



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

Caio da Silva Cavalcante

IMPACTO DA DISBIOSE INTESTINAL EM PACIENTES COM COVID-19

Brasília  
2023

Caio Da Silva Cavalcante

IMPACTO DA DISBIOSE INTESTINAL EM PACIENTES COM COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de Farmácia  
da Faculdade de Ciências da Saúde, da  
Universidade de Brasília, como parte dos  
requisitos necessários para a obtenção do  
Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tanise Vendruscolo Dalmolin

Brasília  
2023

CAIO DA SILVA CAVALCANTE

IMPACTO DA DISBIOSE INTESTINAL EM PACIENTES COM COVID-19

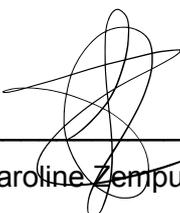
Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de Farmácia  
da Faculdade de Ciências da Saúde, da  
Universidade de Brasília, como parte dos  
requisitos necessários para a obtenção do  
Grau de Bacharel em Farmácia.

**BANCA EXAMINADORA**

*Tanise V. Dalmolin*

---

Profª Drª Tanise Vendruscolo Dalmolin - UnB



---

Drª Fabiana Caroline Zempulski Volpato - UFRGS

## RESUMO

**Introdução:** A microbiota intestinal tem um papel de grande importância no sistema imune, sendo composta por uma comunidade de micro-organismos. Quando ocorre uma disbiose no hospedeiro pode causar a proliferação de micro-organismos maléficos à saúde do hospedeiro. Uma disbiose pode afetar diretamente pacientes com COVID-19, onde uma resposta imune alterada pode agravar o quadro desses pacientes, promovendo inflamações sistêmicas devido a proliferação de micro-organismos. Diante disso, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre o impacto do desequilíbrio da microbiota intestinal em pacientes com COVID-19. **Metodologia:** Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, utilizando como base a metodologia PRISMA. Foram incluídos na pesquisa artigos originais, artigos de opinião e revisão, publicados entre os anos de 2020 a 2022 em inglês. Foram excluídos da pesquisa artigos que não se relacionavam com o tema da pesquisa e publicações em outros idiomas. A busca na base de dados recuperou 130 publicações. Após os critérios de exclusão foram considerados elegíveis para pesquisa 10 publicações. **Resultados e Discussão:** Um desequilíbrio da microbiota leva a um estado de disbiose intestinal, afetando o sistema imune do hospedeiro e sua resposta contra infecção viral. Ademais, uma disbiose intestinal pode comprometer macrófagos alveolares e impactar na resposta imune. Dentre os gêneros bacterianos associados a disbiose intestinal podemos citar *Actinomyces*, *Erysipelatoclostridium*, *Rothia*, *Streptococcus* e *Veillonella*, os quais podendo explicar as manifestações clínicas do pós-COVID-19. Há relatos de aumento de patógenos oportunistas em pacientes com COVID-19, os quais podem desencadear aumento de citocinas inflamatórias agravando a situação da doença. **Conclusão:** A microbiota intestinal tem uma diversidade microbiana muito extensa, auxiliando na resposta do sistema imune, bem como sua modulação. Uma disbiose pode promover alterações da resposta imune frente a uma infecção viral, podendo levar bactérias maléficas a atingir a circulação sistêmica e ocasionar inflamações, aumentando a gravidade da COVID-19.

**Palavras-chaves:** COVID-19. SARS-CoV-2. Disbiose.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	5
METODOLOGIA.....	7
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8
CONCLUSÃO.....	13
REFERÊNCIAS.....	14

## INTRODUÇÃO

No dia 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto do novo coronavírus SARS-CoV-2 causando a doença COVID-19 constituiu uma emergência de saúde pública de importância internacional (OPAS, 2023). No cenário atual, a COVID-19 está associada a mais de 700 milhões de casos e mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo (WHO, 2023).

Dentre os sintomas da COVID-19 estão os problemas gastrointestinais. SARS-CoV-2 pode influenciar a microbiota intestinal estimulando a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) na mucosa do intestino delgado. Essa enzima atua como um dos principais receptores para entrada do vírus em células humanas (Kaushal, 2022; Meringer; Mehandru, 2022).

