**JAQUELINE SAMARA DE OLIVEIRA MARINHO**

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E A COVID-19**

**Jaú - SP**

**2021**

**JAQUELINE SAMARA DE OLIVEIRA MARINHO**

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E A COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), apresentado ao curso de Biomedicina, das Faculdades Integradas de Jaú - FIJ, para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da profª Drª Tanize do Espirito Santo Faulin.

**Jaú - SP**

**2021**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação da Publicação

Serviço de Documentação das Faculdades Integradas de Jaú

**FICHA CATALOGRÁFICA**



**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO: RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E A COVID-19**

**AUTORES:**

1. **JAQUELINE SAMARA DE OLIVEIRA MARINHO**

**ORIENTADORA: PROFª DRª TANIZE DO ESPIRITO SANTO FAULIN**

 Aprovado como parte das exigências para a obtenção do grau de **BACHAREL EM BIOMEDICINA** pela Comissão Examinadora.

Profª Drª Tanize do Espirito Santo Faulin – Orientadora – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Dr. Thiago de Souza Candido – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Dr. André Luiz Ventura Sávio – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Jaú \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ de 2021.

**AGRADECIMENTOS**

 Agradeço primeiramente a Deus, agradeço o apoio de minha família por todo esse período de graduação, e agradeço a minha orientadora Tanize do Espirito Santo Faulin, pela paciência e por toda ajuda, por ter feito a realização desse trabalho possível.

*A educação faz sentido porque as mulheres e homens aprendem que através da aprendizagem podem fazerem-se e refazerem-se, porque mulheres e homens são capazes de assumirem a responsabilidade sobre si mesmos como seres capazes de conhecerem.*

*Paulo Freire*

**RESUMO**

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E A COVID-19**

 A microbiota intestinal pode conduzir remotamente a resposta do hospedeiro às infecções respiratórias virais. O desequilíbrio da microbiota pode piorar a infecção e causar complicações. A microbiota intestinal desempenha um papel importante na homeostase do hospedeiro, tais como: metabolismo, proteção estrutural contra patógenos, proteção da barreira intestinal e composição da permeabilidade, "educação" da imunidade do hospedeiro. A diversidade da microbiota intestinal em idosos diminui, e COVID-19 é principalmente fatal em pacientes idosos. O objetivo desde trabalho é abordar a relação entre a microbiota intestinal humana e a COVID-19 para melhor compreender o papel dos microrganismos que vivem no intestino na infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 e os efeitos desta infecção na microbiota. Esta revisão bibliográfica narrativa foi construída a partir de artigos científicos na base de dados PubMed.O papel da microbiota intestinal nesta doença é destacado. A nutrição personalizada e a suplementação intestinal podem ser um dos métodos preventivos que podem minimizar o impacto dessa doença principalmente em pacientes idosos e imunocomprometidos. Mais estudos podem ser iniciados para observar o efeito da co-suplementação de alimentos funcionais personalizados, incluindo prebióticos ou probióticos, juntamente com as terapias atuais.

**Palavras-chave:** imunidade; probióticos; patógenos

**ABSTRACT**

**RELATIONSHIP BETWEEN HUMAN GUT MICROBIOTA AND COVID-19**

The intestinal microbiota can remotely drive the host response to viral respiratory infections. Imbalances in the microbiota can worsen the infection and cause complications. The intestinal microbiota plays an important role in host homeostasis, such as: metabolism, structural protection against pathogens, intestinal barrier protection and permeability composition, "education" of host immunity. Intestinal microbiota diversity in the elderly decreases, and COVID-19 is mainly fatal in elderly patients. The objective of this work is to approach the relationship between the human intestinal microbiota and COVID-19 to better understand the role of microorganisms that live in the intestine in the infection caused by the SARS-CoV-2 virus and the effects of this infection on the microbiota. This narrative literature review was built from scientific articles in the PubMed database. The role of the intestinal microbiota in this disease is highlighted. Personalized nutrition and intestinal supplementation can be one of the preventive methods that can minimize the impact of this disease, especially in elderly and immunocompromised patients. More studies can be initiated to look at the effect of co-supplementation of personalized functional foods, including prebiotics or probiotics, along with current therapies.

**Keywords:** immunity; probiotics; pathogens

**1 INTRODUÇÃO**

Microbiota normal é um termo que se refere aos vários microrganismos que residem permanentemente em determinados sítios corporais, como por exemplo na pele, na orofaringe, no cólon e na vagina. Os membros da microbiota normal variam de um sítio a outro quanto ao número e ao tipo. O sistema nervoso central, o sangue, os brônquios inferiores e alvéolos, o fígado, o baço, os rins e a bexiga são desprovidos de microrganismos, exceto por aqueles organismos transientes (LEVINSON, 2010).

A microbiota intestinal humana é formada por 1014 microrganismos residentes incluindo bactérias, arqueas, vírus e fungos. As bactérias intestinais em indivíduos saudáveis são dominadas por quatro filos: *Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes*. O cólon abriga uma densidade extremamente alta de bactérias das famílias *Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae, Lachnospiraceae e Ruminococcaceae*. A microbiota intestinal tem função fundamental na saúde por meio de suas ações protetoras, tróficas e metabólicas (DHAR; MOHANTY, 2020).

De acordo com Viana; Nunes e Reis (2020), a microbiota intestinal desempenha importantes funções na homeostase do hospedeiro, tais como: efeitos metabólicos; proteção estrutural contra patobiontes, preservando a composição da barreira intestinal e permeabilidade; “educação" da imunidade do hospedeiro.

A microbiota intestinal pode, inclusive, impulsionar remotamente a resposta do hospedeiro às infecções virais respiratórias. A disbiose, um desequilíbrio da microbiota intestinal, pode piorar o desfecho da doença. No cenário de infecções por influenza, os resultados de experimentos com tratamento com antibióticos para esgotar a microbiota residual, demonstraram que a microbiota intestinal é crítica para controlar a replicação viral. A alteração da microbiota intestinal com antibióticos aumenta a gravidade da infecção e estimular o microbioma com uma dieta rica em fibras tem o efeito oposto. Os mecanismos estimuladores envolvem ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs, produtos finais da fermentação da fibra alimentar por bactérias comensais) que são absorvidos e atuam nas células imunes para diminuir o componente inflamatório da infecção (TROTTEIN; SOKOL, 2020).

