

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA-FCE
FACULDADE DE FARMÁCIA**

**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DURANTE A INFECÇÃO PELA COVID-19:
MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL**

JULIANA DA COSTA RODRIGUES

**Brasília/DF
2022**

JULIANA DA COSTA RODRIGUES

**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DURANTE A INFECÇÃO PELA COVID-19:
MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Dr^a. Carine Royer

Co-orientadora: Dr^a. Thaís Alves da Costa Lamounier

**Brasília/DF
2022**

RODRIGUES, Juliana Costa.

Sintomas gastrointestinais durante a infecção pela COVID-19: modulação da microbiota intestinal / Juliana da Costa Rodrigues: Brasília: UnB. 2022.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade de Brasília, 2022.

Orientadora: Profa. Dra. Carine Royer.

Co-orientadora: Profa. Dra. Thaís Alves da Costa Lamounier.

TERMO DE APROVAÇÃO

JULIANA DA COSTA RODRIGUES

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DURANTE A INFECÇÃO PELA COVID-19: MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

Trabalho de Conclusão de Curso defendido sob a avaliação da Comissão

Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Carine Royer (Orientadora)

Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília

Tulio Nakazato da Cunha

Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília

Henrique Rodrigues de Oliveira

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

Data da aprovação: ___ / ___ / ___

DEDICATÓRIA

Aos meus avós, que através de seus aconchegos, amores e cuidados, me deram a motivação, força e disciplina diária na qual eu precisava em todos os momentos da minha graduação.

A minha grande amiga Liliane, também formanda em farmácia pela Universidade de Brasília- FCE, é um presente que a UnB me deu. Onde choramos, sorrimos e juntas agradecemos por este momento. Pela sua paciência comigo durante os perrengues da graduação, com um amigo ao lado, de certa forma, fica mais leve superar as adversidades.

A todos os amigos que passaram na minha vida na UnB, que a cada esforço, conversas e momentos foram infinitamente importantes nessa trajetória, a eles desejo muito sucesso!

E a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para essa jornada linda, cheia de infinitos sentimentos, mas o mais importante: gratidão!

Avante!

AGRADECIMENTOS

A Deus, que tornou esse sonho possível.

A meus pais, avós e amigos que durante essa trajetória sempre me apoiaram e me deram forças nos momentos mais difíceis, tornando a caminhada mais leve e esperançosa.

A minha orientadora Prof^a, Dra. Carine Royer, por ter me acolhido, pela sua contribuição no meu trabalho e pelo apoio diário. Pelas motivações, incentivos e por me ajudar na minha formação acadêmica, minha eterna gratidão.

A banca de avaliadores por terem aceitado meu convite.

A toda comunidade de docentes da Faculdade de Ceilândia, que prontamente me ajudaram a concluir a graduação. Pelos mais diversos aprendizados, apoios, incentivos e que a cada dificuldade me ensinaram a ser mais resiliente. Pela forma que me mostraram a importância do farmacêutico na área da saúde e a relevância de defender a profissão.

PREFÁCIO

O farmacêutico faz misturas agradáveis, compõe unguentos úteis à saúde, e seu trabalho não terminará, até que a paz divina se estenda sobre a face da terra.
(Eclesiástico, 38).

Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina. O saber se aprende com mestres e livros. A sabedoria, com o corriqueiro, com a vida e com os humildes. O que importa na vida não é o ponto de partida, mas a caminhada. Caminhando e semeando, sempre se terá o que colher.
(Cora Coralina).

Rodrigues, Juliana Costa. Sintomas gastrointestinais durante a infecção pela COVID-19: modulação da microbiota intestinal. Brasília, Distrito Federal: Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Trabalho de Conclusão de Curso, 2022.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa de literatura que tratará sobre os sintomas gastrointestinais durante a infecção pela COVID-19, analisando como essa relação COVID-19 e microbiota intestinal podem vir causar a disbiose da microbiota gastrointestinal e, conseqüentemente, aumentar a gravidade dos casos de COVID-19. Também será estudado se indivíduos com uma microbiota intestinal saudável apresentam um melhor prognóstico da COVID-19. As pesquisas foram realizadas utilizando as bases de dados científicas, Lilacs (Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Science Direct e PubMed. **Métodos:** Para a pesquisa, foram analisados artigos disponíveis de forma completa e que tratavam do tema. Foram incluídos artigos em inglês, espanhol e português, dos anos de 2019 a 2022, utilizou-se a plataforma Rayyan, para a seleção dos artigos e extração dos dados. **Resultados:** Foram encontrados vírus dos SARS-CoV-2 nas fezes de pacientes mesmo após a alta hospitalar, indicando uma possível transmissão fecal-oral, sintomas intestinais estão relacionados a piores prognósticos e abundância de bactérias patogênicas. O aumento de citocinas inflamatórias durante a infecção, presenciou que pessoas com comorbidades apresentam maiores exacerbações da doença e de mediadores inflamatórios. Intervenções terapêuticas associadas ao uso de probióticos mostraram suas contribuições relacionadas a infecção pela COVID-19. **Conclusão:** A modulação da microbiota intestinal durante a COVID-19, pode prolongar a doença e seus sintomas, principalmente em indivíduos com comorbidades, mas intervenções terapêuticas mostraram ser eficazes em alguns estudos com pacientes hospitalizados e infectados pela COVID-19.

Palavras-chaves: Microbiota intestinal, COVID-19, sintomas gastrointestinais, disbiose.

ABSTRACT

Objective: To carry out an integrative literature review that will address gastrointestinal symptoms during COVID-19 infection, analysing how this relationship between COVID-19 and intestinal microbiota can cause dysbiosis of the gastrointestinal microbiota and, consequently, increase the severity of cases of COVID-19. It will also be studied whether individuals with a healthy gut microbiota have a better prognosis for COVID-19. The searches were carried out using the scientific databases Lilacs (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences), Science Direct and PubMed. **Methods:** For the research, articles available in full and dealing with the topic were analysed. Articles in English, Spanish and Portuguese were included, from the years 2019 to 2022, using the Rayyan platform for the selection of articles and data extraction. **Results:** SARS-CoV-2 virus was found in the faeces of patients even after hospital discharge, indicating a possible faecal-oral transmission, intestinal symptoms are related to worse prognosis and abundance of pathogenic bacteria. The increase in inflammatory cytokines during infection has shown that people with comorbidities have greater exacerbations of the disease and inflammatory mediators. Therapeutic interventions associated with the use of probiotics have shown their contributions related to COVID-19 infection. **Conclusion:** Modulation of the gut microbiota during COVID-19 can prolong the disease and its symptoms, especially in individuals with comorbidities, but therapeutic interventions have been shown to be effective in some studies with hospitalized patients infected with COVID-19.

Keywords: Gut microbiota, COVID-19, gastrointestinal symptoms, dysbiosi

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: O mecanismo de infecção celular pela COVID-19	16
Figura 2: Representação esquemática da replicação e morfogênese dos coronavírus.....	19
Figura 3: A disbiose pulmonar e intestinal na COVID-19	21
Figura 4: A conversa cruzada entre o intestino e o pulmão	26
Figura 5: Vias e sintomas da infecção gastrointestinal.....	27
Figura 6: Fluxograma de inclusão de estudos.....	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Identificação do estudo, autores, ano, bases de dados e periódicos, objetivos do estudo, métodos, população estudada e resultados.....	33
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGCC – ácidos graxos de cadeias curtas

ALT – enzimas alanina aminotransferase

AST – transaminases aspartato aminotransferase

COVID-19 – doença do coronavírus

DCs – células dendríticas

DPP4 – dipeptidil peptidase 4

DII – doenças inflamatórias intestinais

ECA 2 – enzima conversora de angiotensina 2

ER – retículo endoplasmático rugoso

ERGIC – compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi

ER-GOLGI – retículo endoplasmático de Golgi

ExoN – exonuclease

Hel – helicase

kb- kilobase

MERS-CoV - coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio

(+)mRNAs – RNA mensageiro

nM – nanômetro

NSPs – proteínas não estruturais

OMS – organização mundial da saúde

ORFs - fase de leitura aberta

pp1a / pp1ab - poliproteínas

Plpro – protease semelhante a papaína

RdRp – RNA polimerase dependente de RNA

RNA – ácido ribonucleico

(-)RNA – RNA de sentido negativo

(+)RNA – RNA de sentido positivo

SARS-CoV-2 – coronavírus 2 da síndrome aguda respiratória

ssRNA - RNA de fita simples de sentido negativo

TGI – trato gastrointestinal

TMPRSS2 – protease transmembranar 2 humana

TREGS – células T regulatórias naturais

UTI – unidade de terapia intensiva

3CLpro – protease semelhante a 3C

Sumário

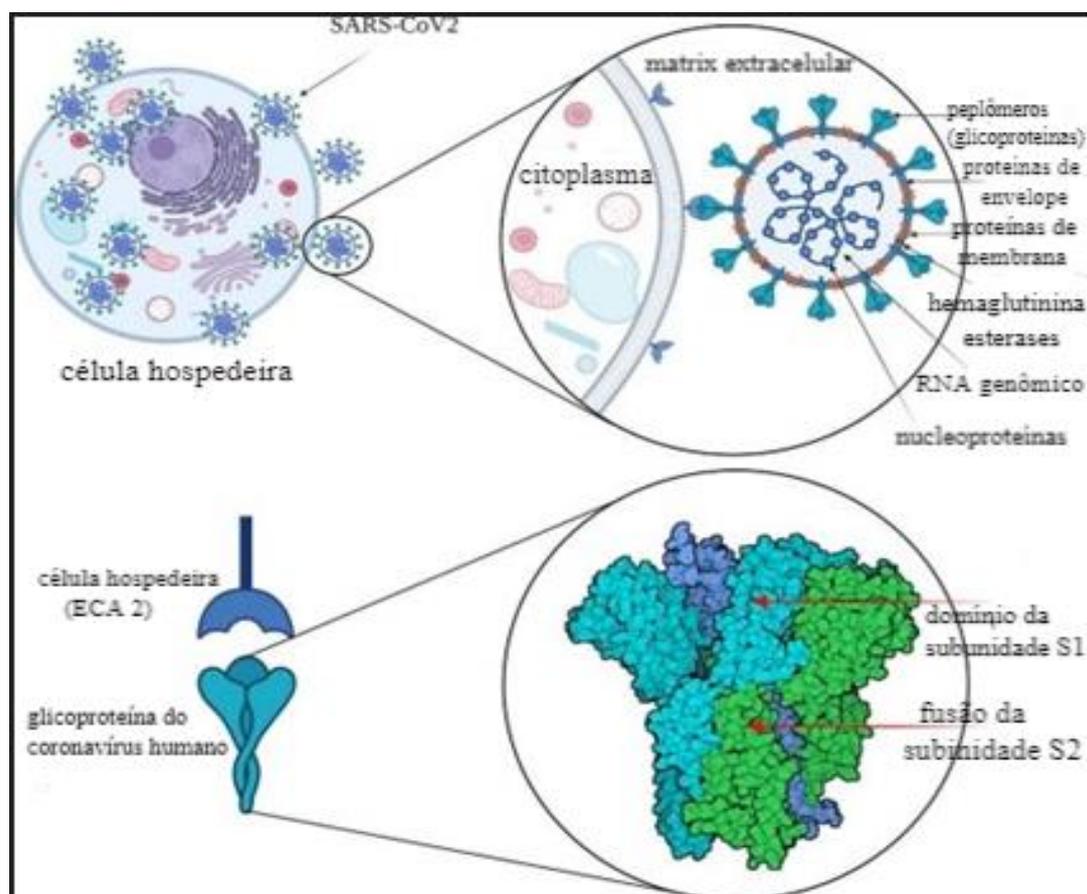
1	INTRODUÇÃO	15
1.1	COVID-19.....	17
1.2	Microbiota Intestinal	20
1.3	COVID-19 e a Microbiota Intestinal	22
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVOS	28
3.1	Objetivos Gerais	28
3.2	Objetivos Específicos.....	28
4	METODOLOGIA	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
7	CONCLUSÃO	51
8	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	52

1 INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 ou COVID-19 é uma nova crise de saúde pública que ameaça a humanidade. Embora tenha se originado na província de Hubei, na China, no final de 2019, se espalhou para muitos países do mundo (WANG et al., 2020). A superfície do SARS-CoV-2, parece ter uma camada semelhante a uma coroa, formada por glicoproteínas de projeção pontiaguda, que são definidas como peplômeros; as partículas virais variam em tamanho de 80 a 160 nM e incluem um genoma de 27 a 32 kb de polaridade positiva (CASCELLA et al., 2020; SAHIN, 2020). Os mecanismos de patogenicidade e virulência do SARS-CoV-2 estão ligados à camada externa de glicoproteínas, que são capazes de bloquear a resposta imune inata do hospedeiro (LEI et al., 2018; CASCELLA et al., 2020). Essas glicoproteínas pontiagudas consistem em duas subunidades funcionais, a saber, S1 e S2. A subunidade S1 é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira e estabilização viral, enquanto a subunidade S2 ajuda na fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira (figura 1) (WALLS et al., 2020).

Embora o SARS-CoV-2 cause principalmente infecção pulmonar através da ligação aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2, do inglês *angiotensin converter protein 2* – ECA2) presentes nas células epiteliais alveolares, foi relatado que no início da pandemia, o RNA do SARS-CoV-2 foi encontrado nas fezes de pacientes infectados (WANG et al., 2020). No entanto, é importante compreender a relação entre os sintomas gastrointestinais e a modulação da microbiota intestinal em pessoas com COVID-19.

Figura 1- O mecanismo de infecção celular pela COVID-19.



