiota pulmonar que modula a microbiota do TGI, resultando em sintomas relacionados ao sistema digestivo. Além disso, de acordo com o estudo de Tian *et al.*¹³, os sintomas gastrointestinais gerados em pacientes infectados com COVID-19 podem ser atribuídos aos tecidos e órgãos lesionados pelas respostas imunes exacerbadas.

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é considerada como principal receptor da célula hospedeira da SARS-CoV-2⁹, visto que os trimeros da proteína S (*Spike*) se acoplam a uma bolsa hidrofóbica do catalisador extracelular principal da ECA2. Em adição, a ECA é manifestada nos receptores do sistema respiratório e do intestino, sendo essa mais uma via associada a disseminação sistêmica da doença por COVID-19 e sintomas do TGI¹⁴.

3.2 PROBIÓTICOS

A definição da *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) / Organização Mundial de Saúde (OMS)² para os probióticos é que são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro. A *Health Canada* acatou como probióticos algumas espécies bacterianas distribuídas em alimentos a um nível de 1×10^9 unidades formadoras de colônias (UFC) por porção, para os quais podem ser construídas menções não específicas da cepa: *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *brevee longum*) e *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *ramnosus* e *salivarius*), as quais representam um grupo principal de espécies de bactérias estudadas e que possivelmente promoverão alguns benefícios gerais a saúde do hospedeiro¹⁵.

Conforme o estudo de Akour⁷, os probióticos podem modular de forma significativa condições patológicas dos indivíduos graças a sua ação anti-inflamatória e antiviral, visto que

sua atividade favorece a redução da produção de citocinas inflamatórias na mucosa intestinal e em órgãos extra-intestinais, o que vem ampliando o interesse em identificar a relação do sistema imunológico-microbiota no intestino e utilização de microrganismos com finalidade terapêutica.

Alguns pacientes com COVID-19 apresentaram disbiose microbiana intestinal representada por número baixo de diferentes espécies como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (*L.*), o que sugere uma baixa imunidade. Dessa forma, tem sido indicado para esse grupo de doentes o suporte nutricional otimizado em conjunto com a suplementação com probióticos para restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal⁹.

Os probióticos têm sido recomendados como agentes antimicrobianos contra muitas bactérias patogênicas e deteriorantes, e sugeridos contra vírus que causam infecções do trato respiratório. Sua atividade antiviral direta e indireta foi atualmente divulgada com efeitos imunológicos e benefícios à saúde. Os mecanismos de ação mais plausíveis são a modulação do sistema imune inato e o aumento das respostas imunes adquiridas por meio da ativação da secreção de imunoglobulina A (IgA), os quais desencadeiam cascatas de sinalização celular aumentando a atividade das placas de Peyer, neutrófilos, macrófagos, células natural killer, linfonodos mesentéricos e linfócitos intraepiteliais⁹.

O uso de múltiplas cepas probióticas demonstrou efeito preventivo no início da inflamação intestinal, mediado pela liberação de TNF (Fator de necrose tumoral) das células epiteliais e diminuição da permeabilidade intestinal. Cepas específicas, como a *L. rhamnosus* e *Bifidobacterium bifidum*, tiveram uma função de estimulação da expressão de mucina e regulação da proliferação/apoptose de células epiteliais. Adicionalmente, uma importante atividade antiviral exercida pelos probióticos está relacionada à sua capacidade de modular o sistema imunológico em direção a vias anti-inflamatórias⁸.

O muco é uma secreção extracelular pelas membranas mucosas que revestem as cavidades do corpo, incluindo os tratos respiratório, digestivo e urogenital; como barreira de proteção física, as mucinas-glicoproteínas são o seu constituinte ativo. Em estudo recente foram encontradas células caliciformes menos infectadas no modelo organóide do intestino delgado humano (hSIO). Tal fato parece se relacionar à produção de muco e mucina, apontando que o aumento da atividade das células caliciformes com a produção de mucina induzida pode impedir a invasão do vírus através do intestino no sistema imunológico. Desse modo, a produção de mucina pode desempenhar um papel de aprisionamento e inibição na replicação viral no intestino e impedir o agravamento e a progressão da infecção viral no organismo¹.