Uma infecção viral respiratória, chamada de COVID-19 (*Coronavirus Disease* 2019), surgiu em dezembro de 2019 na China e, devido ao seu alto índice de contágio, se espalhou pelo mundo tornando-se rapidamente uma pandemia. Esta infecção é causada por um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2), o qual é transmitido por gotículas respiratórias (VODNAR et al., 2020).

De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2021), até o momento (outubro/2021), 245.373.039pessoas tiveram COVID-19 no mundo e destas 4.979.421 vieram a óbito. Desde o início da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, vários pesquisadores têm estudado o efeito da microbiota intestinal na COVID-19 e avaliado se a disbiose intestinal influencia a manifestação clínica desta doença.

Desse modo, o objetivo desde trabalho é abordar a relação entre a microbiota intestinal humana e a COVID-19, discorrendo sobre os efeitos de uma sobre a outra e complementarmente se os microrganismos intestinais podem colaborar no tratamento da COVID-19.

**2 REVISÃO DE LITERATURA**

**2.1 A ATUAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NO SISTEMA IMUNOLÓGICO**

O intestino humano é um nicho ecológico para uma enorme população de microbiota entérica, majoritariamente dominada por *Bacteroidetes* e *Firmicutes* que produz vários metabólitos para manter a homeostase intestinal. A microbiota intestinal desempenha papéis importantes, como síntese de vitaminas, proteção contra patógenos, desenvolvimento e maturação do sistema imunológico do hospedeiro, angiogênese intestinal, e diferenciação e proliferação do epitélio intestinal (AHLAWAT; ASHA; SHARMA, 2020).

As interações do hospedeiro com a microbiota são complexas, muito numerosas e bidirecionais. A microbiota intestinal regula significativamente o desenvolvimento e a função do sistema imunológico inato e adaptativo (DHAR; MOHANTY, 2020).

A microbiota induz alfa-defensina, IgA secretora e alguns outros AMPs (peptídeos antimicrobianos) em seu mecanismo de defesa, atingindo células linfoides inatas, mas principalmente atinge o sistema imune inato e adaptativo ao influenciar os receptores de células epiteliais ou macrófagos, como os receptores toll-like (TLRs) ou NOD-like receptors (NLRs). Os TLRs participam do desenvolvimento normal do sistema imunológico da mucosa intestinal, reduzem a inflamação e promovem a tolerância imunológica aos componentes normais da microbiota. Os NLRs estão envolvidos na regulação dos níveis de IL-18, resposta imune, disbiose e hiperplasia intestinal (GONZALEZ et al., 2021).

Os comensais intestinais secretam peptídeos antimicrobianos, competem pelos nutrientes e pelo local do habitat, auxiliando assim no estado de homeostase. A homeostase do intestino imunológico é realizada pelo ajuste fino do equilíbrio regulatório das respostas pró-inflamatórias, como Th17 versus células T regulatórias inflamatórias (Tregs), que é, em última análise, controlado pelos microrganismos comensais (DHAR; MOHANTY, 2020).

Vários receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) localizados em compartimentos distintos das células hospedeiras reconhecem componentes estruturais de microrganismos, denominados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), desencadeando assim a produção de efetores de células do sistema imunológico. Os ligantes derivados da microbiota intestinal comensal são denominados padrões moleculares associados a micróbios (MAMPs). Estes são capazes de envolver PRRs para um ajuste equilibrado de respostas pró e anti-inflamatórias decorrentes da imunidade inata e adaptativa do hospedeiro. As reações imunológicas diferenciais para sinais derivados de microrganismos patogênicos ou comensais ocorre por meio de células que expressam PRRs, com base no ligante (PAMPs ou MAMPs), tipo de célula ou receptores envolvidos (VIANA; NUNES; REIS, 2020).

O intestino representa o ambiente com mais agentes microbianos em humanos. A microbiota intestinal saudável (eubiótica) é um ecossistema altamente heterogêneo, incluindo organismos eucarióticos (leveduras), vírus, arqueias e bactérias. Os últimos são os membros mais representados e incluem nove filos diferentes, dos quais *Bacteroidetes* e *Firmicutes* representam as populações mais comuns.

Diferentemente do intestino, a microbiota é menor no pulmão, estando principalmente associada às superfícies mucosas. A microbiota intestinal de pacientes com COVID-19 demonstrou uma alta quantidade de patógenos oportunistas sobre os comensais que persistiram após esfregaços negativos e resolução dos sintomas respiratórios. A abundância de *Coprobacillus, Clostridium ramosum e Clostridium hathewayi* foi correlacionada com a severidade de COVID-19. Outro estudo confirmou uma alta prevalência de patógenos oportunistas em pacientes com COVID-19, incluindo *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* e *Actinomyces* com uma abundância relativa reduzida de simbiontes (BATTAGLINI et al., 2021).

**2.2 O EIXO INTESTINO-PULMÃO**

O eixo intestino-pulmão é uma interferência bidirecional entre o trato intestinal e os pulmões, cuja função é modular a resposta imune em ambos os compartimentos como resultado de sua respectiva composição microbiana e padrões relacionados. Esta interação intestino-pulmão ocorre abrangendo múltiplas comunicações anatômicas e vias complexas, como por exemplo o sistema linfático mesentérico é um deles. Através dessa via, bactérias intactas, seus fragmentos ou metabólitos podem atravessar a barreira intestinal e atingir o sistema circulatório influenciando a resposta imune de outros órgãos, entre eles o pulmão. A disfunção de apoptose postulada no trato intestinal relacionada a infecções respiratórias concomitantes pode ser responsável pelos sintomas gastrointestinais associados a COVID-19 (SPAGNOLELLO et al., 2021).

A microbiota intestinal costuma ser alterada já nos primeiros dias de internação na UTI, alterando tanto a suscetibilidade quanto a gravidade das infecções. Os mecanismos implicados na alteração do eixo microbiota-pulmão-intestino em COVID-19 podem ser: lesão pulmonar direta; expressão de ECA2 (Enzima conversora da angiotensina 2); microbiota intestinal como defesa dos pulmões contra SARS-CoV-2; e resposta imune (BATTAGLINI et al., 2021).

Vários distúrbios gastrointestinais têm manifestações no trato respiratório, assim como, muitas infecções respiratórias são frequentemente acompanhadas por sintomas gastrointestinais, o que sugere que o eixo intestino-pulmão seja uma rede de comunicação bidirecional (AHLAWAT, ASHA, SHARMA, 2020). A ideia de um sistema imunológico integrado da mucosa, como o eixo intestino-pulmão é sustentado pelo fato que esses dois locais da mucosa compartilham a mesma origem embrionária e são semelhantes do ponto de vista estrutural e funcional (DIN et al*.*, 2020).