Adaptada de Vodnar, et al. (2020)

A figura mostra o mecanismo de infecção celular por coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 é cercado por glicoproteínas pontiagudas, também definidas como peplômeros. As glicoproteínas consistem em duas subunidades funcionais, S1 e S2. A subunidade S1 é responsável pela ligação do receptor da célula hospedeira e estabilização viral, enquanto a subunidade S2 facilita a fusão das membranas viral e celular. Depois de invadir o corpo humano, o SARS-CoV-2 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), que é encontrada nas superfícies externas de vários tipos de células. (VODNAR, et al., 2020).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 COVID-19

Em dezembro de 2019, casos de pneumonia com etiologia desconhecida foram relatados na cidade de Wuhan, na China, causando febre e desconforto respiratório agudo. O agente causador da COVID-19, o SARS-CoV-2, é um vírus da família dos coronavírus, cuja doença foi posteriormente referida como doença de coronavírus 2019 (COVID-19) (LAI et al., 2020). O SARS-CoV-2 pertence à ordem “*Nidovirales*”; família de “*Coronaviridae*” e subfamília “*Orthocoronavirinae*” (BANERJEE et al., 2019). Os coronavírus são vírus geralmente zoonóticos, mas afetam regularmente os humanos (SCHOEMAN et al., 2019). A COVID-19 se espalhou rapidamente como uma epidemia na China, seguida pela transmissão mundial da infecção e, portanto, foi declarada pandemia e crise global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020 (Organização Mundial da Saúde, 2020, 11 de março). Em 23 de maio de 2021, a OMS relatou milhares de casos confirmados de COVID-19 e de mortes em todo o mundo, tornando esta uma das piores pandemias do século XXI. A alta taxa de transmissão viral de humano para humano, portadores assintomáticos e a ausência de intervenção terapêutica levaram à pandemia global (VIANA et al., 2020).

Estruturalmente, os genomas de RNA de fita simples (ssRNA) tanto do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) quanto do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) codificam duas grandes poliproteínas, pp1a e pp1ab, que são clivadas proteoliticamente em 16 proteínas não estruturais (nsps), incluindo protease semelhante a papaína (PLpro), protease semelhante a 3C (3CLpro), RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), helicase (Hel) e exonuclease (ExoN) (WIT et al., 2016).

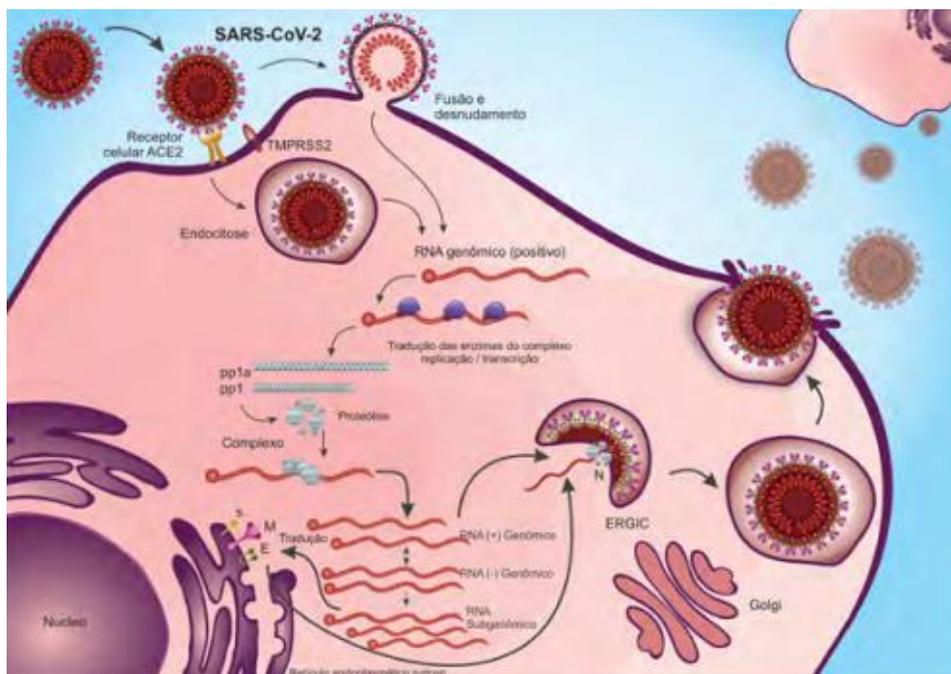
Um conjunto adicional de 9-12 ORFs são codificados através da transcrição de um conjunto aninhado de RNAs subgenômicos. O SARS-CoV e o MERS-CoV formam partículas esféricas que consistem em quatro proteínas estruturais. (WIT et al., 2016). A proteína Spike (S) forma uma camada de glicoproteínas que se sobressaem do envelope. Duas glicoproteínas transmembranares adicionais são incorporadas no vírion: envelope (E) e membrana (M). Após a entrada do vírus na célula hospedeira, o RNA viral não é revestido no citoplasma. ORF1a e ORF1ab são traduzidos para

produzirem as pp1a e pp1ab, que são clivadas pelas proteases e codificadas pela ORF1a para produzir 16 proteínas não estruturais (NSPs) formando o complexo RNA replicase-transcriptase (WIT et al., 2016).

Este complexo localiza-se em membranas intracelulares modificadas que são derivadas do retículo endoplasmático rugoso (ER) na região perinuclear, e conduz a produção de RNAs de sentido negativo (WIT et al., 2016). (-)RNAs por meio de replicação e transcrição. Durante a replicação, são produzidas cópias completas de (-)RNA de comprimento total do genoma são produzidas e usadas como moldes para genomas e utilizadas como modelos para genomas de (+)RNA completos. Durante a transcrição, um subconjunto de 7 a 9 RNAs subgenômicos, incluindo os que codificam todas as proteínas estruturais, é produzido por meio de transcrição descontínua. Neste processo, os (-)RNAs subgenômicos são sintetizados através da combinação comprimentos variáveis da extremidade 3' do genoma com a sequência líder 5' necessária para a tradução (WIT et al., 2016).

Esses (-)RNAs subgenômicos são então transcritos em (+)mRNAs subgenômicos. Embora os diferentes mRNAs subgenômicos possam conter várias ORFs, apenas a primeira ORF (a que está mais próxima da extremidade 5') é traduzida. As proteínas estruturais resultantes são montadas no nucleocapsídeo e no envelope viral no compartimento intermediário ER-Golgi (ERGIC), seguido pela liberação do virion nascente da célula infectada, demonstrada na figura 2: (WIT et al., 2016).

Figura 2- Representação esquemática da replicação e morfogênese dos coronavírus.



Adaptada de Borges et al. (2020)

A glicoproteína Spike do envelope se liga ao seu receptor celular, enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para SARS-CoV-2 e dipeptidil peptidase 4 (DPP4) para MERS-CoV (RAJ et al., 2013). Após a fusão na membrana, seja diretamente com a membrana da célula hospedeira ou com a membrana do endossoma, o genoma do RNA viral é liberado no citoplasma, e o RNA é desprotegido para permitir a tradução das duas poliproteínas, a transcrição dos RNAs subgenômicos e a replicação do vírus. As glicoproteínas de envelope recém-formadas são inseridas nas membranas do RER ou Golgi; RNA genômico e proteínas do nucleocapsídeo se combinam para formar nucleocapsídeos, e as partículas virais brotam no compartimento intermediário ER-Golgi (ERGIC). Vesículas contendo virions posteriormente se fundem com a membrana plasmática para liberar o vírus (MASTERS et al., 2013).

A microbiota intestinal e a homeostase imunológica parecem ter uma relação de vai e vem, sendo também um campo de grande interesse e intensa investigação na área de doenças infecciosas. Além disso, os sinais derivados da microbiota intestinal são conhecidos por sintonizar as células imunes para respostas pró e anti-inflamatórias, afetando assim a suscetibilidade a várias doenças (NEGI et al., 2019).

1.2 Microbiota Intestinal

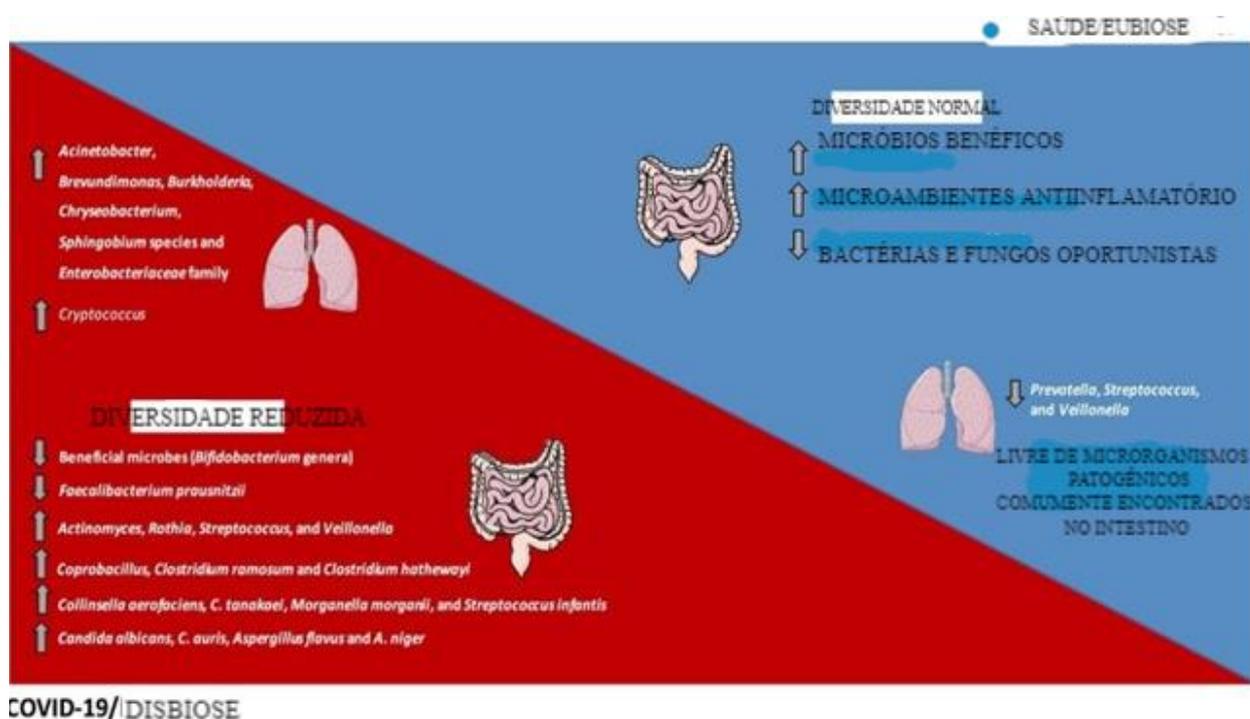
A barreira da mucosa intestinal é uma das principais defesas do organismo, composta por componentes físicos, químicos, microbianos e imunológicos, protegendo o corpo contra invasões bacterianas, passagem de antígenos estranhos e na perda de água e nutrientes (BISCHOFF et al., 2014). Além de regular a homeostase intestinal, a barreira intestinal pode ser modulada positivamente, um exemplo é com a administração de prebióticos ou probióticos como os *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Escherichia coli*, que não só melhoram a eficiência da barreira intestinal, mas também previnem a invasão de patógenos intestinais (UKENA et al., 2007).

As interações do hospedeiro com a microbiota são complexas, numerosas e bidirecionais. A microbiota intestinal regula significativamente o desenvolvimento e a função do sistema imunológico inato e adaptativo (DAS, 2019; NEGI, 2019). Os comensais intestinais, que são microrganismos habituais do intestino, são na verdade, moduladores dos efeitos de bactérias nocivas e auxiliam nas funções exercidas pela microbiota no intestino secretam peptídeos antimicrobianos, competem pelos nutrientes e pelo habitat, auxiliando assim no estado de homeostase intestinal (SAAD, 2006; MOENS, 2012; VELDHON, 2012). A homeostase da resposta imune do intestino é controlada por microrganismos e orquestrada pelo ajuste fino do equilíbrio regulatório das respostas pró-inflamatórias, como atividades de linfócitos Th17 versus respostas reguladoras como linfócitos T reguladores – Treg (MAZMANIAN, 2010; ROUND, 2010).

A microbiota intestinal humana consiste em microrganismos residentes como as bactérias, archae, vírus e fungos (GIL et al., 2006). Principalmente em indivíduos saudáveis, as bactérias intestinais são classificadas em quatro filos: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Bacteroidetes* (VILLANUEVA-MILLÁN et al., 2015). O cólon abriga uma densidade extremamente alta de bactérias das famílias *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* (HALL et al., 2017). Enquanto outros microrganismos obtêm um habitat e nutrição do hospedeiro, essas bactérias, por sua vez, ajudam o hospedeiro regulando várias funções fisiológicas, incluindo a digestão da dieta e conferindo

imunidade protetora contra patógenos. Alterações da microbiota intestinal, às vezes chamadas coletivamente de “disbiose intestinal”, mostraram estar associadas a várias doenças e distúrbios como doenças inflamatórias intestinais, diabetes tipo 2, depressão e doenças cardiovasculares (TANG et al., 2017; ZALAR et al., 2018; KHAN et al., 2019; GURUNG et al., 2020). A frequência e a diversidade da microbiota intestinal e pulmonar estão alteradas em pacientes com COVID-19, com predominância dos principais microrganismos de bactérias e fungos. Em contraste, um ambiente homeostático predomina em condições saudáveis. Assim demonstra a figura 3: (Oliveira et al., 2021).

Figura 3: A disbiose intestinal e pulmonar no COVID-19.



Adaptada de Oliveira et al. (2021)

A microbiota intestinal secreta metabólitos e sinais imunomoduladores que compreendem os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como o butirato, o acetato, o propionato e ácidos biliares secundários secretados por comensais como *Bacteroides*, *Lactobacilos* e *Bifidobactérias* que se ligam a seus receptores em células inatas, como células dendríticas (DCs) e macrófagos, modulando assim seu metabolismo e funções (JIA, 2018; GARRETT, 2018; ROOKS, 2018).

