

CAPÍTULO V

DESEQUILÍBRIO NA MICROBIOTA INTESTINAL E PULMONAR EM PACIENTES COM COVID-19

Júlia Bachtold

Bacharel em Biomedicina, Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville - SC.

Lívia Helena Dias Oliveira

Bacharel em Biomedicina, Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville - SC.

Daiani Cristina Savi

Docente dos cursos da saúde do Centro Universitário Católica de Santa Catarina,
Joinville - SC.

Rafael Dutra de Armas

Docente dos cursos da saúde do Centro Universitário Católica de Santa Catarina,
Joinville - SC.

RESUMO

A pandemia da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, apresenta grande impacto na saúde mundial. A doença acomete principalmente o trato respiratório inferior de pessoas contaminadas. Porém, evidências do RNA viral nas fezes de pacientes com COVID-19 remete uma possível via de transmissão fecal-oral. Devido a importância dessa patologia e a necessidade de maior entendimento de fatores associados com o desenvolvimento da doença, foi realizada uma revisão de literatura sobre o impacto da microbiota intestinal e pulmonar no desenvolvimento da COVID-19. Foram utilizados 18 trabalhos publicados entre os anos de 2020 e 2022 que relacionaram a microbiota intestinal ou pulmonar com a COVID-19. Os artigos avaliaram a microbiota em pacientes com COVID-19, com sintomas brandos a severos, e verificaram que a elevação do filo Proteobacteria foi uma das principais causas de disbiose associada a quadros de COVID-19, gerando o agravamento de sintomas e quadro clínico. Além de demonstrar uma depleção em microrganismos produtores de butirato e um aumento exacerbado de marcadores pró-inflamatórios ligado a elevação de patógenos e multiplicação viral. Na microbiota pulmonar, destaca-se a presença de bactérias pertencentes ao gênero *Acinetobacter* spp. como um dos fatores

mais importantes no avanço da COVID-19. Como uma terapia coadjuvante no tratamento de COVID-19 e pós-COVID-19, vários autores sugerem a utilização de probióticos, principalmente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que são capazes de modular a resposta imune e agir diretamente aos receptores virais nas células do hospedeiro, bloqueando a entrada viral.

Palavras-chave: Disbiose; SARS-CoV-2; Microbiota; Resposta Imunológica; Probióticos.

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, tem grande impacto de cenário mundial e tornou-se um dos maiores desafios de saúde pública dos últimos anos. A doença acarreta altas taxas de mortalidade e morbidade, especialmente em pessoas com idade avançada, imunodeprimidos, diabéticos e hipertensos [43].

A COVID-19 acomete, principalmente, o trato respiratório superior de pessoas contaminadas, causando sintomas como febre, cansaço, perda de paladar e olfato e tosse seca. A doença pode acometer também o trato gastrointestinal provocando diarreia e vômitos. Em sua forma mais severa, sintomas como dificuldades para respirar, dor e pressão no peito e perda da capacidade de fala e movimento estão presentes [36].

Segundo o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), o Brasil, até 14 de junho de 2022, apresentava um total de 668.354 óbitos e 31.541.479 casos confirmados da doença desde o início da pandemia. [11].

Por ser uma doença recente, que acomete diferentemente cada indivíduo, acreditasse que vários fatores possam atuar na determinação de sua severidade. Sabendo que a microbiota humana é um fator determinante no combate a diferentes quadros infecciosos, pouco ainda se sabe sobre o impacto do microbioma no desenvolvimento da COVID-19 e seu agravamento. Contudo, considera-se que a interação intestino-pulmão pode influenciar na gravidade da COVID-19 [35].

O eixo intestino-pulmão está associado ao agravo da COVID-19 devido a resposta inflamatória gerada pela infecção do SARS-CoV-2 no pulmão, que leva ao aumento da liberação citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, além dos metabólitos microbianos e toxinas gerados pela disbiose presente, podendo atingir a corrente sanguínea e se deslocarem para outros órgãos como o intestino, levando ao aumento da inflamação e da permeabilidade intestinal, afetando a microbiota local [1]. O eixo intestino-

pulmão, no entanto, é bidirecional, ou seja, caso a infecção se instale no intestino, há elevada capacidade dessas substâncias pró-inflamatórias tingirem e interferirem na microbiota pulmonar [14]. Contudo, metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta absorvidos na mucosa intestinal, que atuam na manutenção do sistema imunológico, ligam-se a receptores de células imunes do trato respiratório e auxiliam no aumento da resposta antiviral no pulmão, atuando na prevenção do agravamento sintomatológico do paciente [35].

A microbiota intestinal humana possui uma diversidade de microrganismos residentes que incluem bactérias, vírus e fungos [48]. As bactérias intestinais, em indivíduos saudáveis, são classificadas em quatro filos principais, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria, desempenhando um papel fundamental na saúde por meio de ações protetoras, auxiliando na inibição de patógenos, mantendo a integridade da mucosa, modulando o sistema imune, síntese de vitaminas, além da degradação de alimentos [14]. O desequilíbrio ocorrido na flora intestinal, chamado de disbiose intestinal, podem ser causadas por hábitos alimentares desequilibrados, consumo de álcool e fumo, estresse, medicamentos e ademais por outras infecções [53].

A disbiose mostra estar associada a várias doenças e distúrbios como por exemplo, as doenças inflamatórias intestinais, na qual o desequilíbrio da microbiota, conseqüentemente, o aumento da permeabilidade da barreira intestinal, possibilita que um processo inflamatório ocorra, desencadeando as doenças. Problemas cardiovasculares também estão relacionados. Pacientes com insuficiência cardíaca reduzem, através do débito cardíaco diminuído, o fluxo sanguíneo para o intestino. Por ser um órgão que demanda altas quantidades de sangue, essa condição irá afetar sua morfologia, permeabilidade e a microbiota residente, além de contribuir para o surgimento de novas patologias como diabetes mellitus, hipertensão e obesidade [30].

Sabendo que o sistema respiratório é o mais afetado pelo SARS-CoV-2, pode-se presumir que temos uma relação entre microbiota pulmonar e o impacto da doença. Alguns trabalhos sugerem que alterações tanto na microbiota intestinal quanto pulmonar por meio da interligação eixo intestino-pulmão, desempenham papel fundamental na piora do quadro do paciente, visto que ocorre a ativação de processos inflamatórios que elevam a resposta imunológica, deixando o indivíduo susceptível às infecções e facilitando a entrada do coronavírus nas células [44].