Os microrganismos intestinais são capazes de regular mucosas distantes do intestino por meio de seus metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta, que podem atingir outros órgãos através da corrente sanguínea para exercer regulação imunológica, indução de imunoglobulinas e efeitos anti-inflamatórios. Estudos recentes demonstraram que produtos que promovem a saúde intestinal, como probióticos e prebióticos, podem reduzir a suscetibilidade a IVAS, com isso pode se concluir que a microbiota intestinal influencia a saúde respiratória. Através do eixo intestino-pulmão metabólitos microbianos intestinais podem impactar o pulmão através do sangue e quando ocorre inflamação no pulmão, pode afetar a microbiota intestinal também (ZEPPA et al., 2020).

A microbiota intestinal afeta a expressão de receptores de interferon tipo I nas células epiteliais respiratórias, que respondem prontamente às infecções virais por meio da secreção de IFN-α e IFN-β, restringindo a replicação viral. Também foi demonstrado que o tratamento com antibióticos e a depleção de bactérias gram positivas do intestino prejudicam a distribuição ou ativação das células dendríticas do trato respiratório e induzem uma diminuição na migração de células dendríticas do pulmão para os linfonodos de drenagem (OLIVEIRA et al., 2021).

Assim como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 utiliza ECA2, um receptor de superfície celular, para entrar nas células hospedeiras. A abundância de ECA2 no tecido pulmonar pode explicar as manifestações respiratórias comuns relacionadas à doença, mas também estão presentes em vários tecidos extrapulmonares, incluindo coração, fígado, rins e intestinos. No intestino, a ECA2 atua como um co-receptor para a absorção de nutrientes e de aminoácidos. Níveis elevados de receptores são encontrados na superfície luminal de células epiteliais diferenciadas no intestino delgado e níveis baixos são encontrados no intestino, células da cripta e cólon. É a presença de ECA2 em todo o trato gastrointestinal que permite que o SARS-CoV-2 penetre no trato gastrointestinal, às vezes causando manifestações gastrointestinais, como diarreia, náuseas, vômitos, anorexia, diminuição do apetite e dor abdominal, ou alguma combinação destes (AGRANOV; GODDARD, 2021).

Um alto nível de citocinas proinflamatórias causada pela disbiose foi previamente associada a diminuição da integridade pulmonar, como na tuberculose (OLIVEIRA et al., 2020). Adicionalmente, a disbiose intestinal está associada ao aumento da mortalidade em infecções respiratórias, provavelmente devido a uma resposta imune desregulada, com aumento da secreção de IFN-γ, IL-6, CCL2 e diminuição de células T regulatórias no pulmão e trato gastrointestinal (OLIVEIRA et al., 2021).

Sabe-se que a microbiota intestinal é responsável por regular as funções fisiológicas de muitos hospedeiros. Vários estudos relataram que a microflora intestinal afeta a saúde pulmonar por meio do eixo intestino-pulmão. Uma das principais complicações associadas à COVID-19 é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), na qual a composição e a função da microbiota podem desempenhar um papel importante. Em muitos casos de COVID-19, observou-se que a microbiota pulmonar é rica em *Bacteroides* intestinais, e esse evento está relacionado ao aumento dos níveis de marcadores inflamatórios plasmáticos. Outro estudo relatou um aumento nos níveis de *Enterobacteriaceae* e *Lacetospirillum* em pacientes criticamente enfermos com SDRA em comparação com pacientes sem essas condições. Esses resultados indicam que a microbiota pode ser considerada um potencial marcador para predizer SDRA e outras possíveis condições relacionadas à patologia do COVID-19. (FERREIRA; VIANA; REIS, 2021).

**2.3 PATOGÊNESE DA COVID-19**

Os coronavírus são vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo, com um genoma de 30 kb. Nas últimas duas décadas ocorreram surtos causados por três coronavírus: SARS-CoV em 2002, MERS-CoV em 2012 e atualmente, SARS-CoV-2. Este último causa a COVID-19, uma doença que acomete principalmente o sistema respiratório e pode causar vários sintomas, desde leves até hipóxia significativa devido à síndrome do desconforto respiratório agudo (KIM, 2021).

Os sintomas comuns da COVID-19 incluem febre, tosse, mialgia, fadiga e pneumonia. Diarreia, náusea e vômito também foram relatados, indicando que o trato gastrointestinal também é um local de infecção. Uma proporção substancial de pacientes parece ter sintomas gastrointestinais detectáveis, embora essa proporção varie dependendo dos diferentes grupos de pacientes estudados (DHAR; MOHANTY, 2020).

O SARS-CoV-2 infecta as células hospedeiras quando sua proteína S se liga ao receptor de superfície celular chamado enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). O receptor está presente na superfície das células epiteliais que revestem os órgãos, incluindo os pulmões e o trato gastrointestinal. Em seguida, o genoma do RNA viral entra no núcleo para replicação. A reprodução viral mata a célula hospedeira, acabando por danificar os tecidos circundantes à medida que a destruição celular se espalha (KIM, 2021).

As evidências sugerem que o receptor ECA2 tem efeitos anti-inflamatórios protetores e a proteína S do vírus regula negativamente sua expressão por meio da liberação aumentada de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, provocando inflamação, permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos para os pulmões (AHLAWAT; ASHA; SHARMA, 2020).

A ECA2 desempenha um papel não catalítico crucial na biologia intestinal e modulação da composição da microbiota intestinal, levando assim a especulação de que os efeitos benéficos da ECA2 são parcialmente mediados pela alteração no microbioma intestinal. Além disso, a ECA2 regula as respostas imunes inatas e influencia a composição da microbiota intestinal do hospedeiro (AHLAWAT; ASHA; SHARMA, 2020).