A abundância de bactérias produtoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* e *Eubacterium rectale*, diminuiu

significativamente em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos saudáveis (TANG et al., 2020). As inúmeras quantidades dos patógenos oportunistas comuns como *Enterobacteriaceae* e *Enterococcus* aumentou significativamente em pacientes infectados pela COVID-19 em comparação com pessoas saudáveis (TANG et al., 2020). No nível de gênero, os gêneros *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* e *Actinomyces* (todos os patógenos oportunistas) mostraram-se enriquecidos nas fezes de pacientes com COVID-19, enquanto os gêneros *Romboutsia*, *Faecalibacterium* e *Fusicatenibacter* foram predominantes nas fezes de controles saudáveis (GU et al., 2020).

1.3 COVID-19 e a Microbiota Intestinal

Vários vírus, como o coronavírus, rotavírus e norovírus são capazes de infectar os enterócitos do TGI. A infecção prejudica o processo de absorção causando um desequilíbrio na função intestinal ou ativação do sistema nervoso entérico, levando a sintomas e manifestações clínicas importantes da COVID-19. (LEUNG et al., 2003; ETTAYEBI et al., 2016; CRAWFORD et al., 2017; LAMERS et al., 2020). Em relação ao SARS-CoV-2, o TGI também é alvo de infecção e o vírus pode ser detectado no esôfago, estômago, duodeno e reto, além de amostras fecais de pacientes com COVID-19 (CHEUNG et al., 2020; LIN et al., 2020; JIN et al., 2020). Os principais sintomas gastrointestinais comumente observados durante a COVID-19 são: falta de apetite, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal (GUAN et al., 2020; PAN et al., 2020). Estudos mostraram que o SARS-Cov-2 pode, de fato, infectar o TGI e há uma alta carga de vírus replicantes, principalmente nas células epiteliais do intestino, conforme observado em biópsias do intestino delgado e grosso de pacientes infectados (XIAO et al., 2020). Além disso, a identificação de vírus infecciosos em amostras fecais de pacientes com COVID-19 sugere que o TGI poderia ser um local de atividade e replicação viral (XIAO et al., 2020; CHEN et al., 2020).

Em um trabalho realizado em Cingapura, 50% dos 148 pacientes positivos para infecção por SARS-CoV-2 tiveram detecção do vírus nas fezes. Ainda assim, metade deles apresentaram sintomas relacionados ao TGI, como diarreia (ONG et al., 2020). Em outro estudo, a presença de SARS-CoV-2 foi avaliada em *swabs* de garganta e amostras fecais, durante o curso da infecção. Nesse estudo, as fezes e *swabs* do trato

respiratório foram obtidos a cada 1-2 dias até que dois resultados negativos consecutivos fossem alcançados e os pesquisadores mostraram que nessa coorte de pacientes, as amostras fecais persistiram positivas por aproximadamente 5 semanas após as amostras respiratórias apresentarem resultados negativos para a detecção do RNA do vírus (WU et al., 2020).

Um estudo semelhante reforçou que 80% de uma coorte de crianças infectadas tiveram *swabs* retais virais positivos para COVID-19 após o teste do swab do trato respiratório ser negativo (XU et al., 2020). Notavelmente, o SARS-CoV-2 também foi detectado em amostras fecais de pacientes que não tiveram diarreia, por microscopia eletrônica (WANG et al., 2020). Além disso, a análise de biópsias intestinais mostrou uma longa persistência de SARS-CoV-2 no íleo e duodeno de pacientes após a infecção inicial (GAEBLER et al., 2020). Assim, a presença ou persistência do vírus no TGI e nas fezes destaca que o SARS-Cov-2 não se limita aos pulmões e aponta para uma potencial transmissão fecal-oral. Pacientes com sintomas gastrointestinais têm uma taxa significativamente maior de doença hepática crônica do que os pacientes com COVID-19, mas sem manifestações TGI (JIN et al., 2020), assim como as transaminases aspartato aminotransferase (AST) e enzimas alanina aminotransferase (ALT), que indicam lesão hepática (PAN et al., 2020). Esses indivíduos também são mais propensos a ter complicações da síndrome do desconforto respiratório agudo, progressão para as formas graves e críticas de COVID-19, necessidade mais frequente de uso de ventilação mecânica e internação em unidades de terapia intensiva (UTI) (JIN et al., 2020), além do tempo de protrombina prolongado (PAN et al., 2020).

Com relação aos parâmetros clínicos, pacientes com sintomas gastrointestinais parecem ser mais suscetíveis a febre, fadiga, falta de ar e cefaleia, que podem ser causadas pelo aumento do desequilíbrio eletrolítico (JIN et al., 2020). Em comparação com pacientes com COVID-19 e sem sintomas gastrointestinais, aqueles que apresentam essas manifestações também são mais propensos a receber tratamento com antibióticos, interferons e imunoglobulinas (PAN et al., 2020). Por outro lado, pacientes com COVID-19 sem comprometimento do TGI apresentam maior incidência de pneumonia unilaterale têm duas vezes mais chances de se recuperar da doença em comparação com aqueles que apresentam sintomas digestivos (JIN et al., 2020; PAN et al., 2020). Reforçando assim a ideia de

que o TGI também é um alvo importante para a infecção pelo vírus, cabe salientar que a ACE2, porta de entrada para o SARS-CoV-2 na célula hospedeira, é altamente expressa nas células do intestino grosso, além da mucosa oral e nas células epiteliais da língua (ZHOU et al., 2020) (LIAN et al., 2020) (XU et al., 2020). De fato, a cavidade oral e o trato digestivo podem servir como rota de infecção para SARS-CoV-2 e a expressão da ACE2 no TGI poderia explicar a presença de sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19 (SCHMULSON et al., 2020). Além disso, a ACE2 pode controlar a inflamação intestinal e a diarreia (HASHIMOTO et al., 2012) assim, a interação entre SARS-CoV-2 e ACE2 pode levar a uma desregulação desse receptor e dos sintomas intestinais. (LIAN et al., 2020)

Além disso, como a ACE2 foi associada à captura de aminoácidos da dieta, regulação da expressão de peptídeos antimicrobianos e homeostase do microbioma intestinal, é possível supor que a ACE2 possa ser um regulador do microbioma intestinal e da imunidade (HASHIMOTO et al., 2012). De fato, como o SARS-CoV-2 infecta diretamente o TGI, o vírus é capaz de gerar uma reação inflamatória que pode levar a danos diretos e indiretos no sistema digestivo (PAN et al., 2020).

Corroborando esses dados, foram analisados retrospectivamente dados de 232 pacientes positivos para o RNA do SARS-CoV-2 de catorze hospitais na China entre 19 de janeiro de 2020 e 6 de março de 2020, que contabilizou 129 homens e 101 mulheres com idade mediana de 47,5 anos (variação de 7 a 90) (WAN et al; 2020). Nesse estudo, os autores observaram que os sintomas mais comuns no início da doença foram febre (193 [84%] pacientes), tosse (159 [69%] pacientes) e produção de escarro (98 [43%] pacientes) e diarreia foi observada em 49 (21%) dos pacientes. Além disso, pacientes com diarreia eram mais velhos e mais propensos a ter comorbidades do que os pacientes sem diarreia. Uma proporção maior de pacientes internados no hospital teve diarreia à medida que o surto progrediu: nove (43%) de 21 pacientes internados entre 12 de fevereiro e 6 de março de 2020 tiveram diarreia versus 40 (19%) de 209 pacientes internados entre 19 de janeiro e fevereiro.

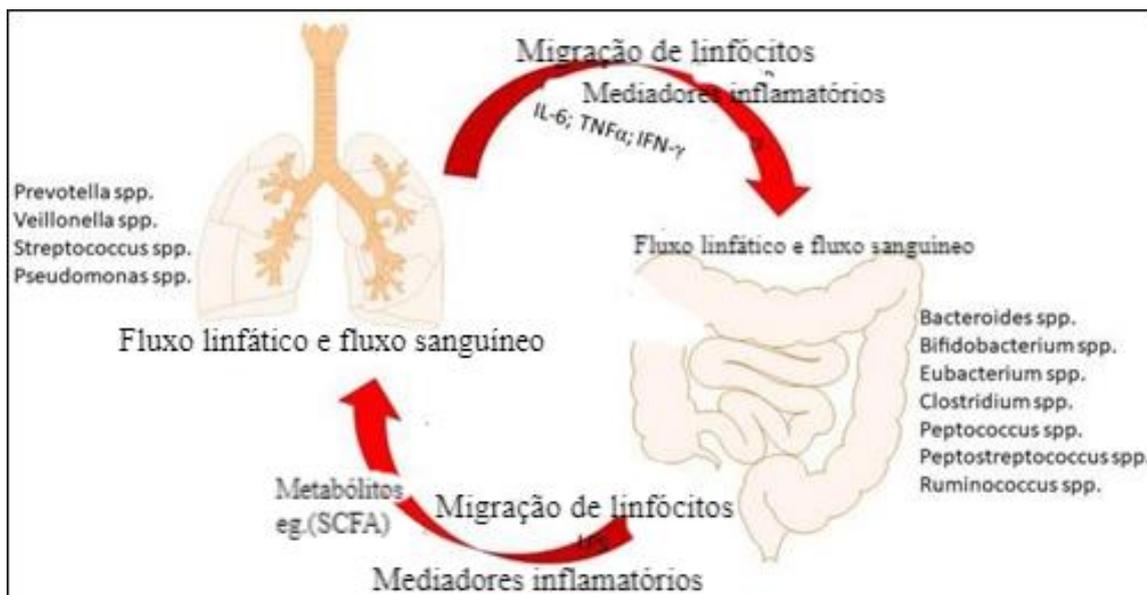
RAJPUT e colaboradores (2021), observaram que durante a fase da doença e no período de hospitalização, em todas as amostras fecais foram detectadas 14 espécies bacterianas que estavam associadas à carga viral fecal em indivíduos com SARS-CoV-2 (RAJPUT et al., 2021). Entre as espécies bacterianas estavam bactérias do gênero *Bacteroides*, tais como: *B.*

thetaitaomicron, *B. dorei*, *B. ovatus* e *B. massiliensis*, que mostraram correlação negativa significativa com a carga de amostras fecais de SARS-CoV-2 (RAJPUT et al., 2021), e todas elas estão associadas à diminuição da expressão de ACE2 no cólon (YANG et al., 2020).

Os receptores de ACE2 também são expressos no rim e no trato gastrointestinal, tecidos conhecidos por abrigar SARS-CoV (HARMER et al., 2002; LEUNG et al., 2003). Com base na observação de que a microbiota intestinal está alterada em pacientes com COVID-19 e que, a presença de várias espécies de bactérias também está relacionada com a gravidade da doença, há a hipótese de que essas mudanças de composição desempenham um papel na exacerbação da doença, contribuindo para a desregulação da resposta imune (YEOH et al., 2021).

No intestino, bactérias do filo *Bacteroidetes* e *Firmicutes* são predominantes, enquanto *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacterias* predominam no pulmão mostrando semelhança de filos nesses órgãos. (ZHANG et al., 2020), (MARSLAND et al., 2015). Uma comunidade microbiana equilibrada no intestino é de grande importância na função imunológica e na saúde (KOLLS, 2018). Demonstrou-se que a microbiota intestinal afeta a imunidade pulmonar por meio de uma conversa cruzada vital entre a microbiota intestinal e os pulmões, conhecida como eixo intestino-pulmão (KEELY et al., 2012.). Este eixo permite a passagem de endotoxinas, metabólitos microbianos, citocinas e hormônios na corrente sanguínea conectando o nicho intestinal com o do pulmão, demonstrado na figura 4. Notavelmente, o eixo intestino-pulmão é bidirecional, quando a inflamação ocorre no pulmão, o eixo pulmão-intestino pode induzir alterações na microbiota pulmonar e intestinal assim como mostrado na figura 4 (DUMAS et al., 2018).

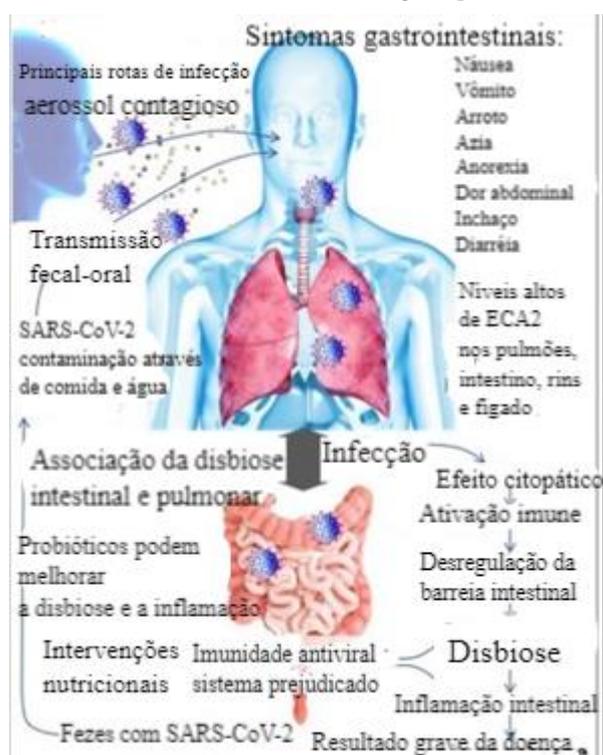
Figura 4- A conversa cruzada entre o intestino e o pulmão.



Adaptada de Zhang, et al. (2020)

Já a figura 5, mostra as principais vias de infecção. Gotículas respiratórias infecciosas ou aerossóis depositados nas vias nasal, oral ou conjuntiva podem levar à disseminação de pessoa para pessoa. O SARS-CoV-2 é detectado nas fezes de pacientes infectados que podem infectar por transmissão fecal-oral. A seção superior direita da figura também discute os sintomas gastrointestinais significativos associados à infecção por COVID-19. (ROY ET AL., 2021) Os receptores (enzima conversora de angiotensina 2 e a protease transmembranar 2 humana TMPRSS2) do SARS-CoV-2 são detectados em vários órgãos, especialmente pulmões, intestino, fígado e rins. A seção inferior direita descreve o processo de infecção que leva a sintomas intestinais (ROY et al., 2021).