Dessa forma, o presente trabalho torna-se importante devido ao impacto mundial causado pelo novo coronavírus e a escassez de informações em torno deste tema, fazendo-se necessário uma revisão sobre a temática para sumarizar informações sobre o tema bem como avaliar o impacto da microbiota intestinal e pulmonar no desenvolvimento e agravamento da COVID-19.

Além disso, faz-se necessário o entendimento de terapias coadjuvantes para o tratamento e prevenção do avanço da COVID-19, como através de suplementação probiótica, reestabelecendo a flora intestinal, consequentemente contribuindo para uma melhora dos quadros mais graves da doença.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sobre o desequilíbrio na microbiota intestinal e pulmonar em pacientes com COVID-19. Para a classificação dos artigos, foram consultadas as bases de dados PubMed e Science Direct, durante os anos de 2020 a fevereiro de 2022. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: dysbiosis, microbiota, microbiome, probiotics and COVID-19, sendo que as buscas foram realizadas pareando o descritor COVID-19 com os demais descritores e não houve restrição quanto ao tipo de estudo.

Os critérios de inclusão foram: Artigos científicos em inglês e português que avaliaram a microbiota intestinal ou pulmonar, disbiose ou uso de probióticos em pacientes com COVID-19. Foram excluídos trabalhos relacionados a disbiose em casos de outras doenças e aqueles que não contemplaram o tema abordado.

Utilizando os descritores, foram identificados 85 artigos sobre o tema. Estes foram adicionados a uma tabela na qual apresentava o nome dos autores, ano da publicação do artigo, título da obra e resumo da mesma. Entre os 85 artigos após a leitura do resumo, 74 artigos foram selecionados para leitura do material completo e 18 foram utilizados no trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MICROBIOTA INTESTINAL E COVID-19

A COVID-19, embora cause infecção pulmonar atingindo principalmente o trato respiratório inferior, apresenta sintomas gastrointestinais como: dores abdominais, vômitos e diarreias na forma

aquosa, o que pode sugerir uma sensibilização da microbiota intestinal, podendo levar a uma disbiose. Outro fator que suporta essa teoria é a detecção do RNA viral nas fezes de pacientes com a doença, no qual houve um aumento de relevância para uma possível via de transmissão fecal-oral do vírus [1].

A microbiota intestinal é composta por uma comunidade bacteriana que conta com aproximadamente mais de 1000 espécies de microrganismos que exercem diversas e importantes funções ao organismo dos seres humanos [22]. As principais bactérias intestinais relacionadas à indivíduos saudáveis são designadas por quatro filos principais, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria. Entretanto os filos Bacteroidetes e Firmicutes predominam na microbiota intestinal representando mais de 90% de toda comunidade bacteriana, com uma maior relevância do filo Firmicutes [26]. Estes quatro filos desempenham um papel fundamental na saúde e na homeostase humana por meio de ações protetoras, auxiliando na inibição de patógenos, mantendo a integridade da mucosa, modulando o sistema imune, síntese de vitaminas, além da degradação de alimentos [37][14].

Alguns estudos sugerem que pacientes com COVID-19 apresentam um desequilíbrio significativo na microbiota intestinal, com um enriquecimento de patógenos oportunistas e perda de importantes microrganismos benéficos. Este desequilíbrio vem sendo amplamente associado à gravidade da COVID-19, logo pacientes em situações de quadros graves e críticos apresentariam uma diversidade de microrganismos menor e instável, oferecendo um ambiente propício para patógenos [20].

Neste sentido, esse trabalho fez um levantamento sobre estudos que avaliaram a microbiota intestinal em pacientes com COVID-19 e os dados estão listados na tabela 1. Nestes artigos pôde-se observar que pacientes com COVID-19 apresentavam disbiose intestinal, no entanto, as diferentes análises ainda contam com limitações como número de participantes, sexo, idade, dieta, gravidade da doença e a variação de tratamento recebida pelo paciente, ou seja, o uso ou não de antibióticos como exemplo. [15].

O estudo realizado por KIM et al. (2021), que englobou pacientes em estado infectado comparado a pacientes em recuperação pelo vírus SARS-CoV-2, constatou a abundância do filo Firmicutes em indivíduos infectados, cerca de 61,47%, em comparação com pacientes em recuperação onde o filo representava 45,78%. Esse dado se deve a uma depleção do filo Bacteroidetes nos pacientes infectados, com uma porcentagem de 5,80%, contraposto ao estado em recuperação que apresentou cerca de 31,80%. Em contrapartida, esta

desproporção entre a razão Firmicutes/Bacteroidetes ocorreu devido ao aumento do filo Proteobacteria em 25,07% pacientes infectados com o vírus em relação a pacientes em recuperação, onde o filo apresentou uma porcentagem de 18,61%, o que demonstrou uma redução devido ao aumento do filo Bacteroidetes em indivíduos em estado de recuperação. O filo Actinobacteria, apresentou apenas pequenas variações, não acarretando a formação de um desequilíbrio significativo [26].

Do mesmo modo, diversos estudos corroboraram que pacientes com COVID-19, a nível intestinal, apresentam uma desproporção na relação entre Bacteroidetes e Firmicutes. CAO et al. (2021) comparou pacientes positivo para COVID-19 com controles saudáveis e constatou que espécies de bactérias pertencentes ao filo Firmicutes foram predominantes em pacientes com o vírus SARS-CoV-2, e também observou que o filo Bacteroidetes sofreu uma diminuição. No entanto, o autor lista que algumas espécies do filo Firmicutes, também foram suprimidas em pacientes com COVID-19, como: *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium hallii*, *Eubacterium eligens* e *Ruminococcus bromii* e que esse fator também poderia influenciar no desenvolvimento da doença. O mesmo estudo constatou o esgotamento do gênero *Eubacterium* pertencente ao filo Firmicutes em pacientes em estado grave. Essa redução significativa dessas bactérias pode levar a deficiência de nutrientes necessários para o organismo, principalmente um declínio na fermentação de carboidratos e uma diminuição na produção de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente o butirato, o qual pode ser produzido por espécies pertencentes ao gênero *Eubacterium* [3]. O butirato tem importância na modulação do sistema imunológico do trato gastrointestinal, atua na manutenção, integridade e permeabilidade da barreira intestinal. Desta maneira, com o excesso de dano tecidual, causaria aberturas para microrganismos patogênicos que acabam afetando drasticamente o sistema gastrointestinal, gerando processos inflamatórios intensos e potencializando o quadro sintomatológico da COVID-19 [33].