O SARS-CoV-2 modula vários aspectos celulares durante a multiplicação, incluindo sinalização, transcrição, tradução, divisão celular, o sistema IFN, autofagia e apoptose, bem como a biogênese, função e morfologia das mitocôndrias e vesículas intracelulares. A análise proteômica da fosforilação mostra que a infecção por SARS-CoV-2 afeta a atividade de 97 quinases. As atividades de vários membros da via p38 e da proteína quinases dependentes de guanilato são reguladas positivamente, enquanto as atividades das quinases do ciclo celular (CDK1 / 2/5), quinases da via de sinalização relacionada ao crescimento celular (AKT1 / 2) e reguladores do citoesqueleto diminuição da regulação. Mudanças funcionais nas vias de transdução de sinal demonstraram desempenhar um papel importante no dano citoesquelético induzido por SARS-CoV-2, produção de citocinas e desaceleração da proliferação de células S / transicional G2 (MEGYERI et al., 2021)

A resposta imune de pacientes com COVID-19 é desregulada e os níveis de citocinas inflamatórias e quimiocinas específicas estão elevados. Essas alterações são especialmente óbvias em pacientes em estado crítico. Essa situação geralmente é chamada de tempestade de citocinas. Outros estudos também relataram que a porcentagem de linfócitos sanguíneos pode refletir a progressão e a gravidade da doença, assim como o número de leucócitos e células B e células natural killer (NK). A microbiota intestinal desempenha um papel importante no hospedeiro, incluindo educar e fortalecer o sistema imunológico. Vários estudos relataram que os sistemas imunes inato e adaptativo de pacientes com COVID-19 foram gravemente danificados, e a composição da microbiota intestinal também mudou. Além disso, em comparação com indivíduos saudáveis, a composição microbiana de pacientes com COVID-19 está relacionada a alterações nos níveis de marcadores inflamatórios, o que fortalece a doença(FERREIRA; VIANA; REIS, 2021).

**2.4 EFEITO DA COVID-19 SOBRE A MICROBIOTA INTESTINAL**

Apesar de o SARS-Cov-2 causar principalmente infecção pulmonar por meio da ligação dos receptores ECA2 presentes nas células epiteliais alveolares, foi descoberto recentemente que o RNA do SARS-CoV-2 foi encontrado nas fezes de pacientes infectados. As células epiteliais intestinais, particularmente os enterócitos do intestino delgado, também expressam receptores ECA2. O papel da microbiota intestinal em influenciar as doenças pulmonares é importante. Também é conhecido que a infecção por vírus respiratório causa perturbações na microbiota intestinal. Fatores que podem influenciar a imunidade são a dieta, os fatores ambientais e a genética e eles desempenham um papel importante na formação da microbiota intestinal. (DHAR; MOHANTY, 2020).

A hipóxia é a principal manifestação clínica da COVID-19. A baixa oxigenação é crítica na homeostase intestinal, afetando a composição e a função da microbiota (TROTTEIN; SOKOL, 2020). Sabe-se também que os coronavírus, além de causar disbiose, podem romper a barreira intestinal e promover invasão bacteriana secundária (BARENGOLTS; SMITH, 2020).

Trottein e Sokol (2020) sugerem que a diminuição da disponibilidade do receptor ECA 2 na COVID-19 seja suficiente para alterar a composição da microbiota intestinal. Isto se baseia em uma pesquisa anterior publicada por Hashimoto et al (2012) que mostra que a deficiência na ECA 2 em murinos resulta em suscetibilidade aumentada à inflamação intestinal induzida por dano epitelial, uma vez que a ECA 2 regula a homeostase intestinal de aminoácidos, a expressão de peptídeos antimicrobianos e a ecologia do microbioma intestinal.

Outro estudo mostrou que este novo coronavírus provoca o trato intestinal através de ECA 2 / mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos, uma proteína que desempenha um papel importante no crescimento, proliferação e manutenção celular) / autofagia. A alteração da microbiota acaba levando à ocorrência de sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19 (OLIVEIRA et al., 2020).

Acredita-se também que haja uma relação do eixo intestino-cérebro com os distúrbios gastrointestinais da COVID-19. É possível que o SARS-CoV-2 ou a resposta imune desencadeada por ele afete o sistema nervoso entérico, amplificando a diarreia e estimulando o nervo vago a promover o vômito (TROTTEIN; SOKOL, 2020).

Um estudo na população chinesa relatou que a infecção intestinal do SARS-CoV-2 pode induzir a produção de fatores pró-inflamatórios, como a IL-18. A IL-18 é uma citocina pró-inflamatória produzida por uma variedade de células intestinais (incluindo células epiteliais intestinais, células imunes e sistema nervoso entérico) e está elevada no soro de pacientes com COVID-19. Os níveis de IL-18 parecem se correlacionar com a abundância de citrato de *Peptostreptococcus* e *Fusobacterium*, indicando alterações na microbiota intestinal (GONZALEZ et al*.*, 2021).

A infecção pelo vírus respiratório afeta a estrutura do microbioma intestinal e respiratório e a função imunológica do hospedeiro. Vários fatores das doenças atópicas afetam a estrutura da microbiota respiratória e intestinal, o que pode ter um impacto negativo na saúde do hospedeiro. No entanto, a resposta de um hospedeiro atópico às infecções virais respiratórias depende do microbioma pré-existente e da resposta imune. Isso pode explicar a incerteza do impacto do COVID-19 na suscetibilidade, morbidade e mortalidade de pacientes com doenças atópicas. Probióticos benéficos podem ser usados ​​como adjuvantes no tratamento da infecção por COVID-19, porque o microbioma benéfico pode reduzir a carga viral e aumentar a morbidade e mortalidade nos estágios iniciais das infecções virais respiratórias (LEE; HONG, 2021).

A microbiota intestinal é de suma importância para o processo de desenvolvimento e função do sistema imunológico, pois muda as células imunológicas para respostas anti ou pró-inflamatórias. Diferentes estudos relataram mudanças significativas em relação ao sistema imune inato e adaptativo em pacientes com COVID-19. A tempestade de citocinas, reflete claramente uma desregulação descontrolada da função imunológica do hospedeiro. Muitas evidências apontam para a ocorrência de linfocitopenia em indivíduos com SARS-CoV-2. Em um estudo envolvendo 452 pacientes graves com COVID-19 em Wuhan, foi observada uma diminuição significativa no número de linfócitos T, incluindo células T auxiliares e supressoras. Além disso, um número reduzido de células T de memória pode estar implicado em recaídas de COVID-19, que são particularmente evidentes quando surgem recorrências em pacientes recuperados (FERREIRA; VIANA; REIS, 2021).

**2.5 O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA COVID-19**

Na microbiota o oposto da condição saudável de eubiose está a chamada disbiose. O equilíbrio bacteriano alterado ocasiona a translocação de citocinas, endotoxinas e metabólitos microbianos da circulação geral para outros órgãos, como o pulmão. Entretanto, a inflamação respiratória, como a causada por SARS-CoV-2, causa disbiose local e, por sua vez, a translocação de metabólitos microbianos e toxinas para outros órgãos, como o intestino (SANTACROCE et al., 2021).