Figura 5- Vias e sintomas da infecção gastrointestinal.



Adaptada de Roy et al. (2021)

Após a infecção por SARS-CoV-2, o efeito citopático ocorre devido à infecção e ativação imune associada, levando ao comprometimento da função da barreira intestinal, disbiose microbiana e sintomas graves. Muitos estudos estabeleceram a ligação entre a flora intestinal saudável e o eixo intestino-pulmão. A COVID-19 induz severamente a disbiose da microbiota intestinal e afeta o eixo intestino-pulmão, especialmente a resposta imune. Probióticos e suplementos nutricionais apropriados podem ajudar a proteger dos sintomas associados ao SARS-CoV-2 (ROY et al., 2021).

2 JUSTIFICATIVA

Apesar dos sintomas clássicos da COVID-19 serem conhecidos por apresentarem principalmente: febre, tosse, cansaço e perda de paladar ou olfato e a via respiratória ser a mais afetada e discutida, outros sintomas podem aparecer indicando também a infecção pela COVID-19. Esses sintomas afetam o trato gastrointestinal, dentre eles estão a diarreia, vômito, náuseas, dor abdominal e falta de apetite (ZHANG et al., 2020).

O vírus pode ser detectado no trato gastrointestinal e em amostras fecais de pacientes com COVID-19, sugerindo assim, que o TGI pode ser um local de replicação viral. Além disso, bactérias patogênicas, encontradas nas fezes de pacientes infectados estão associadas com a diminuição da expressão gênica da ECA 2 no cólon (ZUO et al.,2020).

Pacientes que apresentaram sintomas gastrointestinais, mostraram uma significativa piora do quadro clínico comparado àqueles que não apresentaram. A presença desses sintomas e a disbiose intestinal, é de suma relevância para entender outras vias de atuação do SARS-CoV-2, assim como obter outras intervenções para a doença.

É relevante, portanto, pesquisar acerca do tema para se obter uma melhor compreensão tanto da doença, quanto de um melhor prognóstico. O SARS-CoV-2 é uma doença com diversos mecanismos mal compreendidos, os sintomas digestivos variam entre as populações e podem aparecer antes ou durante o curso clássico da doença (sintomas respiratórios e febre) ou coexistir com todas as manifestações, o que levanta questões sobre quais fatores influenciam especificamente o acometimento de cada sistema.

3 Objetivos Gerais

Realizar uma revisão integrativa de literatura compreendendo o papel da microbiota intestinal em pessoas com COVID-19 que apresentaram sintomas gastrointestinais e a modulação da microbiota intestinal.

3.1 Objetivos Específicos

- Descrever sobre os achados do SARS-CoV-2 nas fezes de pessoas infectadas pelo vírus durante o período de hospitalização;
- Relatar as alterações dos níveis de marcadores inflamatórios em pacientes hospitalizados com COVID-19 que apresentaram sintomas gastrointestinais;
- Transcrever o prognóstico de pacientes com COVID-19 que apresentam sintomas gastrointestinais;

- Apresentar se há alterações da microbiota intestinal em pessoas com comorbidades;
- Demonstrar se abordagens terapêuticas podem contribuir para a melhoria dos casos de infecção pela COVID-19 em pacientes que apresentam sintomas gastrointestinais.

4 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre a relação da microbiota intestinal em pacientes com COVID-19. Este tipo de estudo classifica-se como um conjunto de abordagens, técnicas de processos utilizados pela ciência para formular e resolver problemas de aquisição objetiva do conhecimento, de uma maneira sistemática (RODRIGUES, WILLIAM; 2007).

A revisão integrativa é um método que tem a finalidade de sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um determinado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, com o objetivo de contribuir para o conhecimento desse tema ou questão (RODRIGUES WILLIAM; 2007). Segundo COOPER (1982, 1989) é um método que agrupa os resultados de pesquisas primárias sobre o mesmo assunto com o objetivo de sintetizar e analisar esses dados para desenvolver uma explicação mais abrangente de um fenômeno específico.

Kirkevold (1995) acrescenta que o propósito da Revisão Integrativa de Pesquisa é interconectar elementos isolados de estudos já existentes. Afirma que as Revisões de Pesquisa enfocam tanto as descobertas empíricas quanto as estruturas teóricas elaboradas nas pesquisas primárias. É integrativa porque fornece informações mais abrangentes, sobre um evento particular, a partir de dados retirados de pesquisas anteriores sem conotação histórica obrigatória.

A estratégia PICO onde o acrônimo P: população; I: intervenção; C: comparação; O: desfecho, para a construção da pergunta de pesquisa, será composta da seguinte maneira:

P - Pessoas infectadas pela COVID-19 com sintomas gastrointestinais

I - Microbiota intestinal

C - A microbiota intestinal de pessoas com COVID-19 com e sem sintomas intestinais

O - Disbiose intestinal e intervenções

O tema selecionado foi o papel da microbiota intestinal em pessoas com COVID-19: tendo como a pergunta de pesquisa: pessoas com COVID-19 que apresentaram sintomas gastrointestinais, apresentaram alguma relação com a modulação da microbiota intestinal?

Foram realizadas buscas nas bases de dados periódico Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Science Direct e no PubMed, com o objetivo de fazer uma revisão de literatura integrativa acerca do tema “sintomas gastrointestinais durante a infecção pela COVID-19: modulação da microbiota intestinal”. A busca final da pesquisa foi: “(covid-19) OR (sars cov) AND (gut microbiota)”, e entre as palavras foram inseridos os termos booleanos “OR” e “AND”. Durante a busca dos artigos, outro filtro aplicado foram os anos dos estudos, os anos escolhidos foram de 2019 a 2022, período do surgimento da doença até os dias atuais.

Para a seleção dos artigos, é determinado os critérios de exclusão e inclusão. Para esta etapa, foi utilizado o “Rayyan”, um aplicativo da *web* gratuito, totalmente financiado pela Qatar Foundation, uma organização sem fins lucrativos do Qatar, utilizado primariamente para auxílio em pesquisas do tipo revisão sistemática (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - SISTEMA DE BIBLIOTECAS, 2022).

Critérios para inclusão dos artigos

Microbiota gastrointestinal

COVID-19

Eixo intestino-pulmão

Modulação da microbiota intestinal

SARS-CoV-2 nas fezes

Sintomas gastrointestinais

Pessoas com COVID-19

Prognóstico de pessoas com COVID-19

Pacientes hospitalizados

Probióticos

Relatos clínicos

Disbiose

Mediadores inflamatórios

Critério de exclusão para a inclusão dos artigos

Revisões de literatura

Estudos/testes em animais

Vacinas

Artigos que fugiam do tema proposto

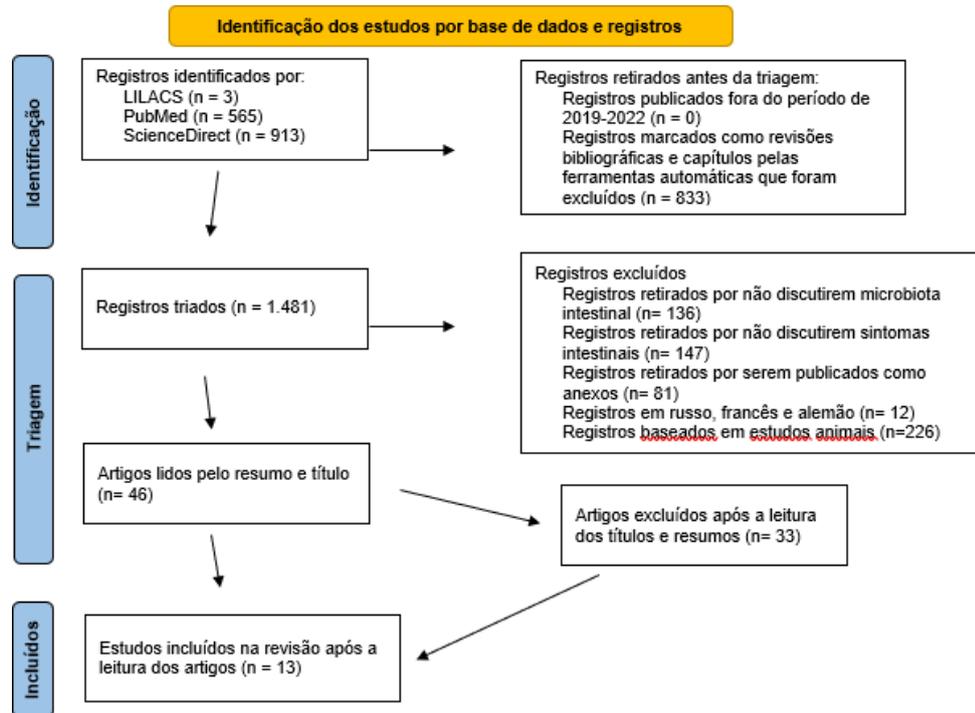
Microbiota que não seja do trato gastrointestinal

Artigos que não fossem em inglês, português ou espanhol

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados do PubMed foram encontrados 565 artigos, no Science 913 e no Lilacs 3. Para a extração dos artigos, foram analisados os resumos, os critérios de exclusão e inclusão e a partir desta etapa, os demais artigos foram todos analisados detalhadamente, totalizando, portanto, em 13 artigos finais. Abaixo é mostrado o fluxograma 1, onde ao total o número de artigos encontrados foram de 1.481. Artigos anteriores à 2019 não foram incluídos, e não foram encontrados nenhum, artigos que não retrataram sobre a microbiota intestinal foram 136, revisões de literatura: 833, que não falaram sobre os sintomas intestinais: 147, publicados como anexo: 81, registros em russo, francês e alemão: 12 (visto que só foram aceitos artigos em inglês, português e espanhol), registros baseados em testes animais: 226. Esses critérios de exclusão totalizam somando todas as bases de dados aceitas neste trabalho, após a exclusão desses artigos sobraram então 46 estudos, onde após a leitura desses 46 artigos, sobraram 33. Esses 33 artigos foram lidos por completo e após a leitura foram incluídos no trabalho, 13 artigos finais que estavam de acordo com os critérios de inclusão.

Figura 6: Fluxograma 1. Inclusão dos estudos.



Fonte: próprio autor

Antes da pesquisa, realizou-se o processo de busca para a obtenção das palavras-chaves adequadas. A princípio, dividiu-se a frase de busca, a primeira palavra, ou o primeiro código assim denominado para a busca, foi “sars cov”. No PubMed, encontrou-se 99.088 resultados, no Science 57.538 e no Lilacs 5.724. Para o segundo código, “gut microbiota”, encontrou-se 28.847 resultados no Science Direct, 240 no PubMed e no Lilacs, 131 resultados, todos para os anos de 2019 a 2022. Por fim, após os resultados desses códigos/palavras, precisava-se filtrar as buscas para se obter melhores resultados, para isto, foi utilizado a base de dados do PubMed. Para este processo, ao entrar no *site*, abaixo da caixa de pesquisa encontra-se a ferramenta de “busca avançada”, onde inseriu-se então os termos de pesquisa um a um. Foi inserida primeiro a palavra sars cov, em seguida, adicionada a palavra covid-19, foram inseridos esses dois termos, já que a doença pode ser identificada por uma dessas duas palavras, e obteve-se as palavras-chaves finais para a pesquisa.

Foram selecionados 13 artigos, como mostrados na tabela. A tabela 1 está dividida entre o nome do artigo, nome dos autores, base de dados em que o artigo foi retirado e seu periódico.

Quadro 01: Identificação do estudo, autores, ano, bases de dados e periódicos. Objetivos do estudo, métodos, população estudada e resultados.