Além do epitélio intestinal, os receptores ACE-2 são expressos nos tecidos renais e cardiovascular, demonstrando que a COVID-19 pode afetar vários órgãos do corpo humano (Zeppa et al., 2020). Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, a ACE-2 pode sofrer uma diminuição da expressão para auxiliar na replicação viral e promover a infecção. Tal fato pode ocasionar um acúmulo de angiotensina-2 e posteriormente uma perturbação na homeostase do sistema renina-angiotensina, impactando no aumento da permeabilidade intestinal, sendo benéfico para a entrada de patógenos oportunistas. As endotoxinas bacterianas de patógenos oportunistas podem atingir a circulação sistêmica, podendo induzir o aumento de citocinas e promover a inflamação (Lau et al., 2022).

O trato gastrointestinal juntamente com sua diversidade de população microbiana é o maior órgão imunológico do corpo, sendo a microbiota responsável por modular respostas imunes (Yeoh et al., 2021). A microbiota intestinal é composta por uma comunidade de micro-organismos, abrangendo quatro filos, a saber: Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria e Proteobacteria (Yamamoto et al., 2021). Uma comunidade complexa de micro-organismos da microbiota intestinal é capaz de fornecer indução e desenvolvimento do sistema imunológico do hospedeiro, permitindo combater patógenos oportunistas e promover uma resposta adequada (Zeppa et al., 2020). Além disso, a microbiota em homeostase produz ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), os quais impulsionam o desenvolvimento do sistema imunológico, atuando na regulação da inflamação intestinal e redução de citocinas pró-inflamatórias produzidas por macrófagos (Ferreira-Junior et al., 2022; Rueda et al., 2021).

A manutenção da resposta imune é modulada através de uma microbiota intestinal complexa, que interage com o hospedeiro garantindo o estabelecimento e a persistência da homeostase imunológica (Zeppa et al., 2020). Portanto, existe uma relação muito forte entre a microbiota intestinal e a COVID-19, sendo que a microbiota desempenha um papel fundamental na resposta imune do hospedeiro frente à infecção viral respiratória. Perturbação

na homeostase leva a um quadro de disbiose no hospedeiro, afetando uma possível resposta contra a infecção viral (Yamamoto et al.,2021).

A disbiose é caracterizada por uma alteração na microbiota intestinal que se encontra em homeostase, podendo causar a proliferação de micro-organismos maléficos à saúde do hospedeiro. Bactérias nocivas podem aumentar a produção de determinadas endotoxinas na corrente sanguínea e provocar uma resposta severa do sistema imune, provocando o aumento de inflamação decorrente da liberação de citocinas pró-inflamatórias (Rueda et al., 2021).

Dieta, fatores ambientais e genéticos desempenham um papel importante na formação da microbiota intestinal, que pode influenciar na imunidade. A diversidade da microbiota intestinal diminui em pacientes idosos e a COVID-19 tem sido principalmente fatal nesse grupo de pacientes. Isso aponta para o papel que a microbiota intestinal pode desempenhar nesta doença (Dhar et al., 2020).

Há uma complexa comunicação entre a microbiota intestinal e pulmonar, conhecida como eixo intestino-pulmão. Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, a microbiota pulmonar é afetada, podendo haver uma depleção dos macrófagos alveolares, contribuindo para complicações e agravamentos da COVID-19. O eixo intestino-pulmão funciona como um tubo, no qual endotoxinas e metabólitos produzidos por micro-organismos utilizam a corrente sanguínea para chegar até o pulmão, ocasionando inflamação. Supõe-se que o eixo intestino-pulmão seja bidirecional. Dados evidenciam que durante a COVID-19 o eixo intestino-pulmão tem influência para progressão de citocinas inflamatórias em abundância ocasionando uma tempestade de citocinas denominada "*Cytokine Storm*", ou seja, uma resposta imunológica excessiva que pode causar dano ao organismo (Zeppa et al., 2020; Rueda et al., 2021; Vignesh et al., 2021).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar como o desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose) pode influenciar em pacientes com COVID-19.

## METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura baseada no modelo PRISMA. Para realização da pesquisa foi consultada a base de dados PubMed, utilizando os descritores “SARS-COV-2”, “COVID-19”, “Dysbiosis”. “Gastrointestinal/Microbiome”, obtendo como estratégia de busca a combinação dos unitermos ((SARS-COV-2) OR (COVID-19)) AND ((Dysbiosis) AND (Gastrointestinal/Microbiome\*)).

Foram incluídos na pesquisa artigos originais, artigos de opinião e revisão, publicados entre os anos de 2020 a 2022 no idioma inglês. Foram excluídos da pesquisa artigos que não se relacionavam com o tema da pesquisa e publicações em outros idiomas.

A busca na base de dados recuperou 130 publicações. Com a leitura dos títulos e resumos foram pré-selecionados 59 artigos para leitura. Após os critérios de exclusão, foram considerados elegíveis para pesquisa 12 publicações, das quais 2 foram excluídas por não relacionar o impacto da disbiose na COVID-19. A figura 1 sumariza a seleção das publicações conforme o método PRISMA.

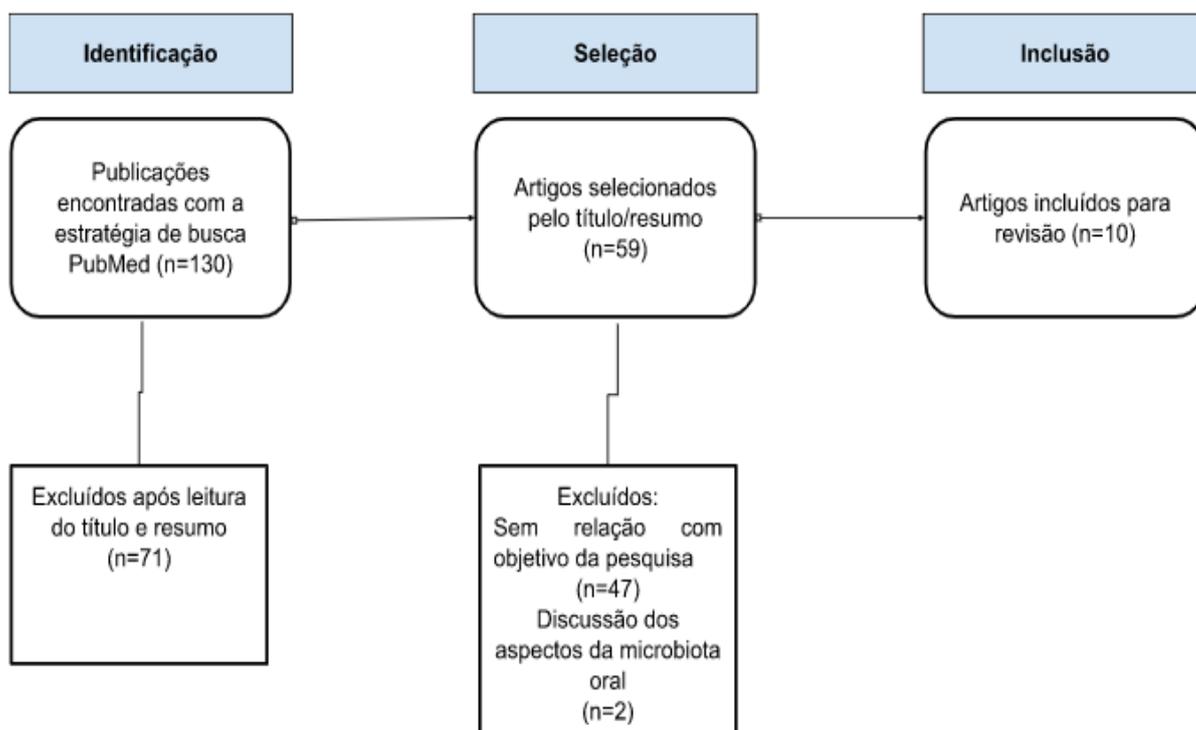


Figura 1. Fluxograma da seleção e inclusão dos artigos na pesquisa baseado no método PRISMA.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra deste estudo foi composta por 10 publicações, das quais 4 eram artigos originais, 5 artigos de revisão e 1 artigo de opinião publicados entre os anos de 2020 a 2022. Os artigos originais são provenientes da China, EUA e Brasil. A caracterização das publicações utilizadas para realização deste estudo e os principais resultados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Características das publicações utilizadas para o estudo.