3.3 EIXO INTESTINO-PULMÃO

O eixo intestino-pulmão é bidirecional e está envolvido no auxílio da homeostase imunológica, o que leva a crer que a inflamação gastrointestinal resulte em inflamação pulmonar por meio dessa conexão. Esse mecanismo exato e mudança inflamatória do intestino para o pulmão ainda não foi completamente explicado, mas se sabe que a disbiose intestinal e pulmonar estão correlacionadas pela presença dos lipopolissacarídeos (LPS) e ácidos graxos de cadeia curta (SCFA)⁹.

Em adição, a circulação de células imunes e mediadores inflamatórios do trato gastrointestinal para o pulmão se dá tanto por vasos sanguíneos como por vasos linfáticos. Da mesma forma, há translocação de componentes microbianos intestinais e metabólitos como LPS e SCFA que podem resultar em respostas inflamatórias pulmonares. Logo, essas comunicações bidirecionais e homeostáticas parecem ter um papel positivo e fundamental na recomposição dos microbiomas intestinal e pulmonar, e, conseqüentemente, no processo inflamatório para combater agentes patógenos⁹.

Igualmente, já foi evidenciado na literatura o impacto positivo direto e indireto dos probióticos sobre as enzimas da ECA, visto que, durante a fermentação dos alimentos, os probióticos produzem peptídeos bioativos que tem a competência de inibir enzimas ECA, bloqueando sítios ativos dos seus receptores. Essas descobertas sugerem que os probióticos podem ser um bloqueador potencial para o receptor ECA que atua como uma porta de entrada para o SARS-CoV-2 atacar as células do TGI, minimizando a síndrome do desconforto respiratório⁹

3.4 CEPAS PROBIÓTICAS E IMUNOMODULAÇÃO

Dentre os benefícios de saúde atrelados a função da microbiota intestinal equilibrada e saudável e que podem ser relacionados a prognóstico clínico favorável do portador de COVID-19 destacam-se: amenização de doenças alérgicas; manutenção do pH intestinal; prevenção e/ou controle de doenças cardiovasculares; redução dos níveis de colesterol no sangue; aumento da atividade imunológica e prevenção contra infecções oportunistas e sistêmicas^{16,17,18}.

Estudos sugerem que os probióticos devem ser consumidos diariamente em doses de 10^8 a 10^{10} UFC para produzir benefícios a longo prazo para a saúde em humanos¹⁶. A microencapsulação deve ser utilizada para proteger os probióticos contra condições adversas, a exemplo do pH ácido do estômago, e permitir seu acúmulo nos locais de fixação no intestino em níveis satisfatórios.

A ação das bactérias intestinais ou probióticos também se associa a interação com macrófagos derivados dos monócitos e que estão presentes na circulação, os quais estão entre as primeiras células a entrarem em contato com bactérias e vírus, resultando na modulação da secreção de citocinas pró inflamatórias necessárias para a eliminação dos vírus⁹. Por conseguinte, os probióticos *L. gasseri*, *L. delbrueckii* ssp. *Bulgaricus*, *B. bifidum* e *L. acidophilus* induzem, via associação com monócitos, a produção de IFN- α (interferon alfa), o qual codifica as citocinas inflamatórias, é responsável pelo controle da replicação celular, modifica a resposta imunológica, possui efeito antiviral, antiproliferativo e imunomodulador^{9,19}.

O probiótico *L. paracasei* DG aumenta o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-6 (interleucina 6) e IL-8 (interleucina 8) da linhagem de células de monócitos humanos¹⁷. Da mesma maneira, foi observado recentemente que a *S. thermophilus* induziu aumento significativo na expressão das citocinas antiinflamatórias IL-4 (interleucina 4), IL-5 (interleucina 5), IL-10 (interleucina 10) e diminuiu a secreção de IL-1 β (interleucina um beta) pró-inflamatória e IFN- γ (interferon gama), favorecendo o combate a uma infecção viral²⁰.