Identificação do estudo	Autor / Ano	Base de dados	Periódicos
Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications.	ZHANG et al., 2020	PubMed	Sage Journals
Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in COVID-19 patients.	YEOH et al., 2021	PubMed	Gut BMJ
Representing the fecal viral activity of SARS-CoV-2 in association with gut microbiota composition in COVID-19 patients.	ZUO et al., 2020	PubMed	Journal Gut
Probiotics and Covid-19.	BOTTARI et al., 2020	PubMed	International journal of food sciences and nutrition
Does an altered gut microbiota and associated leaky gut affect the severity of COVID-19?	KIM, 2021	PubMed	Journal mBio
Immune coordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection.	ALAHWAT et al., 2020	PubMed	Journal Virus research
Diarrhea associated with COVID-19.	MEGYERI et al., 2020	PubMed	World journal of gastroenterology

Gut microbiome changes in COVID-19.	ZUO et al., 2020	PubMed	Journal Genomics, proteomics & bioinformatics
Potential intestinal infection and fecal-oral transmission of SARS-CoV-2.	GUO et al., 2021	PubMed	Journal Nature reviews.Gastroenterology & hepatology
Gut microbiota may not be fully restored in recovered COVID-19 patients after 3 months of recovery.	TIAN et al., 2021	PubMed	International journal of infectious diseases
Coronavirus disease 2019 and the gut-lung axis.	ZHOU et al., 2021	PubMed	International journal of infectious diseases
Targeting the microbiome: an alternative strategy to fight SARS-CoV-2 infection.	SPAGNOLELLO et al., 2021	PubMed	Journal Chemotherapy
Use of probiotics is associated with better clinical outcomes among hospitalized patients with COVID-19.	ZHANG, 2021	PubMed	Journal: Therapeutic advances in gastroenterology

Objetivo do estudo	Métodos	População estudada	Resultados
Analisar o papel da microbiota intestinal na modulação da resposta imune no Covid-19.	Estudo observacional	Pacientes infectados pela COVID-19	A presença do RNA do SARS-CoV-2 nas fezes de alguns pacientes com diarreia sugere uma ligação sutil entre o pulmão e o intestino. Embora nenhuma

			<p>transmissão fecal-oral seja relatada, pode-se supor que muitas crianças e adultos assintomáticos podem conter o vírus infeccioso em partículas, nas fezes. A diversidade da microbiota intestinal e a presença de microrganismos benéficos no intestino podem desempenhar um papel importante na determinação do curso desta doença.</p>
<p>Investigar se o microbioma intestinal está ligado à gravidade da doença em pacientes com COVID-19 e se as perturbações na composição da microbiota intestinal</p>	<p>Estudo de coorte</p>	<p>Obtiveram-se sangue, fezes e registros de 100 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório. Amostras de fezes em série foram coletadas de 27 dos 100 pacientes até 30 dias após a eliminação do SARS-CoV-2. As composições do microbioma intestinal foram caracterizadas por sequenciamento de DNA total extraído das fezes. Concentrações de citocinas inflamatórias e marcadores sanguíneos foram medidos a partir do plasma.</p>	<p>A composição da microbiota intestinal foi significativamente alterada em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos não COVID-19, independentemente de os pacientes terem recebido medicação ($p < 0,01$). Vários comensais intestinais com potencial imunomodulador conhecido como <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Eubacterium rectale</i> e bifidobactérias foram sub-representados nos pacientes e permaneceram baixos em amostras coletadas até 30 dias após a resolução da doença. Além disso, esta composição perturbada exibiu estratificação com</p>

			<p>gravidade da doença concordante com concentrações elevadas de citocinas inflamatórias e marcadores sanguíneos como proteína C reativa, lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase e gama-glutamil transferase. Spagnolello et al., 2021</p>
<p>Investigar a atividade transcricional temporal do SARS-CoV-2 e sua associação com alterações do microbioma fecal em pacientes com COVID-19.</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Realizou-se o sequenciamento metagenômico de RNA shotgun em extrações virais fecais em série de 15 pacientes hospitalizados com COVID-19. A cobertura de sequenciamento do genoma SARS-CoV-2 foi quantificada. Avaliamos a composição do microbioma fecal e a funcionalidade do microbioma em associação com assinaturas de infectividade fecal por SARS-CoV-2</p>	<p>Sete (46,7%) dos 15 pacientes com COVID-19 apresentaram fezes positivas para SARS-CoV-2 por sequenciamento metagenômico de RNA viral. Mesmo na ausência de manifestações gastrointestinais, todos os sete pacientes apresentaram cobertura ($p = 0,0261$) e densidade ($p = 0,0094$) notavelmente mais altas da extremidade 3' vs 5' do genoma SARS-CoV-2 em seu perfil de metagenoma viral fecal. O metagenoma viral fecal de três pacientes continuou a exibir assinatura de infecção viral ativa (maior 3' vs 5' cobertura final) até 6 dias após a liberação de SARS-CoV-2 de amostras respiratórias. Amostras fecais com assinatura de alta</p>

			<p>infectividade por SARS-CoV-2 apresentaram maior abundância das espécies bacterianas <i>Collinsella aerofaciens</i>, <i>Collinsella tanakaei</i>, <i>Streptococcus infantis</i>, <i>Morganella morganii</i> e maior capacidade funcional para biossíntese de novo de nucleotídeos, biossíntese de aminoácidos e glicólise, enquanto amostras fecais com A assinatura de baixa a nenhuma infectividade SARS-CoV-2 teve maiores abundâncias de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, <i>Parabacteroides merdae</i>, <i>Bacteroides stercoris</i>, <i>Alistipes onderdonkii</i> e <i>Lachnospiraceae</i>. Zuo et al., 2020</p>
<p>Coletar todas as informações atualmente disponíveis relacionadas aos probióticos e a COVID-19</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Pacientes infectados com COVID-19, para regular o equilíbrio da microbiota intestinal</p>	<p>Ações probióticas, como influência na produção de citocinas pelas células epiteliais intestinais, estimulação da secreção de IgA para melhorar a imunidade da mucosa, ativação da fagocitose e produção de macrófagos, modulação dos níveis e função das células reguladoras e indução da maturação das células dendríticas, provavelmente afetam a inflamação</p>

			<p>sistêmica. Além disso, evidências crescentes apoiam uma ligação entre o intestino e os pulmões. Bottari et al., 2020</p>
<p>Uma microbiota intestinal alterada e um intestino permeável associado podem contribuir para o aparecimento de sintomas gastrointestinais relacionados à doença de coronavírus 2019 (COVID-19), como diarreia e, em casos graves casos, complicações multiorgânicas.</p> <p>Testes para um intestino permeável e cargas virais fecais e plasmáticas podem ser úteis para diagnosticar doentes graves ou para prevenir a transmissão por eliminação fecal do vírus.</p> <p>O transplante de microbiota fecal (FMT), probióticos de próxima geração com foco em micróbios intestinais produtores de butirato ou simplesmente</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Em um estudo realizado em Cingapura, 50% dos pacientes examinados com COVID-19 apresentavam um nível detectável de vírus nas fezes, mas apenas metade deles apresentava sintomas gastrointestinais, como diarreia. Em um estudo com 12 pacientes jovens com COVID-19 menores de 18 anos (3 assintomáticos e 9 com sintomas leves), o vírus foi detectado nas fezes dos pacientes em níveis mais altos e duradouros do que em amostras nasofaríngeas</p>	<p>Um padrão forte emergiu de pacientes com COVID-19 grave, pois muitos deles são idosos ou têm certas condições médicas subjacentes que podem estar associadas a uma microbiota intestinal alterada. Essa disbiose da microbiota intestinal pode estar associada à integridade da barreira intestinal interrompida, o que pode permitir que o SARS-CoV-2 tenha acesso aos enterócitos bem protegidos e circule e infecte órgãos internos que expressam ACE2. Kim, 2021</p>

<p>aumentar a ingestão diária de fibra alimentar podem ser considerados para melhorar a saúde intestinal de pacientes com COVID-19.</p>			
<p>O SARS-CoV-2 afeta quase qualquer órgão devido à presença do receptor ACE2 . A coordenação imunológica entre o intestino e os pulmões facilita o SARS-CoV-2 para infectar o trato GI. O RNA viral do SARS-CoV-2 é detectado em amostras de fezes de pacientes com COVID-19. Existem possibilidades de transmissão do SARS-CoV-2 por via fecal-oral.</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Pacientes hospitalizados de diferentes hospitais, com a presença ou não de sintomas gastrointestinais e/ou outros sintomas referentes a COVID-19. Com um prognóstico relativamente moderado ou muito grave.</p>	<p>Alguns pacientes apresentaram apenas sintomas gastrointestinais, o que leva à subestimação dos casos de COVID-19, pois a avaliação correta pode não ser feita em pacientes com sintomas leves. A detecção viral e a persistência a longo prazo em amostras fecais de pacientes com COVID-19 sugerem a possível via oral-fecal de transmissão, exigindo, portanto, precauções adicionais para evitar a exposição a possíveis fontes de contaminação, como fezes, vômitos e outros fluidos corporais. Existem possibilidades de transmissão do vírus por via fecal-oral, portanto, foi enfatizado a lavagem adequada das mãos, tomando precauções adicionais ao usar banheiros públicos, e controle da defecação a céu aberto nos países em desenvolvimento e pobres. A mortalidade máxima da doença</p>

			<p>COVID-19 foi relatada em idosos ou pessoas com doenças graves e naqueles com microbiota intestinal alterada.</p> <p>Alahwat et al., 2020</p>
<p>Ao explorar os elementos da patogênese, surgiram várias opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com COVID-19, como biológicos e agentes bioterapêuticos. No entanto, a presença de SARS-CoV-2 nas fezes pode facilitar a disseminação do COVID-19 por transmissão fecal-oral e contaminar o meio ambiente. Assim, a infecção gastrointestinal por SARS-CoV-2 tem um significado epidemiológico importante. O desenvolvimento de novas opções terapêuticas e preventivas é necessário para tratar e restringir a propagação desta infecção grave e generalizada de forma mais eficaz.</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Pacientes hospitalizados, faixa etária não descrita</p>	<p>Entre os sintomas gastrointestinais específicos, a diarreia é o mais comum em pacientes com COVID-19. O receptor ACE2 e outros elementos necessários para a ligação deste vírus as vários tipos de células são amplamente expressos em todo o TGI. O SARS-CoV-2 pode estabelecer uma infecção produtiva nos enterócitos, levando a danos celulares leves. A infecção evoca uma resposta inflamatória nos intestinos, caracterizada pela produção de várias citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, muitas das quais são conhecidas por aumentar a permeabilidade intestinal. Os efeitos diretos das viroporinas SARS-CoV-2 e a desregulação do SRAA intestinal desencadeando desequilíbrio iônico e inflamação nos intestinos parecem desempenhar papéis importantes no desenvolvimento de diarreia secretora</p>

			associada ao COVID-19 e intestino permeável. Megyeri et al., 2020
O impacto do COVID-19 no microbioma intestinal humano em associação com fenótipos de doenças, da perspectiva da ecologia microbiana intestinal, incluindo bactérias, fungos e vírus.	Estudo comparativo	Pacientes com e sem COVID-19	Observou-se mudanças consistentes no microbioma em todos os estudos, incluindo diminuição na abundância de bactérias produtoras de Eubacterium e SCFA. Além disso, foi observado que a infecção por SARS-CoV-2 predominou sobre medicamentos e dieta para afetar as alterações do viroma intestinal em pacientes com COVID-19. Zuo et al., 2020
As descobertas atuais sobre as manifestações gastrointestinais do COVID-19 e seus possíveis mecanismos. E como a infecção gastrointestinal por SARS-CoV-2 pode ocorrer	Meta-análise	Pacientes com e sem sintomas intestinais, faixa etária não relatada.	Alguns pacientes com COVID-19 foram relatados como tendo RNA viral persistente e prolongado em swabs ou fezes retais mais estudos são necessários para quantificar com precisão a proporção de pacientes que eliminam positivamente o RNA viral nas fezes e têm replicação viral ativa no intestino. Também permanece desconhecido por quanto tempo a infecção intestinal ativa por SARS-CoV-2 pode persistir. Guo et al., 2021

<p>Avaliar as diferenças entre os dois grupos estudados. Esta é a primeira descrição da microbiota intestinal em pacientes recuperados de COVID-19.</p>	<p>Estudo comparativo</p>	<p>Análise de sequenciamento de rRNA 16S do perfil da microbiota intestinal foi realizada em sete pacientes masculinos recuperados de COVID-19 e sete controles saudáveis</p>	<p>A notável diminuição de bactérias anti-inflamatórias pode sugerir um risco potencial de distúrbios inflamatórios intestinais crônicos para pacientes recuperados; assim, intervenções para restaurar a ecologia da microbiota devem ser consideradas. Estudos retrospectivos de longa data são necessários para revelar o impacto completo do COVID-19 na saúde humana por meio da microbiota intestinal e para ajudar a desenvolver intervenções nutricionais adequadas para pacientes recuperados. Tian et al., 2021</p>
<p>Se concentra nas evidências mais recentes e nos mecanismos que impulsionam o funcionamento do eixo intestino-pulmão e discute a interação entre o eixo intestino-pulmão e seu possível envolvimento no COVID-19 a partir da perspectiva da microbiota, metabólitos da microbiota, disbiose microbiana, imunidade mucosa comum e enzima</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Pacientes com COVID-19</p>	<p>A microbiota, os metabólitos da microbiota e a imunidade comum da mucosa podem desempenhar um papel essencial na mediação, manutenção e regulação do eixo intestino-pulmão, e o eixo intestino-pulmão pode estar envolvido no COVID-19. No entanto, o mecanismo exato entre o eixo intestino-pulmão e o COVID-19 ainda não foi definido. Zhou et al., 2021</p>

conversora de angiotensina II (ECA2), levantando hipóteses e fornecendo métodos para orientar futuras pesquisas sobre essa nova doença e seus tratamentos.			
Abordar a disbiose intestinal com um suplemento probiótico pode, portanto, ser uma opção sensata a ser avaliada, além dos melhores tratamentos médicos disponíveis atualmente.	Ensaio clínico	Pacientes com pneumonia causada pela COVID-19, com sintomas gastrointestinais: 70 pacientes incluídos no estudo, 28 receberam bacterioterapia oral por 14 dias e 200 pacientes inscritos, 88 receberam bacterioterapia oral.	Embora as evidências provenientes de ensaios clínicos ainda estejam a caminho, mostramos pela primeira vez uma redução consistente na mortalidade e um controle de sintomas mais bem-sucedido em pacientes com pneumonia por COVID-19 recebendo a bacterioterapia oral como terapia complementar.
Avaliar a relação do uso de probióticos com os resultados clínicos em pacientes com COVID-19	Coorte retrospectivo	Pacientes adultos com COVID-19	O uso de probióticos estava relacionado a melhores resultados clínicos em pacientes com COVID-19. Mais estudos são necessários para validar o efeito dos probióticos no combate à pandemia de COVID-19.

Fonte: próprio autor

Quando a presença do vírus SARS-CoV-2 foi investigada nas fezes de pacientes, ZUO e colaboradores (2020b), verificaram que sete de quinze pacientes hospitalizados apresentaram positividade nas fezes para SARS-CoV-2 por sequenciamento metagenômico de RNA viral. As amostras fecais desses pacientes, com elevada infectividade por SARS-CoV-2, apresentaram maior abundância de

espécies bacterianas: *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii* (todas bactérias patogênicas). Já as bactérias do gênero *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii* e *Lachnospiraceae*, que são produtoras de butirato ou ainda produtoras de ácido graxo de cadeia curta, e que regulam a homeostase intestinal, estavam ausentes ou significativamente em baixas quantidades. Ainda em relação a presença de SARS-CoV-2 nas fezes de pessoas com COVID-19, outro estudo feito por ZUO e colaboradores (2020a) foram observadas que as fezes de pacientes com COVID-19 mostraram-se enriquecidas por patógenos oportunistas conhecidos por causar bacteremia, incluindo *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* e *Bacteroides nordii*, como uma infecção secundária após o início do COVID-19. Gêneros *Romboutsia*, *Faecalibacterium* e *Fusicatenibacter* foram enriquecidos nas fezes de controles saudáveis. Uma análise de rede ecológica revelou correlações positivas significativas em gêneros enriquecidos com COVID-19, *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* e *Clostridium hathewayi* encontrados nas fezes dos pacientes, e durante a hospitalização, foram associados a um curso mais grave da doença COVID-19, enquanto a bactéria *Faecalibacterium prausnitzii* mostrou uma correlação inversa (ZUO et al., 2020).