Revista	Período	Tipo de artigo	País de origem	Principais conclusões	Referência
Gut microbiota	2021	Artigo Original	China	Diversidade do ambiente intestinal tem impacto na resposta imune do hospedeiro. Disbiose no hospedeiro pode elevar o número de citocinas inflamatórias e acentuar a gravidade da COVID-19.	Yeoh et al., 2021
Plos One	2021	Artigo de revisão	-	Pacientes com COVID-19 hospitalizados têm alteração na microbiota e um aumento de patógenos oportunistas. A relação entre patógenos oportunistas e disbiose é um fator predisponente para condições pró inflamatórias.	Yamamoto et al., 2021
Frontiers in cellular and infection Microbiology	2020	Artigo de revisão	-	Ambiente intestinal influencia diretamente no sistema imune do hospedeiro e está	Zeppa et al., 2020

				altamente relacionada com citocinas pró inflamatórias. Disbiose pode provocar o aumento de lipopolissacarídeos (LPS) oriundos de bactérias Gram-negativas, o qual desencadeia processos relacionados à inflamação.	
Clinical Infectious Diseases	2020	Artigo Original	China	Aumento de determinados patógenos oportunistas como <i>Streptococcus</i> e <i>Rothia</i> em pacientes com COVID-19. Alteração na diversidade microbiana em pacientes com COVID-19.	Silan et al., 2020
Nature	2022	Artigo Original	EUA	Pacientes hospitalizados com COVID-19 possuem comunidade de micro-organismos intestinais sob estresse, demonstrando um estado de disbiose.	Koo; Morrow, 2022
Journal of Environmental Research and Public Health	2021	Artigo de revisão	-	Bactérias produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) que tem uma grande importância na regulação da inflamação, funções protetoras e modulação do sistema imune.	Rueda et al., 2021
Journal of Environmental Research and Public Health	2022	Artigo Original	Brasil	Microbiota tem uma grande importância em processos fisiológicos do hospedeiro, auxiliando em respostas imunes. Possível relação entre	Ferreira Junior et al., 2022

				microbiota e pacientes pós-COVID-19.	
Frontiers in cellular and infection microbiology	2021	Artigo de opinião	-	Equilíbrio bidirecional entre intestino e sistema imune, onde uma alteração neste sistema provoca o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias na COVID-19.	Vignesh et al., 2021
Current Microbiology	2022	Artigo de Revisão	-	Microbiota influência no SARS-CoV-2, sendo necessário um equilíbrio da microbiota para auxiliar no sistema imune.	Kaushal et al., 2022
Gastroenterology	2021	Artigo de revisão	-	Durante uma infecção por SARS-CoV-2 ocorre a interação com enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) que pode promover alterações intestinais.	Lau et al., 2022

Após análise de amostras fecais de pacientes hospitalizados com COVID-19, demonstrou que esses pacientes apresentavam a composição da microbiota intestinal alterada. Durante uma infecção por SARS-CoV-2 a resposta imune produz citocinas inflamatórias, em alguns casos pode ocorrer uma resposta agressiva conhecida como 'cytokine storm'. A perturbação no equilíbrio da microbiota pode levantar uma hipótese de exacerbação da COVID-19, em razão da desregulação no sistema imune (Yeoh et al., 2021).