Semelhantemente, ZUO et al. (2020) mostrou uma correlação positiva entre a gravidade da doença e o aumento do filo Firmicutes, principalmente do gênero *Coprobacillus* e das espécies *Clostridium ramosum* e *Clostridium hathewayi*. Essas espécies são conhecidas por serem patógenos oportunistas com potencial para causarem bacteremia. No entanto, houve uma redução de *Faecalibacterium prausnitzii* do filo Firmicutes, espécie conhecida pela produção de butirato. Também foi observado uma redução da espécie *Alistipes onderdonkii* pertencente ao filo Bacteroidetes. Essa espécie tem capacidade para a produção de indol,

envolvido no metabolismo de triptofano, sendo este um precursor da serotonina [18]. O triptofano e alguns derivados de indol ligam-se a receptores de hidrocarboneto Aril (AhR), um fator de transcrição presente em várias células e em células inflamatórias infiltrantes, sendo estes receptores e componentes importantes na resposta imune intestinal, na qual contribui para a homeostase, integridade e regulação da função epitelial do trato gastrointestinal [10]. Desta forma, o estudo afirma que microrganismos benéficos como as espécies mencionadas por ZUO *et al.* (2020), pertencentes aos filos Bacteroidetes e Firmicutes, sofreram uma depleção que acarretou o aumento de patógenos referente ao filo Firmicutes que contribuíram para o agravamento dos quadros clínicos da COVID-19.

Entretanto, os autores ROSÁRIO *et al.* (2021), SCHULT *et al.* (2022) e TANG *et al.* (2020), demonstram outras associações relacionadas a gravidade da COVID-19. ROSÁRIO *et al.* (2021) afirmou que pacientes com COVID-19 em quadros moderados a graves, apresentaram um aumento acentuado de bactérias pertencentes ao filo Proteobacteria. Além desses achados, foi observado uma tendência de diminuição, em pacientes com casos graves, de microrganismos pertencentes ao filo Firmicutes da família Lachnospiraceae, como os gêneros *Roseburia* e *Lachnospira*. Essas bactérias são consideradas benéficas por serem produtoras de butirato, que auxiliam na modulação da resposta imune. Do mesmo modo, SCHULT *et al.*, analisou pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Os autores evidenciaram que bactérias do gênero *Faecalibacterium* pertencente ao filo Firmicutes sofreram uma depleção comparada ao filo Proteobacteria que aumentou proporcionalmente em relação a pacientes em quadros graves e fatais. Da mesma forma, TANG *et al.* (2020) demonstrou a redução de microrganismos do filo Firmicutes e Actinobacteria, principalmente os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, respectivamente. Esses gêneros são essenciais para a homeostase intestinal, conhecidos como produtores de ácido lático que auxiliam na regulação da imunidade e manutenção da barreira intestinal. Entretanto, os autores também observaram o aumento de bactérias do filo Firmicutes pertencentes ao gênero *Enterococcus* e da família Enterobacteriaceae pertencente ao filo Proteobacteria, conhecidos por serem patógenos oportunistas, que ultrapassam a barreira intestinal e acarretam a disbiose intestinal e infecções secundárias. Desta maneira, demonstrou-se uma inversão de espécies pertencentes ao filo Firmicutes, com diminuição de bactérias consideradas benéficas como as pertencentes ao gênero *Lactobacillus* e um aumento de bactérias oportunista como o gênero *Enterococcus*, acarretando o aumento do desequilíbrio da microbiota

intestinal principalmente em pacientes com quadros graves e críticos de COVID-19 [38][42][45].

A COVID-19 apresenta na fase inicial sintomas relativamente similares a da gripe sazonal A (H1N1). Então, GU *et al.* (2020) analisou a relação entre as duas patologias e a associação com a microbiota intestinal e a diversificação da composição microbiana. O estudo evidenciou o aumento de microrganismos dos gêneros *Streptococcus*, *Rotihia*, *Veillonella*, *Erysipelatoclostridium* e *Actinomyces*, em pacientes com COVID-19 comparados a controle saudável. Quando comparado a outra doença respiratória como a gripe H1N1 os gêneros mais abundantes foram *Prevotella*, *Ezakiella*, *Murdochiella* e *Porphyromonas*. O que sugere que apesar dos dois quadros atacarem o sistema respiratório, o processo de disbiose das doenças seria diferente [19].

Uma vez que foi demonstrado a alteração na microbiota intestinal LV et al. (2021) analisou a correlação entre metabólitos presentes nas fezes de pacientes com a doença COVID-19 em comparação com indivíduos saudáveis [28]. O estudo demonstrou que nutrientes de grande importância, que devem ser metabolizados ou absorvidos pelo sistema gastrointestinal, estavam elevados nas fezes de pacientes com COVID-19, como a sacarose. A sacarose é metabolizada pela sacarase-isomaltase na mucosa do intestino que transforma em frutose e glicose para absorção. Esse aumento da sacarose no intestino pode ser decorrência da insuficiência da sacarase-isomaltase, quadro que gera sintomas parecidos com aqueles vistos em pacientes com COVID-19, como diarreia, vômitos, flatulência e dor abdominal. Além desse, foi observado o aparecimento de constituintes provenientes da alimentação que não são sintetizados pelo organismo humano, que se elevaram nas amostras fecais de pacientes com COVID-19, como o D-pinitol e o 1,5-anidroglicitol. A deficiência na absorção destes compostos pode gerar um aumento fecal que resulta em problemas na absorção intestinal em indivíduos com COVID-19, sendo este enriquecimento provocado por alterações de microrganismos presente na microbiota intestinal. Os autores ainda reportaram a presença de metabólitos considerados nocivos, como o oxalato, elevado nas fezes de pacientes com COVID-19, que se associam a problemas de saúde como o desenvolvimento de cálculos renais, níveis os quais não foram restituídos em pacientes que receberam alta, ressaltando a importância e necessidade de mais atenção em relação a este composto [29]. Por outro lado, diversos compostos, como desoxiinosina e hipoxantina que são metabólitos de purina, sofreram uma diminuição nas fezes de pacientes com COVID-19. Esse quadro pode estar

associado com o aumento da necessidade de ácidos nucleicos na reparação do dano na barreira intestinal causado pelo vírus SARS-CoV-2. Ainda foi relatado uma redução do composto 2,4-di-terc-butilfenol que possui atividade antibacteriana e antifúngica, o qual poderia estar associado a questões de infecções secundárias em casos de COVID-19 [29]. Do mesmo modo, importantes vias metabólicas intestinais sofreram alterações, principalmente em pacientes com COVID-19 grave, afetando o metabolismo de amido e sacarose e vias biossintéticas como a biossíntese de glucosinolato, fenilalanina, tirosina e triptofano, que apresentam relevantes funções fisiológicas como na manutenção e homeostase intestinal, acarretando a possibilidade do desenvolvimento de processos inflamatórios e quadros depressivos, que são comuns em pacientes com COVID-19 [29][16].