Para além do SARS-CoV-2, GUADAGNUCC e colaboradores (2011), relataram que os norovírus também causam infecção predominantemente pela via oral e há uma alta excreção dos norovírus pelas fezes. Eles são uma causa importante de gastroenterite esporádica em crianças e adultos. Os vírions são estáveis em ácido, possuindo habilidade para sobreviver na passagem pelo estômago, os norovírus são altamente infecciosos, e sua excreção pelas fezes é prolongada após recuperação clínica (LEE et al., 2007; TU et al., 2008). O vírus é replicado no citoplasma dos enterócitos, onde o RNA de polaridade positiva atua como mRNA. A eliminação do vírus pode continuar por mais de 2 semanas após a fase sintomática da doença, há poucas evidências de que os norovírus causem infecção crônica em um hospedeiro normal, no entanto, em estudo realizado em crianças e adolescentes imunocomprometidos, LEVETT e colaboradores (1996), reportaram a eliminação de norovírus no trato gastrointestinal por pelo menos 8 meses. O norovírus e o SARS-CoV-2, são vírus altamente infecciosos e que podem ser encontrados nas fezes de

pacientes infectados, permanecendo por um longo período de tempo principalmente em pacientes com comorbidades e imunossuprimidos.

Quanto à alteração nos níveis de marcadores inflamatórios em pacientes hospitalizados, a calprotectina fecal, que é amplamente expressa por granulócitos e neutrófilos, têm sido amplamente adotada como um biomarcador fecal confiável de inflamação intestinal (GUO et al., 2021). Um estudo conduzido por GUO e colaboradores (2021), onde incluiu 40 pacientes com COVID-19 e diarreia, especialmente 9 pacientes apresentaram concentrações fecais elevadas de calprotectina nas fezes. Além disso, a produção de calprotectina fecal foi significativamente correlacionada positivamente com a concentração sérica de IL-6. A mesma evidência em relação a calprotectina fecal (como consequência da translocação de granulócitos, monócitos/macrófagos para o lúmen intestinal) foi relacionada no estudo de ZUO e seus colaboradores (2021), onde a calprotectina fecal encontrava-se elevada nas fezes de pacientes com COVID-19, indicando disfunção imunológica do intestino nesses pacientes. Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 também alterou a composição da microbiota intestinal, que se correlacionou com a expressão elevada de citocinas inflamatórias como IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-18. (TAO et al., 2020; GOU et al., 2020; GU et al., 2020). GUO e seus colaboradores (2021) verificaram que o nível de outra citocina pró inflamatória expressa principalmente nas células epiteliais intestinais, a IL-18, aumentou no início da febre e permaneceu altamente elevado na fase aguda da infecção por SARS-CoV, em 88 pacientes. Da mesma forma, três estudos mostraram que os níveis de IL-18 estavam acentuadamente aumentados no soro ou nas fezes de pacientes com COVID-19 (LUCAS et al., 2020; YANG et al., 2020; TAO et al., 2020).

A concentração de IL-18, um fator pró-inflamatório importante produzido pelas células intestinais, aumentou em pacientes com COVID-19, mas não em pacientes com gripe sazonal. (TAO et al., 2020) Níveis aumentados de IL-18 estavam positivamente correlacionados com doenças graves, (LUCAS et al., 2020) dentre elas: doença inflamatória intestinal, síndrome metabólica, diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças pulmonares (asma alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica e lesão pulmonar aguda). (SIEGMUND et al., 2021; MONTELEONE et al., 1999; PIZARRO et al., 1999). Isso sugere que a presença da IL-18 em pacientes com comorbidades pode estar associada a um estado mais grave da doença COVID-19. TAO e seus colaboradores

(2020), em outro estudo, demonstraram que os níveis de IL-18 foram mais altos nos sobrenadantes fecais obtidos de pacientes com COVID-19 que testaram positivo para RNA de SARS-CoV-2 do que nas amostras fecais que testaram negativo, sugerindo que a IL-18 pode servir como indicador para a infecção intestinal em pessoas com COVID-19, já que essa interleucina pró inflamatória se encontra nas células intestinais e demonstra estar significativamente alterada para níveis mais altos em pacientes infectados pela COVID-19. TAO et al., 2020)

Além disso, HAMMING e colaboradores (2004) relatam que danos celulares nos pulmões podem levar à liberação das citocinas interleucina 8 (IL-8) e IL-6 pelas células epiteliais. Como a IL-8 atua como um quimioatraente para recrutar neutrófilos e células T para o local da infecção, as respostas das células T são prontamente iniciadas através da apresentação de antígenos por células dendríticas e macrófagos (KIM, 2021). As células T CD4⁺ ativam as células B para produzir anticorpos específicos do vírus, enquanto as células T CD8⁺ matam as células infectadas pelo vírus). Na maioria dos casos, essas respostas imunes locais resolvem infecções virais (KIM, 2021). Assim, em pacientes graves com COVID-19, a infiltração de inúmeras células imunes foi observada nos pulmões (XU et al., 2020), além do aumento das concentrações plasmáticas de Citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1 β e fator de necrose tumoral alfa (HUANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020). A IL-1 β contribui para o desenvolvimento de um ambiente inflamatório local e uma tempestade sistêmica de citocinas. A ação direta das viroporinas e os efeitos indiretos das citocinas juntos podem desencadear um desequilíbrio iônico dos enterócitos, o que pode contribuir para o desenvolvimento da diarreia (MEGYERY et al., 2020).

O fenômeno de superprodução anormal de citocinas é conhecido como “tempestade de citocinas” e tem sido sugerido como causa de inflamação maciça e dano tecidual em pacientes, muitas vezes levando a um resultado grave (JOSÉ et al., 2020). As associações entre a composição da microbiota intestinal, níveis de citocinas e marcadores inflamatórios em pacientes com COVID-19 sugerem que o microbioma intestinal está envolvido na magnitude da gravidade da COVID-19 possivelmente por meio da modulação das respostas imunes do hospedeiro (YEOH et al., 2020).

Sobre o prognóstico de pacientes com COVID-19 que apresentaram sintomas gastrointestinais, em um estudo de PAN e seus colaboradores (2020) foi relatado que pacientes sem sintomas gastrointestinais foram mais propensos a se recuperar e

receber alta do que aqueles com sintomas gastrointestinais, esses dados indicam que sintomas gastrointestinais como diarreia, podem estar associados a um pior desfecho clínico da doença, exigindo assistência respiratória e internação em terapia intensiva. Além disso, a permanência hospitalar prolongada também pode ser devido ao tempo de tratamento necessário para resolver vários sintomas em pacientes com infecções gastrointestinais e respiratórias (ROY et al., 2020). Um mecanismo alternativo implicado nos sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19 é a privação de oxigênio (CAVEZZI et al., 2020). A hipóxia é um dos principais sintomas clínicos em pacientes com COVID-19, conhecida por influenciar a homeostase intestinal, incluindo a composição da microbiota e a função imunológica (SINGHAL et al., 2020).

É demonstrado que a privação de oxigênio (hipóxia exacerbada) pode contribuir para distúrbios gastrointestinais e gravidade da doença inflamatória (SINGHAL et al., 2020). PETAKH e colaboradores, (2022) descrevem que, há ainda, mudanças na microbiota intestinal além da COVID-19, como no diabetes *mellitus*. A disbiose no diabetes *mellitus* pode influenciar o curso do COVID-19 através do eixo intestino-pulmão. PETAKH e colaboradores, (2022) relatam também que há um número reduzido de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeias curtas como as *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*, *Akkermansia* e *Bifidobacterium* durante o diabetes *mellitus*, que regulam o nível de linfócitos Tregs e, conseqüentemente, isto pode ser um fator que contribui para o desenvolvimento da tempestade de citocinas (PETAKH et al., 2022). Em pacientes com comorbidades, as alterações da microbiota intestinal demonstraram estar associada a várias doenças e distúrbios, como doença inflamatória intestinal, diabetes *mellitus* tipo 2 e depressão (KHAN et al., 2019), (GURUNG et al., 2020) e (ZALAR et al., 2019). O estudo de AHLAWAT e colaboradores (2020) reforça que comorbidades como doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes e idade do paciente podem piorar as manifestações da COVID-19. Já o envelhecimento está ligado ao comprometimento do sistema imunológico adquirido, caracterizado pela senescência imunológica e inflamação-envelhecimento ou pela lenta ocorrência da inflamação crônica subclínica (AHLAWAT et al., 2020). Assim, propõe-se que a infecção por SARS-CoV-2 em homens mais velhos com hiperinflamação desregulada, imunidade adquirida por linfócitos B drasticamente reduzida, células dendríticas plasmocitóides prejudicadas

via interferon do tipo I e expressão reduzida de ACE2, induz o maior risco de desenvolver a fase crítica da COVID-19 e até a morte (AHLAWAT et al., 2020). Pacientes idosos, imunocomprometidos e pacientes com outras comorbidades, como diabetes *mellitus* tipo 2, distúrbios cardiovasculares, tem um prognóstico ruim (DHAR et al., 2020). É interessante notar que um desequilíbrio geral da microbiota intestinal chamado “disbiose” está implicado em tais pacientes e idosos, mesmo não estando infectados pela COVID-19 já apresentam diminuição dos comensais intestinais (DHAR et al., 2020).

Curiosamente, sabe-se que em modelos murinos, a remoção de certas bactérias intestinais como as bactérias do gênero *Bacteroidetes*, através por exemplo no uso de antibióticos, leva ao aumento da suscetibilidade à infecção pelo vírus influenza nos pulmões (LOOFT et al., 2012; ALLEN et al., 2012). Além disso, vários metabólitos bacterianos e fragmentos bacterianos podem modular a resposta imune pulmonar. (TROMPETTE et al., 2014). Portanto, é bastante possível que a disbiose intestinal também esteja influenciando a manifestação clínica no COVID-19. (DHAR et al., 2020) TIAN e colaboradores, (2021) demonstraram que mesmo após 3 meses da alta hospitalar, pacientes com diabetes *mellitus*, pressão alta e obesidade ou ainda idosos que se recuperaram da infecção causada pela COVID-19, apresentaram um quadro clínico da doença prolongado, onde tiveram sintomas como fadiga e cansaço. Também foi relatado que pacientes com comorbidades internados em decorrência da COVID-19, apresentaram alterações na microbiota intestinal, como a perda de microrganismos comensais (TIAN et al., 2021). ZUO e colaboradores, (2021) descreveram que pessoas com doenças crônicas pré-existentes como diabetes *mellitus*, hipertensão, obesidade e doença arterial coronariana, foram caracterizados por uma baixa abundância de espécies de *Bacteroides* e tiveram a maior mortalidade e morbidade por COVID-19.

Já em relação a inserção de abordagens terapêuticas em pessoas com COVID-19, foi avaliado o uso de probióticos, onde, estão amplamente disponíveis, geralmente em produtos lácteos, como iogurte, sobremesa, sorvete, sucos e cápsulas, gotas, sachês, etc. As cepas mais comuns comercialmente disponíveis pertencem a *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* espécies, que demonstraram alguns efeitos benéficos ao organismo humano quando administrados em quantidades adequadas (SPAGNOLELLO et al., 2021). Os probióticos mantêm a integridade da junção entre

os enterócitos, reduzem a entrada do SARS-CoV-2, bem como desenvolvem um menor risco dos efeitos da COVID-19 (BOTTARI et al., 2021). A administração de probióticos tem sido associada à modulação da imunidade da mucosa intestinal, função de barreira, metabolismo e interação direta com bactérias patogênicas (SHANAHAN, 2010). Esses efeitos têm sido a justificativa para o uso de probióticos em uma variedade de condições que afetam o trato gastrointestinal, incluindo diarreia do viajante, doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável, supercrescimento bacteriano e infecção *por C. difficile* (JONJERKS et al., 2007)

Dados emergentes que apoiam a existência de uma ligação entre o intestino e os pulmões sugerem que a disbiose dos microbiomas do intestino e do pulmão estão associados a doenças cardiopulmonares (COLE-JEFFREY et al. 2015). CAMPBELL (2020) demonstrou que probióticos, como *L. rhamnosus*GG, pode ajudar a melhorar a barreira e a homeostase intestinal e pulmonar, aumentando as Tregs, melhorando a defesa antiviral e diminuindo as citocinas pró-inflamatórias em infecções sistêmicas e respiratórias. Esses benefícios imunomoduladores são especialmente importantes para indivíduos que desenvolveram a COVID-19 (CAMPBELL 2020). O intestino e os pulmões são anatomicamente distintos, mas potenciais comunicações anatômicas e vias complexas envolvendo suas respectivas microbiotas têm reforçado a existência de um eixo intestino-pulmão, que pode moldar as respostas imunes e interferir no curso das doenças respiratórias. Cepas probióticas podem ser usadas para manipular essa microbiota, oferecendo novas perspectivas no manejo de insuficiências respiratórias (ENAUD et al. 2020).

