

UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CAMPUS CURITIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

A IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL EM TEMPOS DE COVID-19

FERNANDO PAES
JOÃO LUCAS DE LIMA PEREIRA

CURITIBA – PR

2022

Fernando Paes
João Lucas de Lima Pereira

A IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL EM TEMPOS DE COVID-19

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Nutrição, sob a orientação do Prof. Dr. Jean Carlos Machado da Costa.

CURITIBA – PR

2022

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 9 dias do mês de Novembro de 2022,
às 2:20 horas, em sessão pública na sala 39 da
UniCesumar (Curitiba), na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) Professor(a)
Jean Carlos M. de Colte e

composta pelos examinadores:

1. Luise Michaki
2. André Maran
3. _____

o(a) aluno(a) Joaquim Lucas Lima e Fernando Peres
apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:

Midiate intestinal e Covid 19

como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em
Neftus. Após reunião, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela
Aprova do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao
aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata
que será assinada por mim, pelos demais examinadores e pelo aluno.

Jean Carlos M. de Colte
Presidente da Banca Examinadora

André K. Mariani
Examinador 01

[Assinatura]
Examinador 02

[Assinatura] Acadêmico (s) [Assinatura]

RESUMO

O objetivo desta pesquisa foi identificar, descrever e analisar os artigos científicos sobre a influência da microbiota intestinal na covid-19, com base na resposta imune inata. Resultados revelaram que a evidências entre os autores mostrando a importância da microbiota na resposta imune inata com prognóstico positivo. Observamos que ainda precisa de mais estudos científicos para fortalecer o tema proposto e solidificar as evidências apresentadas até o momento. Estudos evidenciam o grande papel da microbiota intestinal nas respostas imune inata, com base nos seus metabólitos produzidos através das bactérias comensais, assim, diminuindo os eventos inflamatórios gerados pela infecção viral em indivíduos com disbiose intestinal. Através deste, podemos supor que as bactérias comensais reduzem o processo inflamatório em que o indivíduo infectado desencadeia, trazendo grandes possibilidades a desenvolver um prognóstico ruim, levando a óbito. Ao analisar os artigos científicos observa-se prognóstico ruim em um quadro de disbiose intestinal, portanto, podemos considerar que houve conexão entre os autores nos resultados dos artigos, os quais evidenciaram a eubiose em uma capacidade de resposta imune inata em consequência de um prognóstico positivo, base está construída a partir de bactérias comensais e dos seus metabólitos produzidos. ^{10 11}

Palavras-chave: Microbioma Gastrointestinal, Imunidade Inata, Covid-19.

THE RELEVANCE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN TIMES OF COVID-19

ABSTRACT

The objective of this research was to identify, describe and analyze scientific articles on the influence of the intestinal microbiota on covid-19, based on the innate immune response. Results revealed that the evidence among the authors showing the importance of the microbiota in the innate immune response with a positive prognosis. We note that more scientific studies are still needed to strengthen the proposed theme and solidify the evidence presented so far. Studies presented great role of the intestinal microbiota in innate immune responses, based on its metabolites produced by commensal bacteria, thus decreasing the inflammatory events generated by viral infection in individuals with intestinal dysbiosis. Through this, we can assume that commensal bacteria reduce the inflammatory process in which the infected individual triggers, avoiding the possibility of coming to death. When analyzing scientific articles, a poor prognosis is observed in a situation of intestinal dysbiosis, therefore, we can consider that there was a connection between the authors in the results of the articles, which showed eubiosis in an innate immune response capacity as a result of a positive prognosis, this base is constructed from commensal bacteria and their produced metabolites.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome; Immunity Innate; COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus 2019 ou Covid-19 é uma nova crise de saúde pública que ameaçou e ainda ameaça a humanidade, causado pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), se espalhou rapidamente da China para todo o mundo, afetando mais de 198 milhões de pessoas em 199 países em 2021. Com isso, mais de 6 milhões de vidas foram perdidas pelo vírus.¹ A gravidade da Covid-19 é tipicamente combinada com um conjunto de comorbidades, como hipertensão, diabetes, obesidade e/ou idade avançada, que exacerbam seriamente as consequências da infecção. Também, o Covid-19 pode causar sintomas gastrointestinais, como vômitos, diarreia ou dor abdominal durante as fases iniciais da doença. A disfunção intestinal induz alterações nos micróbios intestinais e um aumento nas citocinas inflamatórias, assim, diagnosticar sintomas gastrointestinais que precedem problemas respiratórios durante a Covid-19 pode ser necessário para melhorar a detecção precoce e o tratamento.²