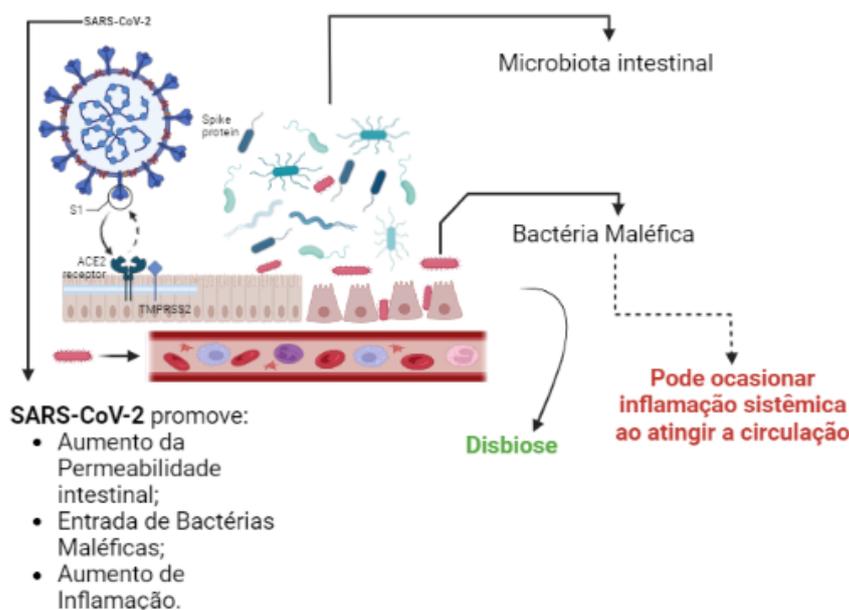
Utilizando o índice de Shannon para averiguar a diversidade microbiana em pacientes com COVID-19, é confirmado que a diversidade microbiana é reduzida em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Verificou-se aumento dos gêneros bacterianos *Streptococcus*, *Escherichia* e *Shigella* em pacientes com COVID-19 (Zeppa et al., 2020).

Estudo realizado por Silan e colaboradores dividiu os pacientes em dois grupos: (1) grupo COVID-19 e (2) grupo controle saudável. Pacientes do primeiro grupo apresentaram na sua microbiota patógenos oportunistas (OP) como *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erysipelatoclostridium* e *Actinomyces*, enquanto o segundo grupo apresentou bactérias benéficas para microbiota como *Romboustia*, *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter* e *Eubacterium hallii*. Isso demonstra a diferença da microbiota do paciente saudável e do paciente com COVID-19 (Silan et al., 2020).

Além da alteração da microbiota, pacientes com COVID-19 têm um aumento de patógenos oportunistas no intestino. Esses patógenos podem se desenvolver quando o sistema imune está comprometido ou em disbiose. Dentre os patógenos oportunistas podemos citar *Clostridium hatheway*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordi*, *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* (Yamamoto et al, 2021).

O trato gastrointestinal é capaz de abrigar uma quantidade muito grande de microorganismos. Em pacientes com COVID-19 foi observado que a diversidade microbiana benéfica diminuiu, impactando diretamente na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), os quais são cruciais na homeostase intestinal e na regulação do sistema imunológico. Essas evidências denotam que a disbiose intestinal com aumento de microbiota maléfica (patógenos oportunistas) está profundamente relacionada com a gravidade na COVID-19 (Lau et al., 2022).

Com uma possível diminuição de bactérias benéficas no intestino, como as produtoras de AGCCs, o SARS-CoV-2 é capaz de invadir os enterócitos intestinais utilizando o receptor ACE-2, provocando alterações na microbiota intestinal, e facilitando a passagem de bactérias para circulação sanguínea, acarretando inflamação, a qual pode envolver vários órgãos (Lau et al., 2022), conforme Figura 2.



Created in BioRender.com bio

Figura 2. Entrada de bactérias maléficas na circulação sistêmica.

Os metabólitos microbianos como AGCCs, ácido acético e ácido butírico atuam reduzindo a proliferação de patógenos oportunistas, mantendo a produção de mucina e pH ácido no ambiente intestinal. É relatado que AGCCs pode atuar em inibidores de histonas, auxiliando na diminuição da inflamação e aumentando a atividade de glóbulos brancos (Vignesh et al., 2021).

Comunidades de micro-organismos no ambiente intestinal em pacientes com COVID-19 estão sob estresse no decorrer da doença, indicando um estado de disbiose. Através de análise metagenômica, observou-se que existem variações de cepas microbianas, onde uma cepa dominante é substituída por outra, indicando um estado de disbiose (Koo; Morrow, 2022).