O TNF- α desempenha um papel fundamental na defesa contra infecções bacterianas. É uma citocina pró-inflamatória, que também suporta o recrutamento e ativação de células T e B para promover uma resposta imune adaptativa²⁰. Em 2020, Dargahi²¹ demonstrou que *S. thermophilus* elevou os níveis de secreção de TNF- α , semelhante ao observado no estudo de Betsou e colaboradores em 2019²² sugerindo que a *S. thermophilus* 285 induz uma defesa poderosa contra patógenos invasores e pode ser benéfico contra infecções por vírus²¹.

Como relatado por Olaimat *et al.*⁹ e Zendeboodi e colaboradores²³, os probióticos do tipo *L. casei* também podem interagir com receptores *Toll-like* (TLR - moléculas de superfície, presentes nas células de defesa do hospedeiro, responsáveis pelo reconhecimento de estruturas microbianas e geração de sinais, que levam à produção de citocinas pró inflamatórias essenciais para a ativação das respostas imunes inatas) nas células epiteliais por estimular a produção de citocinas que desempenham um papel importante na melhoria da produtividade das células epiteliais e prevenção de sua apoptose, o que aumenta sua sobrevivência e proliferação, favorecendo a integridade celular.

Análises genômicas do microbioma humano observaram uma série de gêneros e espécies que estão associados a uma composição robusta da microbiota intestinal. Um trabalho experimental em modelos animais de doença forneceu evidências de que alguns deles podem ser ferramentas úteis para mitigar a inflamação intestinal, induzir regulação imunológica ou aumentar a função de barreira intestinal. Esses micróbios incluem a *Akkermansia muciniphila*

e a *Faecalibacterium prausnitzii* junto com outras bactérias produtoras de butirato, como *Roseburia* spp. e *Eubacterium hallii*^{18,24}.

No estudo de Walton¹⁸, foi possível observar a comparação da microbiota fecal de quinze pacientes com SARS-CoV-2 com controles saudáveis. O desenho do estudo foi caracterizado pela análise da microbiota de sete pacientes sem uso de antibióticos na chegada ao hospital, os quais estavam com altos níveis de *Coprobacillus* spp. *Clostridium ramosum* e *Clostridium hathewayi*, e níveis baixos de *Alistipes* spp. e o anti-inflamatório associado a *Faecalibacterium prausnitzii*, o que foi relacionado à gravidade dos sintomas da doença.

Xiao *et al.*²⁵ e Zhou *et al.*²⁶ relatam que o COVID-19 entra nas células através dos receptores da enzima ECA2, a qual possui receptores nas células epiteliais do intestino. Walton (2020) observou que os *Coprobacillus* spp. regulam de forma positiva a ECA2 no intestino de camundongos, favorecendo a capacidade do vírus entrar nas células intestinais¹⁸.

Dessa forma, foi apontado que os probióticos podem ter efeitos supressores ou nenhum efeito quando uma resposta inflamatória já foi desencadeada²¹. Nesse cenário, os probióticos, embora inofensivos durante as inflamações derivadas da infecção, atuam como potenciadores moderados da imunidade inata, contribuindo para uma resposta imune mais eficiente e ágil no combate a potenciais agentes patogênicos, a exemplo do SARS-Cov-2²⁰. A Tabela 1 destaca as principais cepas probióticas e ação imunomoduladora.

Tabela 1: Características de cepas probióticas e sua ação sobre mecanismos imunológicos.