Basicamente, a doença apresenta três fases distintas: a primeira é a fase da replicação viral, que se dá quando o vírus se liga aos receptores ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) células do sistema respiratório, e receptores do trato gastrointestinal, promovendo o início da infecção, podendo permanecer até o sétimo dia da doença; a segunda fase é no tecido pulmonar, e se caracteriza por fenômenos imuno trombóticos com presença de infiltrados pulmonares, febre alta, dispnéia e uma diversidade de reações inflamatórias que dão início do oitavo ao décimo segundo dia; e a terceira fase, caracterizada pela hiperinflamação resultante da tempestade de citocinas, corroborando para uma piora no quadro clínico com insuficiência respiratória, hipotensão, choque e tromboembolismo.³

A microbiota intestinal é um importante ecossistema microbiano que abriga uma grande diversidade bacteriana, essa comunidade atua de maneira integrada com outros órgãos, auxiliando a digestão, modulando a resposta imune, produzindo neurotransmissores e vitaminas, além de manter a integridade da barreira intestinal.⁴

A aquisição da microbiota é um processo dinâmico que começa no nascimento e atinge a maturidade nos primeiros 2-3 anos de vida, este é um período em que se abre uma janela de oportunidades para o estabelecimento de uma microbiota abundante, diversificada e funcional, que educará adequadamente o sistema imunológico para desenvolver uma maior tolerância a bactérias, fungos e vírus ao decorrer da vida. Comunidade essa com forte impacto na homeostase imunológica do hospedeiro, no entanto, nosso conhecimento sobre essa microbiota intestinal e sua relação simbiótica com a ativação imune em associação com Covid-19 é limitado. A microbiota intestinal desequilibrada propicia diversas infecções oportunistas que pode

deslocar o sistema imunológico para uma cascata de respostas inflamatórias que levam a danos em vários órgãos.⁴

A dieta tem uma influência extremamente importante na microbiota intestinal que permite que um novo estado de homeostase seja alcançado através do tempo, frequência e duração da ingestão. Percebemos que a microbiota intestinal é de suma importância em pacientes imunocomprometidos, pois eles são mais acometidos a um prognóstico ruim. A microbiota comensal (eubiose) exerce diferentes efeitos na mucosa pulmonar, como aumentar o estado antiviral em células epiteliais ou imunes inatas e controlar a replicação viral no início da infecção. A melhora dessa imunidade inata favorece a eficiência das respostas adaptativas celulares e humorais no curso tardio da infecção, assim, podemos supor que os micróbios benéficos podem influenciar positivamente o sistema imunológico da mucosa pulmonar e promover uma resposta eficiente contra vírus respiratórios.^{4 5}

A disbiose intestinal está associada ao aumento da mortalidade nas infecções respiratórias, provavelmente devido a uma resposta imune desregulada, com aumento da secreção de IFN- γ , TNF-alfa, IL-1, IL-6, proteína-c-reativa, MCP-1, diminuição das células T reguladoras no pulmão e trato gastrointestinal (TGI).⁶

Será aprofundado no decorrer deste artigo a necessidade de trazer a luz do conhecimento a importância da microbiota intestinal frente às respostas imunológicas inata na Covid-19.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho, utilizou-se, pesquisa científica, com estudos descritivos, que analisou artigos científicos sobre o tema, produzidos a nível mundial durante o período de 2019 a 2022. Considerando o objetivo do estudo, inicialmente os artigos referentes à temática abordada foram pesquisados no banco de dados das bibliotecas eletrônicas, Scielo, Pubmed, no período de junho de 2019 a janeiro de 2022. Para tanto, utilizou-se os seguintes descritores: Microbioma Gastrointestinal, COVID-19, imunidade inata. Os critérios de inclusão foram: artigos cujo tema central era a importância da microbiota intestinal, resposta da imunidade inata, Covid-19, prognóstico positivo e negativo.