A diversidade da microbiota intestinal diminui na velhice e a COVID-19 tem sido principalmente fatal em pacientes idosos, o que aponta novamente para o papel que a microbiota intestinal pode desempenhar nesta doença. Melhorando o perfil da microbiota intestinal através da nutrição personalizada e suplementação pode ser uma das maneiras profiláticas pelas quais o impacto desta doença pode ser minimizado em idosos e pacientes imunocomprometidos. Mais estudos podem ser iniciados para observar o efeito da co-suplementação de alimentos funcionais personalizados, incluindo prebióticos ou probióticos, juntamente com as terapias atuais (DHAR; MOHANTY, 2020).

O impacto da microbiota intestinal na imunidade sistêmica e o efeito nas infecções respiratórias foram recentemente estudados em camundongos e humanos. Os pesquisadores relataram um papel fundamental da microbiota na imunidade antiviral inata no trato respiratório, relacionado à sua influência nas células epiteliais, macrófagos alveolares e células dendríticas, também modificando as respostas imunes adaptativas celulares e humorais. A microbiota intestinal atinge a expressão de receptores de interferon tipo I nas células epiteliais respiratórias, que respondem prontamente às infecções virais por meio da secreção de IFN-α (Intérferon alfa) e IFN-β (Intérferon beta), restringindo a replicação viral (OLIVEIRA et al, 2021).

No cenário de COVID-19, também é importante considerar que antibióticos e antivirais são frequentemente administrados nos pacientes com a COVID-19, o que pode causar mais ainda a disbiose da microbiota intestinal. Sendo assim, a inflamação desregulada e a disbiose intestinal são causadas não apenas pela infecção em si. As comorbidades ou a idade do paciente podem ser fatores que levam a uma maior gravidade da doença e a resultados insatisfatórios na terapia. Essa pode ser uma das razões para o aumento da gravidade da COVID-19 devido à regulação direta da interferência entre o intestino, o pulmão, o cérebro e a pele, o que aumenta a desregulação imunológica (SANTACROCE et al., 2021).

A quebra da relação dinâmica da microbiota com nosso organismo resulta em distúrbios inflamatórios crônicos, incluindo autoimunidade, alergias e síndromes metabólicas, e compromete o controle das respostas imunológicas exacerbadas em muitas doenças. Sabe-se que a COVID-19 apresenta curso bifásico, inicialmente virêmico e depois com inflamação não controlada. Há uma hipótese que a maior gravidade da patogênese está relacionada a uma desregulação imunológica adicionada à infecção intestinal por SARS-CoV-2. Então, uma resposta pró-inflamatória da mucosa em vez de uma regulação imunológica, associada à disbiose microbiana, pode afetar o sistema nervoso central (ANDRADE; FARIA; NOBRE, 2020).

A microbiota pulmonar tem uma função negligenciada que é a manutenção da tolerância imunológica, que leva à prevenção de respostas inflamatórias, auxilia na homeostase pulmonar e também pode ser considerada como um estado saudável pulmonar. As cavidades orais são conhecidas como um reservatório notável de SARS-CoV-2. Após a microbiota oral interagir com o SARS-CoV-2, esforços eficientes de cuidados de saúde bucal são necessários para reduzir infecções graves por SARS-CoV-2. A microbiota da cavidade oral saudável é diferente dos habitantes bacterianos de outros órgãos do corpo humano. A cavidade oral humana inclui um conjunto distinto de nichos contendo a língua, tonsilas, saliva e dentes. A mesma população de bactérias organiza o microbioma oral em cada nicho de cavidade oral saudável (SOLTANI et al., 2021).

 Os sintomas prolongados do trato gastrintestinal no COVID-19, principalmente a diarreia, foram correlacionados com a redução da riqueza e diversidade da microbiota intestinal, desregulação imunológica e atraso na depuração do SARS-CoV-2. As interações bidirecionais entre a mucosa respiratória e a microbiota intestinal, conhecidas como eixo intestino-pulmão, provavelmente estão envolvidas nas respostas imunes saudáveis ​​ou patológicas do SARS-CoV-2. Quando as membranas mucosas do trato respiratório e gastrointestinal são afetadas, além da disbiose e da inflamação, é plausível supor que terapias adjuvantes baseadas na modulação da microbiota intestinal e no restabelecimento das condições de eubiose poderiam ser uma importante abordagem terapêutica para restringir as consequências prejudiciais da COVID-19 (OLIVEIRA et al., 2021).

A via principal de transmissão de COVID-19 é a respiratória através de gotículas. Pode ser transmitido por meio de contato próximo, também. A microbiota humana engloba vírus, fagos, bactérias e fungos. Acredita-se que a coinfecção por bactérias e fungos tenha um papel notável durante o COVID-19. Por exemplo, a comorbidade associada a COVID-19 grave é uma doença pulmonar crônica (DPC), devido a composição da microbiota das vias aéreas ser alterada em pacientes com DPC (SOLTANI et al., 2021).

Quando a COVID-19 se torna mais grave, os sintomas gastrointestinais tornam-se mais notáveis. Mas, em relação aos marcadores relacionados à infecção por SARS-CoV-2, não há diferença significativa na quantidade de procalcitonina, proteína C reativa (PCR) e indicadores de coagulação (exceto para o tempo de protrombina) entre pacientes que tem ou não tem COVID-19 manifestações relacionadas ao trato gastrintestinal. Também não há diferença no hemograma total ou na função renal (OLIVEIRA et al., 2021).

As comunidades da microbiota desempenham papéis cruciais na homeostase do sistema imunológico. Devido a isso, qualquer alteração na microbiota de humanos saudáveis ​​pode ter consequências prejudiciais à saúde e podem levar a uma infecção ou avanço da doença. Aparentemente o equilíbrio da microbiota se distingue entre o grupo saudável e os pacientes com COVID-19. A disbiose em populações de certas espécies da microbiota pode alterar a patogênese da COVID-19 em pacientes. Portanto, rastrear essas alterações é útil como uma abordagem prognóstica durante o tratamento com COVID-19 (SOLTANI et al., 2021).