Como apresentado pelos diversos estudos analisados, compreende-se que existe uma diferença entre a microbiota de pacientes com COVID-19 daqueles em que não possuem a doença, e que não apenas a diversidade, mas também a abundância dos diferentes microrganismos presentes no ambiente intestinal pode estar fortemente ligada a gravidade da doença. Demonstrou-se que a razão entre os filos Firmicutes e Bacteroidetes foi observado em diferentes estudos como causa associada a um desequilíbrio intestinal, entendendo-se que uma instabilidade entre estes filos pode acarretar uma sequência de sintomas e agravamentos. Entretanto a presença do filo Proteobacteria em altas concentrações se relacionou a quadros graves e fatais de COVID-19.

Tabela 1 - Avaliação da microbiota intestinal em pacientes com COVID-19.

OBJETIVO	CLASSIFICAÇÃO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Avaliação de	Estudo piloto de	COVID-19 (antibióticos -) vs	[54]

Continuação tabela 1

OBJETIVO	CLASSIFICAÇÃO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
-----------------	----------------------	-------------------	-------------------

<p>perfis do microbioma intestinal em associação com a gravidade da doença.</p>	<p>15 pacientes com COVID-19 hospitalizados. Sendo 7 sem uso antibióticos (-) e 8 com uso de antibióticos (+).</p>	<p>Controles (saudáveis e pneumonia): aumento das espécies <i>Clostridium hathewayi</i>/ filo Firmicutes, <i>Actinomyces viscosus</i>/ filo Actinobacteria e <i>Bacteroides nordii</i>/ filo Bacteroidete em pacientes COVID-19 (antibiótico -).</p> <p>COVID-19 (antibiótico +) vs COVID-19 (antibiótico -): diminuição de espécies benéficas pertencentes ao filo Firmicutes.</p> <p>Indivíduos saudáveis: Presença de microrganismos do filo Firmicutes</p> <p>Associação entre gravidade e COVID-19: Correlação positiva com a gravidade: aumento do gênero <i>Coprobacillus</i> e as espécies <i>Clostridium ramosum</i> e <i>C. hathewayi</i>, do Filo Firmicutes,</p> <p>Correlação negativa com a gravidade: As espécies <i>Alistipes onderdonkii</i> do filo Bacteroidetes e <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> do filo Firmicutes.</p>
<p>6 pacientes com pneumonia (Controle de pneumonia)</p>	<p>15 pacientes Controle saudável.</p>	<p></p>

<p>Comparação em relação a alterações na microbiota intestinal de pacientes com COVID-19 e controles saudáveis.</p>	<p>Estudo transversal de 30 pacientes com COVID-19 e 30 controles saudáveis.</p>	<p>COVID-19 vs Controle saudável: COVID-19: aumento dos gêneros <i>Streptococcus</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Erysipelatoclostridium</i>, pertencentes ao filo Firmicutes. <i>Rothia</i>, e <i>Actinomyces</i>, filo Actinobacteria. Controle saudável: domínio do filo Firmicutes dos gêneros <i>Romboutsia</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Fusicatenibacter</i>, e <i>Eubacterium hallii</i>.</p>	<p>[19]</p>
<p>Avaliar a gravidade da doença e a relação com a microbiota intestinal.</p>	<p>Estudo de corte que contém 57 pacientes com COVID-19 e pneumonia, sendo: 20 com quadro geral, 19 graves, 18 críticos.</p>	<p>Mudanças na microbiota intestinal de pacientes com COVID-19: Redução em todos os pacientes de espécies do filo Firmicutes e Actinobacteria. Aumento do gênero <i>Enterococcus</i> e da família Enterobacteriac eae em 73,7%. Bactérias da família Enterobacteriaceae diminuiu à medida que a concentração de <i>Enterococcus</i> do filo Firmicutes</p>	<p>[45]</p>

Continuação
tabela 1

OBJETIVO	CLASSIFICAÇÃO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
		<p>aumentou com a gravidade da doença.</p>	
<p>Associação entre alterações na composição da microbiota e a gravidade clínica da doença.</p>	<p>Estudo transversal multicêntrico com 115 pacientes com COVID-19.</p>	<p>COVID-19 leve vs moderado e grave: Ocorreu a tendência em pacientes moderado e grave a: -Diminuição da razão Filo Firmicutes/Bacteroidetes (0,68 em quadros leves; 0,65 em moderado e 0,58 em casos graves). -Maior abundância do filo Proteobacteria (3% em casos leves; 12% moderado e 14% grave). -Menor abundância de bactérias produtoras de butirato pertencentes ao filo Firmicutes da família Lachnospiraceae, em particular os gêneros Roseburia e Lachnospira, em pacientes com quadro clínico moderado e grave com COVID-19. -Menor abundância do filo Actinobacteria, os gêneros <i>Bifidobacteria</i> e <i>Collinsella</i>, em pacientes moderados e graves com COVID-19.</p>	<p>[38]</p>

Comparação dos níveis metabólitos fecais em pacientes com COVID-19.	56 pacientes com COVID-19 e 47 indivíduos saudáveis (Controle).	Metabólitos elevados em pacientes com COVID-19: Sacarose, D-pinitol, 1,5-anidroglucitol e Oxalato. Metabólitos diminuídos em pacientes com COVID-19: Desoxiinosina, hipoxantina, ácido behênico, D-alose, D-arabinose e 2,4-di-terc-butilfenol. Comparação de metabólitos realizada a partir de pacientes COVID-19 leve vs grave: <i>Aumento de ácido ciclohexanocarboxílico, ácido lático e uréia em casos graves</i> <i>E diminuição de 1-pentadecanol, D-celobiose, ácido deoxicólico, monometil succinato e ácido propanóico em COVID-19 grave.</i>	[29]
Análise de perfis do microbioma intestinal em relação a infecção do	12 pacientes COVID-19 positivo e 36 controles saudáveis.	Comparação da microbiota intestinal de RP SARS-CoV-2 (estado infectado) e RN SARS-CoV-2 (estado em recuperação) com COVID-19: RP: mais abundante o filo	[26]