OBJETIVO	CEPAS	ATUAÇÃO/EFEITO	REFERÊNCIA
Modulação imunológica	<i>L. gasseri</i>	Induz, via associação com monócitos, a produção de IFN- α (interferon alfa), o qual codifica as citocinas inflamatórias, é responsável pelo controle da replicação celular, modifica a resposta imunológica, possui efeito antiviral, antiproliferativo e imunomodulador.	9,19
Modulação imunológica	<i>L. delbrueckii</i> <i>spp. Bulgaricus</i>	Induz, via associação com monócitos, a produção de IFN- α (interferon alfa), o qual codifica as citocinas inflamatórias, é responsável pelo controle da replicação celular, modifica a resposta imunológica, possui efeito antiviral, antiproliferativo e imunomodulador.	9,19
Modulação imunológica	<i>B. bifidum</i>	Induz, via associação com monócitos, a produção de IFN- α (interferon alfa), o qual codifica as citocinas inflamatórias, é responsável pelo controle da replicação celular, modifica a resposta imunológica, possui efeito antiviral, antiproliferativo e imunomodulador.	9,19

Modulação imunológica	<i>L. acidophilus</i>	Induz, via associação com monócitos, a produção de IFN- α (interferon alfa), o qual codifica as citocinas inflamatórias, é responsável pelo controle da replicação celular, modifica a resposta imunológica, possui efeito antiviral, antiproliferativo e imunomodulador.	9,19
Modulação imunológica	<i>L. paracasei DG</i>	\uparrow o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-6 (interleucina 6) e IL-8 (interleucina 8) da linhagem de células de monócitos humanos	17
Resposta imune inata	<i>L. casei</i>	\uparrow a produção de citocinas que desempenham um papel importante na melhoria da produtividade das células epiteliais e prevenção de sua apoptose, o que \uparrow sua sobrevivência e proliferação, favorecendo a integridade celular	9,23
Modulação imunológica/imunomodulação	<i>S. thermophilus</i>	Induz \uparrow expressão das citocinas antiinflamatórias IL-4 (interleucina 4), IL-5 (interleucina 5), IL-10 (interleucina 10) e \downarrow a secreção de IL-1 β (interleucina um beta) pró-inflamatória e IFN- γ (interferon gama), favorecendo o combate a uma infecção viral. \uparrow níveis de secreção de TNF- α .	20, 22
Defesa contra patógenos invasores	<i>S. thermophilus</i> 285	Efeito anti-inflamatório. Estimula a expressão de citocinas envolvidas na defesa contra bactérias, micróbios e vírus, o IFN- γ é uma citocina de imunidade adaptativa secretada por células Th1 na resposta de defesa a vírus.	21
Modulação imunológica e intestinal	<i>Akkermansia muciniphila</i>	\downarrow a inflamação intestinal, induzir \uparrow regulação imunológica ou aumentar a função de barreira intestinal.	21
Modulação imunológica e intestinal	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	\downarrow a inflamação intestinal, induzir regulação imunológica ou \uparrow a função de barreira intestinal.	21
Modulação imunológica e intestinal	<i>Roseburia</i>	\downarrow a inflamação intestinal, induzir regulação imunológica ou \uparrow a função de barreira intestinal.	21
Modulação imunológica e intestinal	<i>Eubacterium hallii</i>	\downarrow a inflamação intestinal, induzir regulação imunológica ou \uparrow a função de barreira intestinal.	21

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apoiam o uso de probióticos em pacientes com COVID-19, pois de forma direta e indireta há modulação do processo inflamatório sistêmico via sistema imunológico, o que confere maior controle de doenças crônicas não transmissíveis, melhorando o prognóstico clínico. Adicionalmente, a suplementação probiótica se mostra mais eficaz quando realizada de forma periódica e prévia à instalação da doença.