**2.6 AÇÃO DOS PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS NA COVID-19**

 Microrganismos são comumente usados ​ para o tratamento de doenças com componentes inflamatórios, como diarreia infecciosa. As terapias que atuam através do microbioma (por exemplo, probióticos, prebióticos e organismos pós-natais; células microbianas ineficazes, frações microbianas ou lisados ​​celulares) têm sido amplamente utilizadas e têm uma longa história de uso em muitos diagnósticos diferentes. (HARPER et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define que probióticos são aqueles produtos que contêm microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, têm efeito benéfico na saúde do hospedeiro. Os prebióticos são substâncias extraídas de alimentos indigestos e seus efeitos benéficos no hospedeiro são produzidos por meio de sua contribuição para o crescimento, atividade ou ambos de uma classe de bactérias. Produtos que contêm prebióticos e probióticos são chamados de produtos simbióticos (LOPEZ, 2019).

Os prebióticos como farelo de trigo e fruto-oligossacarídeos (Fos), galactossacáridos (Gos) são conhecidos por ampliar os níveis de butirato, diminuindo assim a inflamação e melhorando as condições de asma e fibrose cística. Da mesma forma, muitos probióticos mostraram melhorar ou aliviar as doenças pulmonares. Esses probióticos mostram o efeito por meio da modulação do sistema imunológico e podem ajudar na infecção por COVID-19. (DHAR; MOHANTY, 2020).

Os prebióticos são substâncias que podem estimular o crescimento de bactérias comensais intestinais e produzir metabólitos microbianos. Existem muitos tipos de prebióticos, e seus benefícios para a saúde foram amplamente estudados, regulando a microbiota intestinal e estimulando a produção de metabólitos bacterianos simbióticos. Os prebióticos comuns incluem fibra alimentar, inulina, frutano, β-glucano e arabinoxilano. A fibra alimentar não fermentada, como a celulose, não pode ser considerada um prebiótico. Embora esses prebióticos não tenham sido testados em pacientes com COVID-19, eles podem reduzir efetivamente a gravidade do COVID-19, regulando as características da microbiota intestinal. Vários ensaios clínicos contra COVID-19 incluíram prebióticos (CHEN; VITETTA, 2021)

Os probióticos são microrganismos vivos que proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro. Eles geralmente afetam as respostas imunes inatas e adaptativas e podem diminuir a gravidade da doença em vários distúrbios, incluindo infecções do trato respiratório. Recentemente, descobriu-se que alguns probióticos exercem seu efeito imunomodulador através de seus componentes, como peptidoglicano, ácido lipoteicóico, ácido nucleico, que estimula os receptores Toll-like, e muramil dipeptídeo, que estimula os receptores Nod-like. Isso ocorre por meio de células T reguladoras, células linfoides inatas tipo 3 e células Th17 por meio do reconhecimento da cepa probiótica ou de seus componentes e seu efeito na imunidade da mucosa. Tem sido sugerido que os probióticos bacterianos se ligam aos vírus, dificultando assim a ligação do vírus ao receptor do hospedeiro (MIRTAZEI et al., 2021).

Os probióticos podem ajudar a restaurar a microbiota intestinal alterada, em pacientes com COVID-19, contribuindo para um eixo intestino-pulmão saudável. Eles também podem reduzir a translocação de patógenos através da mucosa intestinal, evitando infecções sobrepostas. Os efeitos imunomoduladores dos probióticos podem ser importantes para prevenir complicações maiores em pacientes com COVID-19. Os probióticos também podem interferir na entrada do vírus nas células hospedeiras e em sua replicação (SANTACROCE et al., 2021).

Vários estudos mostram o impacto da suplementação de probióticos na prevenção de infecções do trato respiratório superior e inferior em humanos. Em uma meta-análise incluindo 12 ensaios clínicos randomizados e 3.720 indivíduos, a utilização de probióticos diminuiu o número e a duração dos episódios respiratórios superiores agudos, a duração do antibiótico e a gravidade da doença. Os probióticos também têm sido usados ​​para prevenir infecções bacterianas do trato respiratório inferior em pacientes criticamente enfermos. Duas meta-análises incluindo quase 2.000 pacientes relataram que a suplementação de probióticos reduziu a incidência de pneumonia associada à ventilação (OLIVEIRA et al*.*, 2021).

A microbiota intestinal tem interação com células imunes, como células imunes para liberar várias moléculas imunomoduladoras para estimular o sistema imune inato e adaptativo. As infecções virais desencadeam respostas imunes inatas, levando à secreção de mediadores pró-inflamatórios e aumento local dano tecidual e imunopatologia. Probióticos imunorreguladores ou imunobióticos, como bactérias do ácido láctico (LAB), quando administrados, podem interagir com as células epiteliais intestinais (IECs) ou células imunes associadas à lâmina própria através de receptores toll-like e induzir a produção de diferentes citocinas ou quimiocinas que envia sinais a outras células imunológicas levando à ativação do sistema imunológico da mucosa. Os probióticos ativam especificamente as células T regulatórias que liberam IL-10 e favorecem a produção de IgG em vez de IgE. Um desequilíbrio entre as células T auxiliares efetoras (Th) e as células T regulatórias (T-regs) prejudica a resposta imune (DIN et al., 2021).

Há um aumento no número de estudos avaliando o efeito do uso de probióticos / prebióticos na diminuição da incidência, duração e gravidade das infecções respiratórias virais em humanos. Algumas cepas probióticas possuem propriedades antivirais em outros coronavírus, mas não foram determinados ainda no SARS-CoV-2. Os probióticos podem ter dois impactos imunomoduladores diferentes, respostas imunes pró ou anti-inflamatórias. Em uma resposta imunoestimulatória, ocorre aumento da atividade fagocítica de macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, além de aumentar a atividade das células NK, liberação de citocinas inflamatórias e polarização Th1 / Th17 na mucosa intestinal. Em uma resposta anti-inflamatória, algumas cepas probióticas podem induzir células T regulatórias, via modulação de células dendríticas na mucosa intestinal, induzindo IL-10, TGF-β e aumentando a secreção de IgA e a função de barreira intestinal (OLIVEIRA et al*.*, 2021).

O que se espera do tratamento com probióticos em investigações em humanos é o alívio da diarreia em bebês e que diminua a gravidade da alergia ao leite nas crianças e a síndrome do intestino irritável. Os probióticos afetam as mucosas regulando a microbiota, impedindo o crescimento de patógenos e um aumento das reações imunológicas locais e sistêmicas (MIRZAEI et al., 2021).