Continuação
tabela 1

OBJETIVO	CLASSIFICAÇÃO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
SARS-CoV-2.		<p>Firmicutes (61,47%), seguido por Proteobacteria (25,07%), Actinobacteria (7,45%) e Bacteroidetes (5,80%).</p> <p>RN: Firmicutes (45,78%), Bacteroidetes (31,80%), Proteobacteria (18,61%) e Actinobacteria (3,09%).</p> <p>Controle: Bacteroidetes (50,66%), Firmicutes (44,53%), Proteobacteria (2,80%) e Actinobacteria (0,91%)</p>	
Análise da microbiota de pacientes e controles infectados por SARS-CoV-2	Estudo que contém: 108 pacientes com COVID-19; 20 controles de pneumonia; 26 controles assintomáticos.	<p>O perfil microbiano de pacientes com COVID-19 leve foi semelhante ao do controle sem alterações relevantes.</p> <p>Perfil microbiano de pacientes casos graves e fatais em COVID-19:</p> <p>Aumento: dos gêneros <i>Parabacteroides</i> pertencente ao filo Bacteroidete; <i>Lachnoclostridium</i> ao filo Firmicutes e outros</p>	[42]

		gêneros pertencentes ao filo Proteobacteria. Redução: dos gêneros <i>Blautia</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Ruminococcus</i> ; pertencentes ao filo Firmicutes	
Relação entre gravidade e a abundância de microrganismos no intestino.	13 pacientes com COVID-19, (8 sem uso de antibióticos e 5 em uso de antibióticos).	COVID-19 vs Grupo controle: Os filios Firmicutes e Actinobacteria foram significativamente enriquecidos em pacientes com COVID-19. No entanto, as espécies pertencentes ao filo Firmicutes: <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Eubacterium_hallii</i> <i>Eubacterium eligens</i> e <i>Ruminococcus bromii</i> , além da presença do filo Bacteroidetes foram significativamente reduzidas.	[8]

MICROBIOTA E RESPOSTA IMUNOLÓGICA NA COVID-19

O processo de infecção por SARS-CoV-2 começa quando o vírus infecta as células hospedeiras se ligando a receptores de superfície celular denominados como ACE2, além da presença da protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) que através da proteína do vírus na membrana da célula hospedeira, confere uma fusão viral mais competente, gerando uma infecção mais eficiente. Tanto o ACE2 como o TMPRSS2 apresentam coexpressão elevada no intestino delgado, enterócitos e cólon. Assim, as células epiteliais intestinais podem ser infectadas pelo vírus, sendo alvo de replicação e contribuição para a disseminação do SARS-CoV-2 [39][9].

A entrada do vírus no trato gastrointestinal se correlaciona com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, infiltração devido a ruptura da integridade da barreira intestinal e ativação celular imune, acarretando uma inflamação e o aparecimento dos principais sintomas como diarreia, vômito e dores abdominais [21].

Este desequilíbrio, acarreta mudanças relevantes no sistema imunológico inato e adaptativo em pacientes com COVID-19. Sendo que uma das principais ações do sistema imune em relação ao vírus SARS-CoV-2 é a indução da tempestade de citocinas, com o aumento de inúmeras citocinas inflamatórias, incluindo interleucina – 2 (IL-2), interleucina – 6 (IL-6), interleucina – 10 (IL-10), interleucina – 18 (IL-18), interleucina – 21 (IL21), interferon gama (IFN- γ), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), sendo estas e outras ligadas principalmente com a gravidade da doença e dano tecidual [51]. Então, partindo do suposto de que a microbiota intestinal está alterada em pacientes com COVID-19 e que diversas espécies bacterianas estejam associadas a gravidade da doença, entende-se que o desequilíbrio na composição da microbiota tenha ligação com a exacerbação da doença, gerando uma desregulação da resposta imune [9]. Sendo assim, diversos autores demonstram a associação entre os microrganismos presentes na microbiota intestinal e marcadores inflamatórios na COVID-19, como demonstrado na tabela 2.

Em um estudo realizado por YEOH *et al.* (2021), foi constatado uma redução das espécies *B. teenis*, *E. rectale* e *F. prausnitzii*, pertencentes aos filos Firmicutes e Actinobacteria em indivíduos com COVID-19, nas quais estas espécies estão associadas a papéis imunomoduladores. Em contrapartida, marcadores como CXCL10, IL-10, TNF- α e ligante de motivo CC 2 aumentaram, demonstrando uma correlação negativa entre a redução de microrganismos e a elevação de marcadores inflamatórios. Por outro lado, as espécies *B. dorei* e *Akkermansia muciniphila*, pertencentes aos filos Bacteroidetes e Verrucomicrobia, que estão associadas a doenças inflamatórias intestinais, elevaram-se em pacientes com o vírus SARS-CoV-2, e se correlacionaram positivamente com a produção de IL-1 β , IL-6 e ligante de motivo CXC 8, demonstrando a associação entre o aumento de microrganismos patogênicos e marcadores inflamatórios, e que podem estar envolvidos no agravamento do quadro clínico do paciente.

KHAN *et al.* (2021) mostrou que citocinas inflamatórias como IFN- γ , TNF- α e IL-21 estão ligadas a gravidade da COVID-19, e que estas poderiam estar relacionadas com um aumento de Bacteroidetes no intestino. Membros do filo Bacteroidetes, como as espécies *Bacteroides dorei* e *Bacteroides*

vulgaris demonstraram uma relação em estimular células como macrófagos e monócitos para secretarem diversas citocinas pró-inflamatórias, IFN γ e TNF α em reações inflamatórias, e poderiam contribuir significativamente para o processo inflamatório observado.

Outro estudo demonstrou que níveis de IL-18 foram superiores em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos dos grupos controles. Ademais, os valores de IL-18 elevaram-se em sobrenadantes fecais em pacientes com COVID-19 que indicaram a presença do RNA do SARS-CoV-2, comparado àqueles que não apresentaram o RNA viral nas amostras fecais, demonstrando que o vírus da COVID-19 é capaz de levar a uma intensa inflamação intestinal. Desta forma, os autores sugerem que o aumento de *Peptostreptococcus* e *Fusobacterium* em casos graves da COVID-19 está associado aos intensos processos inflamatórios. Por outro lado, os gêneros *Bilophila* e *Citrobacter* diminuíram com a intensidade da doença, mostrando que variações na composição da microbiota intestinal favorece a formação de fatores inflamatórios, provocadas pelo vírus da SARS-CoV-2 no intestino e que contribuí para o início da tempestade de citocinas [46].

Tabela 2 - Correlação da disbiose intestinal e mediadores inflamatórios no agravamento da COVID-19.