REFERÊNCIAS

1. Din AU, Mazhar M, Wasim M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, *et al.* SARS-CoV-2 Microbiome Dysbiosis Linked Disorders and Possible Probiotics Role. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:110947. Doi:10.1016/j.biopha.2020.10947
2. World Health Organization [homepage na internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [acesso em 28 mar 2022]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
3. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, Diagnostics and Drug Development. *J Hepatology.* 2021; 74:168-184. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031
4. PEREIRA M, GOUVEIA F. Modulação Intestinal: fundamentos e estratégias. 1. ed. Brasília: Editora Trato; 2019. 332 p.
5. NeuHannig C, Régis CP, Soika JH, Silva LAS, Quintanilha VAB, Bussolotto LT, *et al.* Intestinal dysbiosis: correlation with current chronic diseases and nutritional intervention. *Research, Society and Development.* 2019;8(6):e25861054. Doi:10.33448/rsd-v8i6.1054
6. Vancamelbeke M, Vermeire S. The Intestinal Barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):821-834. Doi: 10.1080/17474124.2017.1343143
7. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol.* 2020;71(3):229-234. Doi: 10.1111/lam.13334
8. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P *et al.* Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients.* 2020; 8;12(6):1718. Doi:10.3390/nu12061718
9. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, Ayyash M, Abu Ghoush M, Al-Nabulsi AA, *et al.* The Potential Application of Probiotics and Prebiotics for the Prevention and Treatment of COVID-19. *NPJ Sci Food.* 2020;4:17. Doi:10.1038/s41538-020-00078-9
10. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, *et al.* Prolonged Presence of SARS-CoV-2 Viral RNA in Faecal Samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434-435. Doi:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
11. Pascoal LB, Rodrigues PB, Genaro LM, Gomes AB dos SP, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, *et al.* Microbiota-derived Short-chain Fatty Acids do Not Interfere With SARS-CoV-2 Infection of Human Colonic Samples. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-9. Doi: 10.1080/19490976.2021.1874740
12. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric Involvement of Coronaviruses: is faecal-oral transmission of sars-cov-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):335-337. Doi:10.1016/S2468-1253(20)30048-0
13. Tian Y, Rog L, Nian W, He Y. Review article: Gastrointestinal Features in COVID-19 and the Possibility of Faecal Transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-851. Doi:10.1111/apt.15731

14. Di Renzo L, G. Merra, E. Esposito, A. De Lorenzo. Are Probiotics Effective Adjuvant Therapeutic Choice in Patients With COVID-19? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4062-4063. Doi:10.26355 /eurrev_202004_20977
15. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics Consensus Statement on the Scope and Appropriate Use of the Term Probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–14. Doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
16. Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and Prebiotics Potential for the Care of Skin, Female Urogenital Tract, and Respiratory Tract. *Folia Microbiol (Praha).* 2020; 65(2):245-264. Doi: 10.1007/s12223-019-00759-3
17. Balzaretto S, Taverniti V, Guglielmetti S, Fiore W, Minuzzo M, Ngo HN, *et al.* A Novel Rhamnose-Rich Hetero-Exopolysaccharide Isolated from *Lactobacillus Paracasei* DG Activates THP-1 Human Monocytic Cells. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(3):e02702-16. Doi: 10.1128/AEM.02702-16
18. Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms Linking the Human Gut Microbiome to Prophylactic and Treatment Strategies for Covid-19. *Br J Nutr.* 2021;126(2):219-227. Doi: 10.1017/S0007114520003980
19. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Eleftherios Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, *et al.* Autoantibodies Against Type I IFNS in Patients with Life-Threatening Covid-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. Doi:10.1126/science.abd4585
20. Dargahi N, Matsoukas J, Apostolopoulos V. *Streptococcus Thermophilus* St285 Alters Pro-Inflammatory to Anti-Inflammatory Cytokine Secretion Against Multiple Sclerosis Peptide in Mice. *Brain Sci.* 2020;10:126. Doi: 10.3390/brainsci10020126
21. Dargahi N, Johnson J, Apostolopoulos V. *Streptococcus Thermophilus* Alters the Expression of Genes Associated with Innate and Adaptive Immunity in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Plos One.* 2020;15:e0228531. Doi: 10.1371/journal.pone.0228531
22. Betsou F, Gaignaux A, Ammerlaan W, Norris PJ, Stone M. Biospecimen Science of Blood for Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) Functional Applications. *Current Pathobiology Reports.* 2019;7(2):17–27.
23. Zendeboodi F, Khorshidian N, Mortazavian AM, Cruz AG. Probiotic: conceptualization from a New Approach. *Cur. Opin. Food Sci.* 2020;32:103–123. Doi: 10.1016/j.cofs.2020.03.009
24. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. Doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
25. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e3. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
26. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7