Levando em conta a ineficácia ou os efeitos colaterais das terapias disponíveis no tratamento de COVID-19, podem ser considerados suplementos adicionais com um registro comprovado de melhora da inflamação. Uma dessas terapias inclui a suplementação de probióticos, podendo ser útil devido sua eficácia em doenças virais anteriores, como na gripe, aumentando a imunidade. Além disso, os probióticos melhoram a patogenicidade por meio da modulação da proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1), que é mediador ligado ao vírus SARS-2 e melhora da inflamação. Os probióticos podem reduzir a extensão da gravidade da doença equilibrando o microbioma intestinal, que pode ter resultados valiosos devido ao seu papel na comunicação do eixo intestino-pulmão, e regulação da vitamina A, que está diretamente ligada ao sistema imunológico (DIN et al., 2021).

Os probióticos podem auxiliar no tratamento da diarreia associada à própria infecção causada por SARS-CoV-2 ou por antibióticos usados ​​para tratar infecções pulmonares secundárias, a pneumonia bacteriana secundária é um dos fatores de risco da infecção por SARS-CoV-2. A administração de probióticos GG (*Lactobacillus rhamnosus GG*) foi associada à diminuição da duração da diarreia e redução das hospitalizações em pacientes hospitalizados. Os antibióticos causam alterações significativas no equilíbrio da microbiota intestinal, que podem ocasionar uma diarreia associada aos antibióticos. Os probióticos podem prevenir essa condição por meio do reforço da barreira epitelial e restauração da eubiose. A melhora da microecologia intestinal e do processo de eubiose pela ingestão de probióticos pode promover um sistema imunológico regulado e prevenir uma inflamação excessiva ou infecções secundárias (OLIVEIRA et al., 2021).

O uso de probióticos para melhorar o microbioma intestinal e o microbioma pulmonar, parece promissor para superar a gravidade da doença em COVID-19 em termos de modulação do microbioma pulmonar e intestinal. Os metabólitos microbianos, como a concentração de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), influenciam as doenças das vias aéreas, foram documentados anteriormente. Observou-se que fibras maiores contendo dieta aumentam os AGCC e a proteção subsequente contra a inflamação alérgica. A adição de suplementos dietéticos pode ser útil na inflamação pulmonar em COVID-19 (DIN et al., 2021).

Muitos probióticos mostraram melhorar ou aliviar as doenças pulmonares, esses probióticos mostram o efeito por meio da modulação do sistema imunológico. Estudos em camundongos mostraram que a introdução de bactérias probióticas como *Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium lactis e Bifidobacterium* *breve* pode reduzir a resposta alérgica. Tendo em vista que a microbiota intestinal é maleável e modulada pela dieta, é essencial que estratégias de dieta personalizadas possam ser implementadas como um suplemento às terapias de rotina atuais, isso pode ser realizado montando o perfil da microbiota intestinal de pacientes individuais e recomendando uma dieta eficaz, incluindo pré / probióticos especializados. Isso pode melhorar e acelerar a recuperação em pacientes, especialmente os idosos e os imunocomprometidos que estão infectados com o vírus SARS-CoV2 (DHAR; MOHANTY, 2020).

Deve ser realizada a análise do microbioma como um teste diagnóstico, uma vez que infecções virais anteriores causaram disbiose. O uso de probióticos pode ser eficaz no SARS-CoV-2, especificamente porque seu efeito no TGI, pulmões e rins foi documentado, tem uma forte associação com o microbioma. Foi concluído num ensaio clínico que o tratamento suplementar com probióticos contendo *Lactobacillus rhamnosus GG, Bacillus subtilis vivo e Enterococcus faecalis*, desenvolveu significativamente uma menor taxa de pneumonia associada à ventilação em comparação com aqueles sem suplementação de probióticos. (DIN et al., 2021).

Os probióticos podem restaurar a saúde intestinal, reduzindo a inflamação e fortalecendo a barreira epitelial. Os probióticos podem aumentar a função de barreira intestinal, aumentando a secreção de mucina e prevenir a invasão de microrganismos patogênicos. A mucina é uma substância altamente glicosilada que é distribuída na membrana celular e secretada no lúmen intestinal para formar uma camada de muco. A camada de muco é a primeira linha de defesa para garantir a integridade da barreira intestinal. Se a camada de muco não for destruída, os microrganismos patogênicos não serão capazes de atingir as células epiteliais intestinais. Também podem prevenir diretamente o crescimento de patógenos, secretando fatores antibacterianos, como peptídeos antibacterianos, defensinas, ácidos graxos de cadeia curta e bacteriocinas. Podem também aumentar a função de barreira do epitélio intestinal, aumentando a expressão de proteínas de junção apertada (PENG et al., 2021).

A razão para o uso de probióticos vem da associação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e a gravidade da COVID-19. Vários estudos mostraram que COVID-19 apresenta desequilíbrio ecológico, e as bactérias benéficas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, bem como as bactérias produtoras de butirato *Clostridium prasmodium* e *Eubacterium rectum* diminuíram. Ou patógenos oportunistas, como *Clostrium ramosum* e *Clostridium hathewayi*, aumentaram significativamente. A disbiose intestinal está relacionada a tempestades de citocinas e aumento da gravidade das doenças. A abundância de *Faecalibacterium prausnitzii* está negativamente correlacionada com a severidade de COVID-19, enquanto *Clostridium ramosum* e *Clostridium hathewayi* estão positivamente correlacionados com a severidade de COVID-19. A restauração dessas alterações adversas do microbioma pode ajudar na redução da gravidade da COVID-19 e a disbiose intestinal pode ser aliviada pela suplementação com probióticos (CHEN; VITETTA, 2021).

Já foi demonstrada e comprovada no passado a eficácia dos probióticos em muitas doenças, inclusive virais, principalmente em seus efeitos antiinflamatórios e imunoestimulantes. Os benefícios imunomoduladores são muito relevantes para pessoas com risco de desenvolver a doença grave da SARS-CoV-2. Os probióticos estão disponíveis e tem baixo custo, fáceis de administrar por via oral, sem efeitos colaterais ou interferências terapêuticas. Devido a isso, eles tornam-se uma estratégia terapêutica potencial que deve ser considerada no suporte de casos moderados e graves de SARS-CoV-2. Alguns autores também recomendam sua administração em pacientes ventilados mecanicamente e com antecedência para melhor prognóstico e desfecho (SANTACROCE et al., 2021).

**3 METODOLOGIA DA PESQUISA**

 Esta revisão bibliográfica narrativa foi construída a partir de artigos científicos da base de dados PubMed. Dois filtros de seleção foram aplicados na busca: artigos completos de acesso livre e com data de publicação de 01/12/2019 a 04/08/2021. Foram empregadas as seguintes palavras-chave em inglês combinadas de diferentes maneiras: COVID-19, SARS-CoV-2, microbiome, gut, microbiota, dysbiosis, human, symbiotic.