OBJETIVO	CLASSIFICAÇÃO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Associação entre a composição da microbiota intestinal, níveis de citocinas e marcadores inflamatórios em pacientes com COVID-19 e sua ligação com	Estudo entre dois hospitais com 100 pacientes que possuíam COVID-19. 78 pacientes controle não-COVID-19.	Marcadores inflamatórios e a relação com a microbiota intestinal Correlação negativa com CXCL10, IL-10, TNF- α e ligante de motivo CC 2: as espécies pertencentes aos filos	[50]

a gravidade da doença.	Firmicutes e Actinobacteria Correlação positivo com IL-1 β , IL-6 e ligante de motivo CXC 8: as espécies do filo Bacteroidetes e Akkermansia muciniphila do filo Verrucomicrobia		
Associação entre a gravidade COVID-19 e respostas inflamatórias.	Estudo transversal de 30 pacientes com COVID-19 e 10 indivíduos como grupo controle.	Pacientes COVID-19 caso grave, houve o aumento de IL-21, quando comparado a leves e assintomáticos. Enquanto IFN- γ , TNF- α não houve diferença entre os grupos.	[24]
Alteração da microbiota intestinal em pacientes com COVID-19, bem como a	Estudo observacional de coorte que apresenta: 62 pacientes com COVID-19 e 40	Produção elevada de IL-18 está relacionada a pacientes com COVID-19, quando	[46]

análise da correlação entre micróbios alterados e os níveis de IL-18. controles saudáveis.

comparada a pacientes controle.

Relação entre composição da microbiota, níveis de IL-18 e a gravidade da doença:

Correlação negativa:

Proteobacterias , os gêneros *Bifidobacteria* e *Citrobacter*

Correlação positiva:

Fusobactéria, e Firmicutes

MICROBIOTA PULMONAR E COVID-19

Durante muito tempo, acreditou-se que o pulmão de um indivíduo saudável era um local estéril, sem a presença de qualquer microrganismo colonizando o trato respiratório inferior. Esta ideia de esterilidade permaneceu até que os primeiros estudos por técnicas moleculares revelaram a presença de DNA de variados microrganismos no local [13]. Assim, foi verificado que os filos mais abrangentes colonizadores do trato respiratório inferior de pacientes saudáveis, são as Proteobacteria, Firmicutes e Bacteroidetes. Em nível de gênero, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Veillonella* são mais predominantemente encontrados [5].

Alguns autores destacaram a importância do estudo da disbiose pulmonar causada pela COVID-19, os quais estão sumarizados na tabela 3.

Tabela 3 - Principais microrganismos envolvidos na disbiose pulmonar em pacientes com COVID-19.

OBJETIVO	ESTUDO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
----------	--------	------------	------------

Investigar alterações na	<i>Estudo com 20</i>	Acinetobacter (80%)	[17]
Continuação tabela 3			
OBJETIVO	ESTUDO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
microbiota pulmonar de pacientes falecidos por COVID-19 biópsia pulmonar.	<i>pacientes em falecidos por COVID-19 com idade média de 66 anos.</i>	<i>Chryseobacterium (2,68%) Burkholderia (2,00%) Brevundimonas (1,18%) Sphingobium (0,93%) Enterobacteriaceae (0,68%)</i>	
Investigar alterações na microbiota pulmonar de pacientes com COVID-19 Lavado Broncoalveolar (BAL).	<i>Estudo com 26 pacientes positivos para COVID-19 e 26 pacientes negativos para COVID-19.</i>	Covid-19 <i>Prevalência de Enterobacterales, seguido por Acinetobacter spp. Satphylococcus aureus e Pseudomonas app.</i> Covid-19 <i>Prevalência de Pseudomonas spp. seguido de Staphylococcus aureus.</i>	(+): [47] <i>de por</i> <i>e</i> (-): <i>de</i>

Segundo o estudo de FAN *et al.* (2020), as bactérias mais prevalentes no pulmão de pacientes falecidos por COVID-19 são do filo Proteobacteria, gêneros *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Brevundimonas*, *Sphingobium* e da família Enterobacteriaceae, além de bactérias do filo Bacteroidetes, gênero *Chryseobacterium* [17]. Estes, diferem da microbiota saudável em nível de gênero, visto uma prevalência maior de *Acinetobacter* em pacientes com COVID-19. Bactérias pertencentes a este gênero são encontradas no ambiente e no corpo humano, no entanto causa infecções hospitalares oportunistas, atingindo mais imunossuprimidos através da quebra da integridade dérmica e comprometimento das vias aéreas [41], podendo ter complicações sérias em pacientes debilitados por COVID-19.

VICIANI *et al.* (2022) destaca que os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 foram mais propensos a terem populações de *Candida* spp. colonizando o trato respiratório inferior do que aqueles sem a infecção pelo vírus da COVID-19. Isso deve-se ao fato de que a *Candida* é o microrganismo mais frequentemente isolado nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), acometendo aproximadamente 10% dos pacientes internados, bem como sua capacidade de invadir diversos órgãos do organismo humano, causando infecções, devido ao uso de antibióticos e dos danos causados pelo SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19. Contudo, o autor destaca também que infecções bacterianas secundárias no pulmão dos pacientes COVID-19 positivos eram significativamente maiores e de ocorrência mais facilitada do que naqueles COVID-19 negativos. Destaca-se a prevalência do filo Proteobacteria de gêneros *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas* spp. e do filo Firmicutes como *Staphylococcus aureus*, em pacientes com COVID-19 e sua ausência naqueles COVID-19 negativos.

Com base nos estudos realizados, nota-se que a microbiota colonizadora do trato respiratório inferior de pacientes com COVID-19, principalmente a nível de filo, não difere daquelas encontradas em pulmões saudáveis. No entanto, a presença de *Acinetobacter* spp. ainda é considerado um dos gêneros mais importantes no avanço da COVID-19, devido sua grande capacidade de causar infecções secundárias em pacientes hospitalizados.

Consequentemente, há de perceber que a maioria dos gêneros de microrganismos encontrados no pulmão de pacientes positivos para COVID-19 são conhecidos por serem bacilos gram-negativos, grupo de microrganismos responsáveis pela causa de diversas doenças e que, mesmo alguns podendo ser residentes naturais do microbioma humano, em desequilíbrio com outros microrganismos, podem causar sérias complicações [7].

POSSÍVEL USO DE PROBIÓTICOS PARA COMPLICAÇÕES DA COVID-19

São determinados probióticos todos aqueles organismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, oferecem benefícios à saúde humana. Muitas bactérias podem ser usadas para a produção dos probióticos, e isso dependerá da necessidade do indivíduo naquele momento. Porém, os mais utilizados e encontrados são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* [49].