Evidências atuais demonstram que a disbiose intestinal pode se prolongar mesmo após o teste SARS-CoV-2 ser negativo. Um estudo foi capaz de detectar alguns gêneros bacterianos (*Actinomyces*, *Erysipelatoclostridium*, *Rothia*, *Streptococcus* e *Veillonella*) associados a disbiose intestinal, além da redução de bactérias benéficas, podendo explicar as manifestações clínicas do pós-COVID-19 (Ferreira-Junior et al. 2022).

Cabe ressaltar que este estudo apresentou como limitação o baixo número de publicações a respeito do assunto, uma vez que a doença COVID-19 é recente, sendo necessário mais estudos sobre a temática.

## **CONCLUSÃO**

A microbiota intestinal tem uma diversidade microbiana muito extensa, auxiliando na resposta do sistema imune, bem como sua modulação. Algumas bactérias benéficas que compõem a diversidade microbiana podem auxiliar com metabólitos que são essenciais na diminuição de inflamações e auxiliam na resposta imune.

Devido a importância de uma homeostase microbiana para o fortalecimento do sistema imune, uma perturbação nesse sistema pode promover alterações da resposta imune frente a uma infecção viral, como é o caso do SARS-CoV-2. O desequilíbrio da microbiota pode levar bactérias maléficas a atingir a circulação sistêmica e ocasionar inflamações aumentando a gravidade da COVID-19 devido ao aumento na produção de citocinas inflamatórias.

## REFERÊNCIAS

DHAR D, MOHANTY A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. **Virus Res.** 2020; 285:198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.

FERREIRA-JUNIOR AS, BORGONOVİ TF, DE SALIS LVV et al. Detection of Intestinal Dysbiosis in Post-COVID-19 Patients One to Eight Months after Acute Disease Resolution. **Int J Environ Res Public Health.** 2022; 19 (16):10189. doi: 10.3390/ijerph191610189.

KAUSHAL A, NOOR R. Association of Gut Microbiota with Inflammatory Bowel Disease and COVID-19 Severity: A Possible Outcome of the Altered Immune Response. **Curr Microbiol.** 2022; 79 (6):184. doi: 10.1007/s00284-022-02877-7.

KOO H, MORROW CD. Early indicators of microbial strain dysbiosis in the human gastrointestinal microbial community of certain healthy humans and hospitalized COVID-19 patients. **Sci Rep.** 2022; 12: 6562. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10472-w>.

LAU HC, NG SC, YU J. Targeting the Gut Microbiota in Coronavirus Disease 2019: Hype or Hope? **Gastroenterology.** 2022; 162 (1): 9-16. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.009.

MERINGER H, MEHANDRU S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** 2022; 19: 345–346. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00611-z>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Histórico da pandemia de COVID-19 (2023). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>.

RUEDA RL, CEDILLO JL, HONE AJ. Nicotinic Acetylcholine Receptor Involvement in Inflammatory Bowel Disease and Interactions with Gut Microbiota. **Int J Environ Res Public Health.** 2021; 18 (3):1189. doi: 10.3390/ijerph18031189.

SILAN G, YANFEI C, ZHENGJIE W et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. **Clin. Infect. Dis.** 2020; 71 (10): 2669–2678. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>.

VIGNESH R, SWATHIRAJAN CR, TUN ZH et al. Could Perturbation of Gut Microbiota Possibly Exacerbate the Severity of COVID-19 *via* Cytokine Storm? **Front. Immunol.** 2021; 11: 607734. doi: 10.3389/fimmu.2020.607734.

YAMAMOTO S, SAITO M, TAMURA A et al. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. **PLoS ONE.** 2021; 16 (6): e0253293. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253293>

YEOH YK, ZUO T, LUI GC et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. **Gut.** 2021; 70: 698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Data de acesso: 11 de fevereiro de 2023. Disponível em: <https://covid19.who.int/>

ZEPPA DS, AGOSTINI D, PICCOLI G et al. Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? **Front Cell Infect Microbiol.** 2020; 10: 1-10. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551>.