**4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

 A pandemia da COVID-19 é um dos maiores problemas da atualidade, ela mudou a forma de vivermos, trouxe o medo e a incerteza e uma busca incansável por uma solução eficaz que coloque um fim nessa doença. A microbiota é um importante aliado na imunidade do corpo, quando está em equilibrio. Ainda não existe um tratamento adequado para a COVID-19. A melhor saída ainda é a prevenção com a vacina, porém o uso de probióticos e prebióticos pode ajudar na recuperação dos pacientes, pois ajudam no equilibrio da microbiota e consequentemente na imunidade.

**REFERÊNCIAS**

AGRANOV, N.K.; GODDARD, G.Z. Autoimmunity and COVID-19 – The microbiotal connection. **Autoimmun Rev.** 102865, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8189735/>. Acesso em: 27 jul. 2021

AHLAWAT, S.; ASHA.; SHARMA, K.K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. **Virus Res**.198103, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7380259/ >. Acesso em: 11 maio 2021.

ANDRADE, M. C.; FARIA, R. S..; NOBRE, S. A. M. COVID-19: Can the symptomatic SARS-CoV-2 infection affect the homeostasis of the gut-brain-microbiota axis?. **Med Hypotheses**. 144: 110206, 2020. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444650/ >. Acesso em: 25 fev. 2021.

BARENGOLTS, E.; SMITH, E.D.; Considerations for Gut Microbiota and Probiotics in Patients with Diabetes Amidst the Covid-19 Pandemic: A Narrative Review. **Edocr Pract**, 26(10): 1186–1195, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836311/>. Acesso em: 27 mar. 2021.

BATTAGLINI, D. et al. The Role of Dysbiosis in Critically Ill Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. **Front Med (Lausanne)**, 671714, 2021. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8211890/ >. Acesso em: 04 ago. 2021.

CHEN,J.; VITETTA, L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. **J Clin Med**, 103390,2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268324/>. Acesso em: 03 ago. 2021.

DHAR, D.; MOHANTY, A. Gut microbiota and Covid-19 - possible link and implications. **Virus Res**., 285:198018, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217790/ >. Acesso em: 08 dez. 2020.

DIN, A.U. et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. **Biomed Pharmacother**, 133: 110947, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657099/>. Acesso em 23 mar. 2021.

FERREIRA, C.; VIANA, S.; REIS, F. Is Gut Microbiota Dysbiosis a Predictor of Increased Susceptibility to Poor Outcome of COVID-19 Patients? An Update. **Microorganisms**, 103390, 2021. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824665/ >. Acesso em: 04 ago. 2021.

GONZALES, D.P. et al. Inflammatory effect on the gastrointestinal system associated with COVID-19. **World J Gastroenterol**, 103748, 2021. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8311540/>. Acesso em: 03 ago. 2021.

HARPER, A. et al. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics**. Front Cell Infect Microbiomol**, 10: 596166, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7907522/>. Acesso em: 27 mar.2021.

HASHIMOTO, T. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. **Nature**, v.487, n.7408, p.477-81, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095315/>. Acesso em: 21 maio 2021.

KIM, S. H. Do an Altered Gut Microbiota and an Associated Leaky Gut Affect COVID-19 Severity?. **mBio**.,03022, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845625/>. Acesso em: 11 maio 2021.

LEE, E.; HONG, S.J. The microbiome in atopic patients and potential modifications in the context of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**. Volume 21, 2021. Disponível em: < https://journals.lww.com/co-allergy/Abstract/2021/06000/The\_microbiome\_in\_atopic\_patients\_and\_potential.4.aspx>. Acesso em: 03 ago. 2021.

LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia.** 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

LOPEZ, A. G. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. **Biomedica.** 617-621, 2019. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7363347/>. Acesso em: 03 ago. 2021.

LV, L. et al. Gut mycobiota alterations in patients with COVID-19 and H1N1 infections and their associations with clinical features**. Commun Biol**. 021/ 02036. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8044104/>. Acesso em 11 maio 2021.

MEGYERI, K. et al. COVID-19-associated diarrhea. **World J Gastroenterol**. 233208, 2021. Disponível em < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8218355/> Acesso em: 29 jul. 2021.

MIRZAEI, R. et al. The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Arch Virol**., 10.1007/s00705-021-05036-8, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7980799/>. Acesso em: 01 jul. 2021.

OLIVEIRA, G.L.V. et al. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. **Front Immunol**., 12: 635471, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7945592/> . Acesso em: 22 mar. 2021.

OLIVEIRA, A. P. et al. Premises among SARS-CoV-2, dysbiosis and diarrhea: Walking through the ACE2/mTOR/autophagy route**. Med Hypotheses**, 144:110243, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467124/ >. Acesso em: 25 fev. 2021.

PENG, J. et al. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. Front Nutr, 669808, 2021. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8222530/>. Acesso em: 03 ago. 2021.

SANTACROCE, L. et al. Potential beneficial role of probiotics on the outcome of COVID-19 patients: An evolving perspective. **Diabetes Metab Syndr**, 15(1): 295–301, 2021. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7804381/ >. Acesso em: 23 mar. 2021.

SOLTANI, S. et al. The Role of Bacterial and Fungal Human Respiratory Microbiota in COVID-19 Patients. **Biomed Res Int**, 2021: 6670798, 2021. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7907751/ >. Acesso em: 22 mar. 2021.

SPAGNOLELLO, O. et al. Targeting Microbiome: An Alternative Strategy for Fighting SARS-CoV-2 Infection**. Chemotherapy**., 10.1159/000515344, 2021. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8089442/>. Acesso em: 01 jul. 2021.

TROTTEIN, F.; SOKOL, H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. **Cell Rep**., 32(3):107915, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332457/ >. Acesso em: 08 dez. 2020.

VIANA, S. D.; NUNES, S..; REIS, F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities – Role of gut microbiota dysbiosis. **Ageing Res Rev**., 62:101123, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365123/ >. Acesso em: 08 dez. 2020.

VODNAR, D. C. et al. Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota. **Front Cell Infect Microbiol**., 10:575559, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756003/ >. Acesso em: 25 fev. 2021.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus Disease** **(COVID-19) Dashboard.** Disponível em: https://covid19.who.int/. Acesso em: 29 ago. 2021.

ZEPPA, S.D. et al. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? **Front Cell Infect Microbiol**, 26;10:576551, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324572/>. Acesso em: 19 maio 2021.