Manter essa relação saudável entre microbiota e organismo humano pode ser mediada pelo uso desses probióticos, uma vez que estimulam a proliferação de bactérias benéficas no hospedeiro através de exclusão competitiva, ou seja, as bactérias benéficas fornecidas pelos probióticos competiriam por espaço e nutrientes contra os patógenos residentes no local [12].

Estes organismos também podem contribuir através da síntese de substâncias antimicrobianas [12] e da degradação de fibras alimentares, formando ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), reduzindo o pH e a permeabilidade intestinal, controlando a diversidade de microrganismos patogênicos [40].

Alguns estudos entre 2020 e 2022 destacaram possíveis probióticos a serem utilizados de maneira a prevenir e tratar alguns sintomas causados pela COVID-19, os quais estão sumarizados na tabela 4, no entanto, os estudos citados não especificam dose, duração de tratamento e as cepas utilizadas.

Tabela 4 - Alternativa de probióticos para prevenção e tratamento da disbiose causada pela COVID-19.

MICROORGANISMOS	EFEITO	REFERÊNCIA
<i>Lactobacillus</i>	Produzem peptídeos com efeito inibitório da ACE2.	[6]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Inibem a entrada viral ao interagir com ACE2.	[32]
<i>Lactobacillus plantarum</i> DR7	Supressão de citocinas pró-inflamatórias e aumento de citocinas anti-inflamatórias.	[4]
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Modera a função imunológica e reduz infecções secundárias.	[34]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Redução de infecção secundária.	[15]

<i>Bifidobacterium longum</i>	Redução de infecção secundária.	[15]
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Modera a função imunológica e reduz infecções secundárias.	[34]

Para manter o equilíbrio homeostático dentro dos pulmões, mecanismos de defesa do epitélio pulmonar são capazes de secretar muco e mediadores inflamatórios, além de expressarem receptores de superfície conhecidos como toll-like (TLRs), que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Os pulmões também contam com uma população de macrófagos, conhecidos como macrófagos das vias aéreas, que facilitam a comunicação com células epiteliais pulmonares [28]. Dessa maneira, é sabido que em pacientes com COVID-19, principalmente em casos graves, ocorre uma liberação excessiva de mediadores inflamatórios como as citocinas e quimiocinas, causando uma grande lesão pulmonar, processo conhecido como “tempestade de citocinas” visto na doença [25]. Há indícios que comprovam que a cepa *Lactobacillus plantarum* DR7 é capaz de reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e estimular a liberação de citocinas anti-inflamatórias minimizando os danos causados no pulmão, e que assim poderia prevenir a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), principal complicação da gravidade na COVID-19 [4].

LI *et al.* (2021) acompanharam, 123 pacientes COVID-19 positivos que foram tratados com suplementação probiótica contendo *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium infantis* através da quantificação de mediadores inflamatórios. Os autores observaram que a suplementação probiótica não foi capaz de reduzir níveis de IL-6, porém, diminuíram a incidência de infecções secundárias além de moderar a função imunológica dos pacientes [34].

Visto que os gêneros mais utilizados como probióticos são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, a atividade antiviral dos mesmos é algo já muito discutido e já se sabe de sua importância frente algumas infecções virais. O mecanismo de ação do *Lactobacillus plantarum* já foi comprovado e sabe-se que seus metabólitos, principalmente a plantaricina, tem capacidade de interagirem com ACE2 através da ligação à porção RBD do SARS-CoV-2, impedindo que o vírus se liga ao receptor de superfície e consequentemente inibindo a entrada na célula hospedeira, mostrando grande potencial como suplemento probiótico na prevenção e tratamento da COVID-19 [2].

Segundo DIN *et al.* (2021), o uso de probióticos com *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium longum* apresentaram redução em relação às infecções secundárias em pacientes internados na UTI. KHALLOVA *et al.* (2014) demonstraram que essas cepas probióticas em experimento com camundongos, foram promissoras nas reduções de lesões pulmonares causadas por sepse além de diminuir a resposta inflamatória nos pulmões destes animais. E MANZANARES *et al.* (2016) citam que tais combinados probióticos foram capazes de reduzir infecções secundárias e da ocorrência de pneumonia associada ao ventilador [15][23][31].

Visto que na COVID-19 alguns pacientes em quadros críticos da doença necessitam de ventilação mecânica, ZENG (2016) sugere que a suplementação probiótica contendo *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bacillus subtilis* vivo e *Enterococcus faecalis* poderiam reduzir quadros de pneumonia associada ao ventilador (PAV) [15]. Assim, espera-se que a suplementação probiótica citada também poderia diminuir o número de PAV em pacientes com COVID-19 que estejam necessitando de ventilação mecânica.

Diante dos estudos apresentados, nota-se que as determinadas cepas de probióticos utilizadas, são capazes de diminuir sintomas de quadros graves da COVID-19, como a diminuição da incidência de PAV, ao aumento da imunidade e da resposta anti-inflamatória e, agir diretamente aos receptores virais nas células do hospedeiro. Sendo assim, nota-se a importância da recomposição da microbiota na COVID-19 para o tratamento dos sintomas e regressão de estados críticos da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos demonstraram que pacientes com COVID-19 apresentaram um desequilíbrio nos microbiomas fecais, com o enriquecimento de patógenos oportunistas e perda de microrganismos benéficos. O desequilíbrio intestinal apresentado associa-se a gravidade da doença, logo pacientes em estado grave e crítico demonstraram ter uma diversidade instável de microrganismos, levando ao aumento de patógenos. O aumento do filo Proteobacteria foi uma das principais causas associadas a disbiose intestinal em pacientes com COVID-19, evidenciando que uma instabilidade entre estes filios pode acarretar a piora dos sintomas e agravamento da doença, além da associação com a liberação exacerbada de citocinas pró inflamatórias ocasionada pela multiplicação viral.

Devido a quantidade limitada de pesquisas em torno da microbiota pulmonar, destaca-se dois estudos que consideraram a presença de *Acinetobacter* spp. como o principal microrganismo contribuidor da disbiose

pulmonar encontrada em pacientes com COVID-19, o que possibilitaria o avanço para quadros mais graves da doença. Porém, a necessidade de novos estudos é de grande importância para melhor compreensão do tema.