Em um estudo conduzido por ZHANG e colaboradores (2021), mostrou-se que antes do tratamento com probióticos, o número de pacientes com COVID-19 que apresentaram diarreia eram de 20 (10,2%) no grupo não probiótico e 13 (7,3%) no grupo probiótico, o número de pacientes com dor abdominal foi de três (1,5%) no grupo não probiótico e três (1,7%) no grupo probiótico, o número de pacientes com náuseas e vômitos foi de oito (4,1%) no grupo não probiótico e quatro (2,2%) no grupo probiótico. Nesse mesmo estudo,...Após o tratamento com probióticos de cápsulas vivas combinadas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Enterococcus*, os sintomas gastrointestinais desses pacientes melhoraram e os sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náusea, vômito desapareceram. Com relação à terapia clínica, os pacientes do grupo não probióticos apresentaram taxas mais altas para o uso de

antibióticos, corticosteróides, imunoglobulina intravenosa, oxigenoterapia, cânula nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva e internação na UTI, comparados ao grupo que fez uso de probióticos, dentre eles: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Enterococcus* (ZHANG et al., 2021).

Diantes dos resultados obtidos, é importante ressaltar que a presença de fezes com SARS-CoV-2 mostraram resultados clínicos significativos em relação aos microorganismos patogênicos, e que em pessoas saudáveis, a presença de bactérias comensais foram abundantes. Outro fator é que quaisquer alterações na composição e diversidade da microbiota intestinal podem não apenas desencadear distúrbios intestinais, mas também influenciar outros órgãos, como pulmões, coração, fígado e rins, por meio de mecanismos neurais, endócrinos, imunológicos, humorais e metabólicos, explicando assim como a presença de distúrbios gastrointestinais em pacientes com COVID-19 pode estar relacionada a um curso clínico mais agressivo da doença (ZHANG et al., 2021).

ZHANG e seus colaboradores (2021) ressaltam que a disbiose pode ser a causa ou consequência da doença, porém a consequência se torna mais evidente, os probióticos podem ser usados para reduzir a carga e a gravidade da COVID-19, diminuindo o uso de certos medicamentos como corticoides e antibióticos, além de reduzir a quantidade de pessoas nas unidades de terapias intensivas e o uso de ventilação mecânica. Essas intervenções terapêuticas podem ser úteis nos casos leves e moderados da doença.

Além do mais sugere-se que os probióticos tenham efeitos moduladores imunológicos nutricionais e benéficos em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). Em um estudo anterior, os efeitos antiinflamatórios dos probióticos em pacientes com DII revelaram que os probióticos podem ter efeitos desejáveis, resultando em benefícios clínicos (LOREA et al., 2007). Esses efeitos são benéficos para a saúde das pessoas, já que os probióticos promovem incluem a prevenção da constipação, diarreia associada a antibióticos e o aprimoramento do sistema imunológico (CREMONINI et al., 2002; BAE ET AL., 2018). Como as comunidades microbianas intestinais não são permanentes e podem ser alteradas por vários fatores, como estilo de vida, dieta e antibióticos, os probióticos podem ser usados para tratar e prevenir uma variedade de distúrbios intestinais.

A detecção viral e a persistência a longo prazo em amostras fecais de pacientes com COVID-19 sugerem a possível via oral-fecal de transmissão, exigindo, portanto, precauções adicionais para evitar a exposição a possíveis fontes de contaminação, como fezes, vômitos e outros fluidos corporais (TIAN et al., 2021).

O farmacêutico é importante diante da temática apresentada, atuando na assistência farmacêutica, afim de promover o uso racional de medicamentos, evitando por tanto as tão chamadas “fake news”, onde o uso irracional de medicamentos para combater a COVID-19, foi um tema bastante discutido. O farmacêutico visa a propor estratégias para ajudar a intervir nos sintomas intestinais durante a infecção pela COVID-19, como o uso de probióticos, controle na disseminação da doença, formulação de vacinas e medicamentos para combater a pandemia da COVID-19. É de suma importância a atuação do farmacêutico perante um tema tão importante e sua contribuição nas equipes multidisciplinares de saúde.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho mostrou que a microbiota intestinal pode ser modulada por bactérias patogênicas durante a infecção pela COVID-19 e em pacientes com comorbidades, mas também pode ser modulada de forma positiva durante o uso de probióticos. Sintomas intestinais durante a COVID-19 mostraram uma piora do prognóstico em relação a pacientes com COVID-19 sem sintomas intestinais. Mediadores inflamatórios mostraram-se importantes biomarcadores da inflamação intestinal durante a COVID-19, o eixo intestino-pulmão demonstrou estar associado a resposta imune das pessoas, independente da infecção pela COVID-19, visto que pacientes saudáveis compartilham uma microbiota benéfica, mantendo portanto, a homeostase intestinal e pulmonar.

7 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

AHLAWAT, et al., 2020. **Immune coordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection.** Lett. Applic. Microbiol. (2020)

ANTONELLI, J. et al., 2020. **Clostridioides difficile (formerly Clostridium difficile) infection in critically ill patients: an expert statement;** Med Intensive Therapy., 46 (2) (2020), pp. 215-224

ATARASHI, K. et al. **Induction of Treg by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota.** Nature 500:232-236.

BAE JY, et al., 2018. **Effects of the probiotics Lactobacillus plantarum and Leuconostoc mesenteroides on seasonal human and avian influenza viruses.** J. Microbiol. Biotechnology. 28: 893-901.

BANERJEE, A. et al. **Bats and Coronaviruses.** Virus. 2019; 11.

BINGULA, R. et al. **Desired turbulence? Gut-lung Axis, immunity, and lung Cancer.** J. Oncol. (2017), p. 2017,

BISCHOFF, SC. et al. **Intestinal permeability - a new target for disease**

BORGES, A. et al., 2020. **SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais.** Salvador: Edufba, 2020. v. 1.

BOTTARI B, et al., 2017. **Characterization of the peptide fraction of digested Parmigiano Reggiano cheese and its effect on the growth of lactobacilli and bifidobacteria.** Int J Food Microbiol. 255: 32 - 41

CASCELLA M, et al., 2020. **“Features, Evaluation and Treatment Coronavirus(COVID-19),”** in StatPearls (Treasure Island (FL: StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC).

CAVEZZI A, et al., 2020. **COVID-19: hemoglobin, iron and hypoxia in addition to inflammation.** A narrative review. Practice Clinic. 2020; 10 :1271

CHAN, JF-W et al. **Genomic characterization of the 2019 human pathogenic novel coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan** Emerge Microb. Infect., 9 (1) (2020), pp. 221 - 236

CHEN, N. et al., 2020. **Epidemiological and clinical features of 99 cases of 2019 coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study**; *Lancet*, 395 (10223) (2020), pp. 507-513

CHEUNG KS, et al. **Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: a systematic review and meta-analysis**. *Gastroenterology* (2020) 159:81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065

CIPRIANO, M. et al. **Gastrointestinal infection may be new focus for coronavirus diagnosis**; *Cureus*, 12 (3) (2020), Artigo e7422

COOPER, HM. **Scientific Guidelines For Conducting integrative research reviews**. *Review of Educational Research*, v.52, n.2, p. 291-302. 1982.4.

COOPER, HM. **Interating research: A guide for literature reviews**. 2.ed. Newbury Park. Sage, 1989

CRAWFORD SE, et al. **Rotavirus infection**. *Nat Rev Dis Primer* (2017) 3:17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83

CREMONINI F, et al., 2002. **Meta-analysis: The effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea**. *Food. Pharmacol. To have*. 16: 1461-1467.

DHAR, D. et al. **Gut microbiota and Covid-19 - possible link and implications**. *Virus Research* 285 (2020) 198018
Received April/May 2020. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220304603?via%3dHub> Acesso em: 14 fev. 2022.

DU, M. et al. **Multimic assessment of gastrointestinal and other clinica features of COVID-19; *Gastroenterology*, 158 (8) (2020), pp. 2298-2301 e7**

DUMAS, A et al. (2018). **The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases**. *Cell. Microbiol.*

DUNCAN, SH. et al. **Use of acetate and butyryl coenzyme A (CoA): acetate- CoA transferase in butyrate-producing bacteria of the human large intestine**. *Appl Environ Microbiol* 68:5186–5190.

ELINAV, E. et al., 2011. **The NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and the risk of colitis**. *Cell* 145, 745-757 (2011).

ETTAYEBI K, et al. **Replication of human noroviruses in human enteroids derived from stem cells**. *Science* (2016) 353:1387-93. doi:10.1126/science. aaf5211

FAHIMI, H. et al. **Dengue virus and promising vaccines based on domain III of the envelope protein** *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 102 (7) (2018), p. 2977 – 2996

FALCI, F et al. **Revisão integrativa versus revisão sistemática**. *Revista Mineira Enf.* DOI: 10.5935/1415-2762.20140001. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/reme.org.br/pdf/v18n1a01.pdf> Acesso em: 16 fev.2022

GAEBLER C, et al. **Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2**(2020). Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.03.367391v2>>. Acesso em: 11 jul. 2022

GAO, J. et al. **Impact of gut microbiota on gut immunity mediated by tryptophan metabolism**. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 13

GILL, S.R. et al. **Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome**. *Science.*, 312 (5778) (2006), pp. 1355-1359,

GOU, W. et al. **Gut microbiota may be behind the predisposition of healthy individuals to COVID-19**. *MedRxiv* (2020)

GROVES et al. **Respiratory viral infection alters the intestinal microbiota inducing inappetence**. *mBio*, 11 (1) (2020), pág. 1-17, 10.1128/mBio.03236-19. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.03236-19> Acesso em: 15 fev.2022

GU S. et al. **Gut microbiota changes in patients with COVID-19 or H1N1 influenza**. *Clin Infect Dis* June 4, 2020

GU, J. et al. **COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission**; *Gastroenterology*, 158 (6) (2020), pp. 1518-1519

GUAN, WJ. et al. **Clinical features of coronavirus disease 2019 in China**; *N.Engl. J. Med.*, 382 (18) (2020)

GUADAGNUCC ET AL., 2011. **Norovirus: an overview**. *Virology Center, Center for Enteric Diseases*, São Paulo, SP, Elsevier 2011

GUO, M., Tao, W., Flavell, R.A. et al. **Potential intestinal infection and faecal–oral transmission of SARS-CoV-2**. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **18**, 269–283 (2021).

- GURUNG, M. Et al. **Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology.** EBioMedicine, 51 (2020), p. 102590,
- HALL, A.B. et al. **Human genetic variation and the gut microbiome in disease.** Nat. Rev. Genet., 18 (11) (2017), pp. 690-699
- HARMER, D. et al. **Quantitative profile of mRNA expression of ACE 2, a novel angiotensin-converting enzyme homologue;** FEBS Let., 532 (1–2) (2002), pp. 107 -110, 10.1016/S0014-5793(02)03640-2 John Wiley & Sons, Ltda. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579302036402> Acesso em: 15 fev. 2022
- HASHIMOTO T, et al. **ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation.** Nature (2012) 487:477-81. doi: 10.1038/natureza11228
- HAMMING I, et al., 2004. **Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for the SARS coronavirus.** A first step towards understanding the pathogenesis of SARS. J Pathol 203:631-637.
- HOLSHUE, ML. et al. **First case of the new coronavirus of 2019 in the United States;** N. Engl. J. Med., 382 (10) (2020), pp. 929 – 936
- HUANG C, et al., 2020. **Clinical characteristics of patients infected with the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet 395:497-506.
- HUANG, KJ et al., 2005. **An interferon-gamma-related cytokine storm in patients with SARS.** J. Med. Viral. 75, 185-194 (2005).
- HU, K. et al. **COVID-19: risk factors for severe cases of delta variant;** Aging, 13 (20) (2021), pág. 23459 – 23470
- JIA, W. G. et al. **Bile acid–microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis.** Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. (2018), pp.111-128,
- JIN, X. et al. **Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms;** Gut, 69 (6) (2020), pp. 1002- 1009
- KEELY et al. **Cross-talk lung- intestinal in inflammatory mucosal disease.** Mucosal Immunol., 5 (1) (2012), pp. 7-18, 10.1038/mi.2011.55. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mi201155> Acesso em: 15 fev. 2022

- JOSÉ RJ, et al., 2020. **Tempestade de citocinas COVID-19: a interação entre inflamação e coagulação.** *Lancet Respir Med* 8:e46–e47.
- JONKERS D et al., 2007. **Probiotics in gastrointestinal and liver diseases.** *Food Pharmacol Ther* 2007; 26 (Suppl. 2): 133
- KHAN, I. et al. **Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome.** *Pathogens*, 8 (3) (2019), pp. 1-28,
- KIM, et al., 2020. **Does an altered gut microbiota and associated leaky gut affect the severity of COVID-19?.** *mBio* Vol. 12, No. 1. January 12, 2021
- KIRKEVOLD, M. **Integrative nursing research.** In: 8S International Conference on Nursing Research. 1995, Lisboa
- KOH, A. et al. **From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites.** *Cell* 165:1332–1345.
- LAGO, I. et al. **Characteristics and Prognosis of Patients With Inflammatory Bowel Disease During the SARS-CoV-2 Pandemic in the Basque Country (Spain).** *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):781-783. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.043. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330477; PMCID:PMC7194905.
- LAI, CC. et al. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and challenges.** *Antimicrobial Agents Int J*. 2020; 55:105924.
- LAMERS MM, et al. **SARS-CoV-2 productively infects human intestinal enterocytes.** *Science* (2020) 369:50–4. doi: 10.1126/science.abc1669
- LEE N, et al., 2007. **Fecal viral concentration and diarrhea in norovirus gastroenteritis.** *Emerg Infect Dis* 2007;13:1399-401.
- LEI J et al., 2018. **Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein.** *Antiviral Res*. 149, 58–74. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.11.001
- LEUNG et al. **Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome -gastroenterology-associated coronavirus infection** 125 (4) (2003), pp. 10111017,10.1016/j.gastro.2003.08.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508503012150>cesso em:15 fev. 2022

LEVETT PN, et al., 1996. **Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structured viruses in a pediatric population.** J Clin Microbiol 1996;34: 1497-501

LI, F. **Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins.** Annual Review of Virology, 3 (2016), pp. 237 – 261

LIANG W, et al. **Diarrhea may be underrated: a missing link in the 2019 novel coronavirus.** Gut (2020) 69:1141-3. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320832

LIN L, et al. **Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection.** Gut (2020) 69:997-1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013

LOOFT, et al., 2012. **Side effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes.** Gut microbes, 3 (5) (2012), p. 463, 10.4161/gmic.21288

LOPEZ-SILES M, et al. **Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnosis and prognosis.** ISME J 11:841-852. (2017)

LOREA B et al., 2007. **Anti-inflammatory effects of probiotic yogurt in patients with inflammatory bowel disease.** Clin. Exp. Immunol. 149: 470-479.