Levando em consideração a disbiose causada pela COVID-19, é notável a necessidade de novas possibilidades terapêuticas como o uso de probióticos. Neste caso, estudos revelam que *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os microrganismos mais estudados para serem utilizados, pois sabe-se que seus efeitos antivirais e capacidade de reduzir infecções secundárias mostram grande potencial como suplemento probiótico para o tratamento dos sintomas causados pela COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Aktas B, Aslim B (2020) Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. Turk J Biol. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>
2. Anwar F, Altayb HN, Kumar V (2020) Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. J Biomol Struct Dyn. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1775123>
3. Archer DL, Kramer DC (2020) The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrate as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. Front Med. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00292>
4. Baud D, Agri VD, Gibson GR, Reid G, Giannoni E (2020) Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. Frontiers in Public Health. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>
5. Beck JM, Young VB, Huffnagle GB (2012) The Microbiome of the Lung. Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005>
6. Bottari B, Castellone V, Neviani E (2021) Probiotics and Covid-19. Int J Food Sci Nutr. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1807475>
7. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT (2021) Visão geral das bactérias anaeróbias. Manual MSD.

8. Cao J, Wang C, Zhang T et al (2021) Integrated gut virome and bacteriome dynamics in COVID-19 patients. *Gut microbes*. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1887722>
9. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M et al (2020) Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>
10. Comai S, Bertazzo A, Brughera M et al (2019) Tryptophan in health and disease. *Advances in Clinical Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.08.005>
11. Conselho Nacional de Secretários de Saúde, CONASS (2022). Disponível em: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>
12. Coppola MM, Turnes CG (2004). Probióticos e resposta imune. *Cienc Rural*. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782004000400056>
13. Costa AN, Costa FM, Campo SV, Salles RK, Athanazio RA (2017) The pulmonary microbiome: challenges of a new paradigm. *J bras pneumol*. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000209>
14. Dhar D, Mohanty A (2020) Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Research*. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>
15. Din AU, Mazhar M, Waseem M et al (2021) SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110947>
16. Ding X, Bin P, Wu W et al (2020) Tryptophan Metabolism, Regulatory T Cells, and Inflammatory Bowel Disease: A Mini Review. <https://doi.org/10.1155/2020/9706140>
17. Fan J, Xiang L, Yong G et al (2020) The Lung Tissue Microbiota Features of 20 Deceased Patients with 4COVID-19. *Journal of Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.047>
18. Gao J, Xu K, Liu H et al (2018) Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00013>

19. Gu S, Chen Y, Wu Z et al (2020) Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>
20. Hilpert K, Mikut R (2021) Is There a Connection Between Gut Microbiome Dysbiosis Occurring in COVID-19 Patients and Post-COVID-19 Symptoms?. *Front Microbiol*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.732838>
21. Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B et al (2021) Microbiota and Its Impact on the Immune System in COVID-19-A Narrative Review. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm10194537>
22. Kataoka K (2016) The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Invest*. <https://doi.org/10.2152/jmi.63.27>
23. Khailova L, Petrie B, Baird CH, Rieg JAD, Wischmeyer PE (2014) *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium longum* attenuate lung injury and inflammatory response in experimental sepsis. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097861>
24. Khan M, Mathew BJ, Gupta P et al (2021) Gut Dysbiosis and IL-21 Response in Patients with Severe COVID-19. *Microorganisms*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061292>
25. Khatiwada S, Subedi A (2020) Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. *Human Microbiome Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2020.100073>
26. Kim H-N, Joo E-J, Lee C-W et al (2021) Reversion of Gut Microbiota during the Recovery Phase in Patients with Asymptomatic or Mild COVID-19: Longitudinal Study. *Microorganisms*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061237>
27. Li Q, Cheng F, Zhang Y (2021) The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients. *Int Immunopharmacol*. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107531>
28. Lloyd CM, Marsland BJ (2017) Homeostase pulmonar: influência da idade, micróbios e sistema imunológico. *Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.005>

29. Lv L, Jiang H, Chen Y et al (2021) The faecal metabolome in COVID-19 patients is altered and associated with clinical features and gut microbes. *Anal Chim Acta*. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338267>
30. Machado AB, Moreira AN, Rosa DD et al (2021) Microbiota gastrintestinal: evidências de sua influência na saúde e na doença. *RuBIO, Brasil*.
31. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PL (2016) Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1434-y>
32. Mirzaei R, Attar A, Papizadeh S et al (2021) The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Arch Virol*. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05036-8>
33. Mukherjee A, Lordan C, Ross RP et al (2020) Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health. *Gut Microbes*. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1802866>
34. Nguyen QV, Chong LC, Hor YY, Lew LC, Rather IA, Choi SB (2022) Role of Probiotics in the Management of COVID-19: A Computational Perspective. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu14020274>
35. Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, Salis LVV, Cardoso CRB (2021) Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635471>
36. Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS (2021) Folha informativa sobre COVID-19.
37. Paixão LA, Castro FF (2016) A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Ciências da saúde*. <https://doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3629>
38. Rosário AN, Marques C, Pinheiro H et al (2021) Gut Microbiota Diversity and C-Reactive Protein Are Predictors of Disease Severity in COVID-19 Patients. *Front Microbiol*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.705020>
39. Roy K, Agarwal S, Banerjee R et al (2021) COVID-19 and gut immunomodulation. *World J Gastroenterol*. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i46.7925>

40. Saad SMI (2006) Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Rev Bras Cienc Farm.* <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>
41. Scarcella ACA, Scarcella ASA, Beretta ALRZ (2016) Infecção relacionada à assistência à saúde associada a *Acinetobacter baumannii*: revisão de literatura. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201600361>
42. Schult D, Reitmeier S, Koyumdzhieva P et al (2022) Gut bacterial dysbiosis and instability is associated with the onset of complications and mortality in COVID-19. *Gut microbes.* <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2031840>
43. Secretaria de Saúde de SC (2020). Disponível em: https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Manual_23-10-atualizado.pdf
44. Silveira, AC (2020) Impact of the microbiome on COVID-19. *RBCA.* <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200009>
45. Tang L, Gu S, Gong Y et al (2020) Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity. *Engineering (Beijing).* <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.05.013>
46. Tao W, Zhang G, Wang X et al (2020) Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Medicine in Microecology.* <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100023>
47. Viciani E, Gaibani P, Castagnetti A et al (2022) Critically ill patients with COVID-19 show lung fungal dysbiosis with reduced microbial diversity in patients colonized with *Candida* spp. *Int J Infect Dis.* <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.011>
48. Vodnar DC, Mitrea L, Teleky BE et al (2020) Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.575559>
49. Williams NT (2010) Probiotics. *Am J Health Syst Pharm.* <https://doi.org/10.2146/ajhp090168>.

50. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC et al (2021) Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>
51. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC et al (2022) Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*. <https://doi.org/10.3390/medicina58020144>
52. Zeng J, Wang CT, Zhang SF et al (2016) Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4303-x>
53. Zeppa SD, Agostini D, Piccoli G et al (2020) Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player?. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551>
54. Zuo T, Zhang F, Lui GC et al (2021) Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>