LUCAS, C. et al. **Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19.** Nature **584**, 463–469 (2020).

LUK, HK. et al. **Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of the SARS coronavirus** Infect. Gene Evolve (2019)

M.E, 2012. **Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours.** Immunology (2012), pp. 1-8

MA, W.T. et al. **The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review;** Front Immunol. 2019; 10: 1551

MCALEER, JP e Kolls, JK (2018). **Contributions of the gut microbiome to pulmonary immunity.** EUR. J. Immunol. 48, 39-49. doi: 10.1002/eji.201646721

MARSLAND BJ, Trompette A, Gollwitzer ESJAOTATS. **The gut-lung axis in respiratory disease** . Ann Am Thorac Soc. 2015;12 (Suplemento 2): S150– S156.

MASTERS, PS et al. **in Fields Virology** (eds Knipe, DM & Howley, PM) 825–858(Wolters Kluwer, 2013).

MAZMANIAN, S.K. Round, J.L. **Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota.** Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A., 107 (27) (2010), pp. 12204-12209

MEGYERI K, ET AL., 2021. **COVID-19-associated diarrhea.** World J Gastroenterol 2021; 27(23): 3208-3222 [PMID: 34163106 DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208]

MIRANDA, V. **Relação entre SARS-CoV-2, a microbiota intestinale a presença de sintomas digestivos.** Rev Cubana Pediatr. Abr.-Junho.2021Epub 01-Jun- 2021. Disponível em:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312021000200009 &lang=en Acesso em: 15 fev. 2022

MONTELEONE, G. et al., 1999. **Bioactive IL-18 expression is upregulated in Crohn's disease.** J. Immunol. 163, 143-147 (1999).

MOSCA, A. et al. **Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem?** Front. Microbiol., 7 (March) (2016), pp. 1-12,

NEGI, D.K. et al. **Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory.** Front. Immunol., 10 (October) (2019), pp. 1- 12

OLIVEIRA et al., 2021. **Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19** Frente. Immunol., 24 de fevereiro de 2021 Seg. Imunidade Mucosa

ONG J, et al. **COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective.** Gut (2020) 69:1144-5. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321051

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Doença de coronavírus 2019(COVID-19). Relatório de Situação - 51: OMS, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10> . Acesso em:06 jun. 2022.

PAN, X. et al. **Classification, hepatotoxic mechanisms, and targets of risk ingredients in traditional Chinese medicine-induced liver injury;** Toxicol. Lett.,323 (2020), págs. 48 – 56

PHAN, T. **New coronavirus: from discovery to clinical diagnosis** Infect. Gene Evolve, 79 (2020), Article 104211

PETAKH, et al., 2022. **"Immunoregulatory Intestinal Microbiota and COVID-19 in Patients with Type Two Diabetes: A Double-Edged Sword"**

Viruses 14, no. 3: 477.

PIZARRO, TT et al., 1999. **IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is upregulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells.** J. Immunol. 162, 6829-6835 (1999).

RAJ, VS et al. **Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human EMC-coronavirus.** Nature 495, 251-254 (2013). Demonstration that DPP4 is the receptor for MERS-CoV.

RAJPUT, A. **Annual Review of ICSID Cases, 2021.** Manchester Journal of International Economic Law; 18(3):424-461, 2021.

REDD, WD. et al. **Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study;** Gastroenterology, 159 (2) (2020), pp. 765-767 e2

RODRIGUES, W. **Metodologia Científica,** FAETEC/IST, Paracambi (2007) Rooks, M.G. Garrett, W.S. **Gut microbiota, metabolites and host immunity.** Nat. Rev. Immunol. (2016), pp. 341-352

ROSA, CP. et al. **Disbiose intestinal induzida por vancomicina durante infecção pulmonar por Pseudomonas aeruginosa em um modelo de camundongo;** J. Leukoc. Biol., 107 (1) (2020), pp. 95 – 104

ROY, K. et al. **COVID-19 and gut immunomodulation.** World J Gastroenterol 2021; 27(46): 7925-7942

SAAD, S. **Probióticos e prebióticos: o estado da arte.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Tocantins, v. 42, n. 1, p. 1-16, jan./mar. 2006. doi: 10.1590/S1516-93322006000100002.

SAHIN A. R. (2020). **2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature.** EJMO 4, 1–7. doi: 10.14744/ejmo.2020.12220

SAMUEL, BS et al. **The effects of gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty acid-binding G protein-coupled receptor, Gpr41.** Proc Natl Acad Sci USA 105:16767–16772.

SCHMULSON, M. et al. **Caution: Gastrointestinal symptoms may be a manifestation of COVID-19;** Rev. Gastroenterol. Mexico, 85 (3) (2020), pp. 282 –287

SCHOEMAN, D. et al. **Coronavirus envelope protein: current knowledge.** Virol

J. 2019; 16:69. Z. Song, et al; 2019. **From SARS to MERS, putting coronaviruses in the spotlight.** *Virus*, 11 (1) (2019), p. 59

SHANAHAN F, 2010. **Probiotics in Perspective.** *Gastroenterology* 2010; 139 : 1808 - 12 .

SIEGMUND, B. et al., 2001. **Interleukin-18 neutralization reduces severity in murine colitis and intestinal production of IFN-gamma and TNF-alpha.** *I am. J. Fisiol. Regular Integr. Comp. Physiological* 281, R1264–R1273 (2001). Return to ref 112 in article

SINHA P, et al., 2020. **Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19?** *JAMA Intern Med* 180:1152.

SINGHAL T. **A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19).** *Indian J Pediatr.* 2020 Apr;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6. Epub 2020Mar 13. PMID: 32166607; PMCID: PMC7090728.

SINGHAL R, et al., 2020. **Oxygen battle in the gut: Hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the gut.** *J Biol Chem.* 2020; 295:10493-10505.

SINGH AK. et al. **Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India.** *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jul- Aug;15(4):102146. doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.019. Epub 2021 May 21. PMID: 34192610; PMCID: PMC8137376.

SONG, H. et al. **Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 137:852-860.

SPAGNOLELLO O, et al., 2021. **Targeting the microbiome: an alternative strategy to combat SARS-CoV-2 infection.** *Chemotherapy* 2021; 66:24–32. 2021, Vol.66, No. 1-2. June 2021

TANG, W.H.W. et al. **Gut microbiota in cardiovascular health and disease.** *Circ. Res.*, 120 (7) (2017), pp. 1183-1196, Tavares, Marcela. et al. **Revisão integrativa: o que é e como fazer;** *Scielo.* Jan-Ma 2010. Disponível em:
[https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=pt#:~:text=A%20re%20vis%C3%A3o%20integrativa%20determina%20o,%20cuidados%20prestados%20ao%20paciente\(%20Acesso em: 16 fev. 2022](https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=pt#:~:text=A%20re%20vis%C3%A3o%20integrativa%20determina%20o,%20cuidados%20prestados%20ao%20paciente(%20Acesso em: 16 fev. 2022)

TAO, W. et al. **Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18.** *Med. Microecol.* 5, 100023 (2020).

TIAN Y, et al., (2021) **Gut microbiota may not be fully restored in recovered COVID-19 patients after 3-month recovery.** *Front. Nutri.* 8:638825. doi: 10.3389/fnut.2021.638825

TROMPETTE, et al., 2014. **Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis.** *nat. Med.*, 20 (2) (2014) , pp. 159 - 166 , 10.1038/nm.3444

TU et al., 2008. **Norovirus excretion in an aged care setting.** *J Clin Microbiol* 2008;46:2119-21

UKENA, SN. et al. **Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut, increasing mucosal integrity.** *PLoS One* 2 (12). 2007. Dez.12 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001308>

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. **Capacitação: App Rayyan para revisões sistemáticas, integrativas e de escopo** - 2005. Disponível em: https://bibliotecas.ufpr.br/evento/03_2022_rayyan/. Acesso em 01 Ago. 2022

VIANA SD, et al. **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 Sep; 62:101123. doi: 10.1016/j.arr.2020.101123. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32683039; PMCID: PMC7365123.

VILLANUEVA M.J. et al. **Gut microbiota: a key player in health and disease.** A review focused on obesity. *J. Physiol. Biochem.*, 71 (3) (2015), pp. 509- 525

VODNAR, DC. et al. **Coronavirus disease (COVID-19) caused by infections (SARS-CoV-2): a real challenge for the human gut microbiota;** *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 10 (2020), Artigo 575559

WALLS A. C., Park Y. J., Tortorici M. A., Wall A., McGuire A. T., Velesler D. (2020). **Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.** *Cell* 181281-292, e286. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058

WAN, Y. et al. **Enteric involvement in hospitalized patients with COVID-19 outside of Wuhan;** *Lanceta Gastroenterol. Hepatol.*, 5 (6)(2020), pages. 534 –535

WANG et al. **A novel coronavirus outbreak of global health concern.** *Lancet*(2020), pp. 470-473, 10.101/S0140- 6736(20)30185-9. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)-Acesso em: 14 fev. 2022

WANG, FS. et al. **What to do next to control the 2019-nCoV epidemic?** *Lancet*, 395 (10222) (2020), pp. 391-393

WANG, J. et al. **ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism;**

medRxiv. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020545>.
Acesso em: 10 mar. 2022

WEIJIE G, Zhengyi N, Yu H, et al. **Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China**. medRxiv preprint. 2020.

WIT, E., et al. **SARS and MERS: Recent insights into emerging coronavirus**. Nat Rev Microbiol 14, 523-534 (2016).

WOO, PC. et al. **Coronavirus genomics and bioinformatics analysis** Viruses,2(8) (2010), pp. 1804-1820

WU Y, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in fecal samples**. Gut lancet. Hepat.,1253 (20) (2020) , pp. 20-21, 10.1016/S2468-1253 (20)30083-2

WANG, P. et al., 2015. **Nlrp6 regulates intestinal antiviral innate immunity**. Science 350, 826-830 (2015).

XIAO F, et al. **Evidence for SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection**. Gastroenterology (2020) 158:1831–3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.

XU Y, et al. **Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence of persistent fecal viral shedding**. Nat Med (2020)26:502–5. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4

XU Z, et al., 2020. **Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome**. Lancet Breath Med 8:420–422.

YANG, X. et al. **Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective,observational study**; Lancet Respir. Med., 8 (5) (2020), pp.475 – 481

Yang, Y. et al. **Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome**. Preprint at medRxiv

YEOH, et al. **Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in COVID-19 patients**. Open Access Journals,Gut: first published as 10.1136/gutjnl-2020- 323020 on 11 January 2021.
Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/70/4/698.full.pdf>. Acesso em: 14fev. 2022.

- YESUDHAS, D. et al. **COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics.** *Infection* 49, 199–213 (2021). <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
- YOSHIKAWA T, et al., 2009. **Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate the pathogenesis of SARS by modulating the intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells.** *J Virol* 83:3039–3048.
- ZALAR, B. et al. **The role of microbiota in depression - A Brief review.** *Psychiatr. Danub.*, 30 (2) (2018), pp. 136-141
- ZHANG, D. et al. **The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases.** *Front. Microbiol.*, 11 (February) (2020), pp. 1-14
- ZHANG, JJ. et al. **Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China;** *Allergy*, 75 (7) (2020), pp. 1730-1741
- ZHANG, W. et al. **Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.** *Emerging microbes & infections*, v. 9, n. 1, p. 386–389, 2020.
- ZHENG, M.; SONG, L. **Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV.** *Cellular & molecular immunology*, maio 2020.
- ZHIHUA, Y. et al., 2022. **Traditional Chinese Medicine against COVID-19: Role of gut microbiota;** Elsevier may 2022, 112787
- ZHOU, M. et al. **An outbreak of pneumonia associated with a novel coronavirus of likely bat origin;** *Nature*, 579 (7798) (2020), pp. 270-273
- ZHOU, F. et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study;** *Lancet*, 395 (10229) (2020), pp. 1054-1062
- ZHOU Y, et al., 2020. **Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in critically ill COVID-19 patients.** *Natl Sci Rev* 7:998–1002.
- ZHONG, BL. et al **Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey.** *Int J Biol Sci.* 2020 Mar 15;16(10):1745-1752.
- ZHU, Z. et al. **Prediction of coronavirus receptor binding domain**

usage based on kmer frequency in spike protein *Infect. Gene Evol.*: Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases, 61 (2018), pp. 183 –184

ZHU, S. et al., 2017. **The Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells.** *Nature* 546, 667-670 (2017).

ZUO, T. et al. **Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization.** *Gastroenterology* 2020; 5085: 34701-3470

ZUO, T. et al. **Changes in the intestinal microbiota of patients with COVID-19 during the time of hospitalization;** *Gastroenterology*, 159 (3) (2020), pp. 944- 955e8

ZUO ET AL., 2020. **Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19.** *Gut*, 2021 Feb;70(2):276-284.

ZUO, T. et al. **Gut Microbiome Alterations in COVID-19** *Genomics, Proteomics e Bioinformatics* 2021, October, vol 19, pages 679-688; 5085: 34701-3470 “a”

ZUO, T. et al **Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19.** *Gut* 2021;70:276-284. “b”