3 RESULTADOS

Em um estado de eubiose gastrointestinal os pacientes recuperados da infecção viral têm um potencial de não apresentar síndrome aguda de covid-19, uma vez que bactérias comensais têm mostrado um efeito imunomodulador. Entretanto, 80% dos pacientes recuperados que apresentam disbiose intestinal tem um prognóstico ruim mesmo após 60 dias da resolução da infecção viral.⁷ Estudos vêm apresentando que a disbiose está associada ao aumento da mortalidade, devido a um desequilíbrio da barreira intestinal causando permeabilidade, translocando antígenos, respostas imunológicas irregulares e uma exacerbada tempestade de citocinas inflamatórias resultando em uma resposta inflamatória persistente.⁸

A influência da microbiota intestinal no compartimento das células T do sistema imunológico inato é o mecanismo mais evidenciado pelo qual a microbiota intestinal influencia a resposta imunológica sistêmica. As bactérias que influenciam a resposta imunológica são bacteroidetes, firmicutes e as demais bactérias anaeróbicas. Metabólitos produzidos pelas bactérias tais como; bacteroidetes (propionato), firmicutes (butirato), e acetato (AGCC) produzidos pela maioria das bactérias anaeróbicas intestinais são ácidos graxos de cadeia curta, sendo absorvidos rapidamente pelas células epiteliais intestinais (enterócitos), portanto, regulam a bioatividade das células imunes, como a homeostase da glicose, perfil de expressão gênica e resposta inflamatória, sendo com mais evidências científicas apresentadas no tocante a resposta imune e inflamatória o butirato, que aumenta a diferenciação das células T reguladoras, CD4 + fazendo com que previna o desenvolvimento de uma inflamação sistêmica, contribui também como fonte de energia para diferenciação de células T (Th1, Th2 e Th17) consequentemente melhorando a resposta imune das células presente na imunidade inata. Os ácidos graxos de cadeia curta melhoram a produção de muco aumentando a capacidade de defesa e diminuindo o estresse oxidativo, em concordância à uma tolerância das células dendríticas aos patógenos.⁸

Em condição de disbiose intestinal há um desequilíbrio na homeostase da microbiota intestinal, devido ao aumento de bactérias patogênicas onde há depleção de bactérias comensais, portanto, perdendo a diversidade de espécies causando um rompimento na barreira intestinal. Uma barreira intestinal rompida há translocação de lipopolissacarídeos facilitando a passagem do vírus Covid-19 gerando um aumento da expressão de *toll like* receptor, por conseguinte, os lipopolissacarídeos podem entrar na circulação sanguínea (endotoxemia) e contribuir para uma produção exacerbada de

citocinas (IL-1B, IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ , NF- κ B), desencadeando inflamação local e sistêmica, gerando um prognóstico ruim, com grandes possibilidades de levar o paciente a óbito, devido a perda de capacidade imunológica e alterações metabólicas.⁹

Estudos revelaram a ocorrência de sintomas gastrointestinais (GI) em pacientes com Covid-19, sugerindo a ligação pulmonar com a microbiota intestinal. Como dito, pacientes em estado grave são acometidos por um descontrole na produção de citocinas chamada “tempestade de citocinas”, tal tempestade ocorre por conta dos leucócitos liberarem citocinas como TNF, IL-1B, IL-6 e quimiocinas para atrair e direcionar células imunológicas no combate ao vírus, gerando aumento da expressão de moléculas de adesão, e a inflamação gerada pela tempestade de citocinas vai inibir PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio), podendo causar mini trombos com alta probabilidade de desencadear tromboembolismo pulmonar.⁸

Como citado no artigo, o vírus da Covid-19 se liga aos receptores ECA2 localizados em nossas células. Estudos foram observados e constatou-se que o receptor ECA2 tem expressão elevada nos enterócitos intestinais e no epitélio pulmonar, com isso, tornando o ambiente acessível a infecção pelo vírus, liberando mais mediadores inflamatórios. Uma barreira intestinal que apresenta baixo muco e fenestrações tem o potencial de aumentar o extravasamento de microrganismos e metabólitos caracterizando o cenário de disbiose. Os produtos e micróbios oriundo da disbiose podem migrar através da circulação para outros órgãos como o pulmão (eixo bidirecional) e promover a produção contínua de citocinas, como a elevação de IL-6 causando mais inflamação e lesão nos tecidos.⁶

Deste modo, pode-se notar que a manutenção da microbiota intestinal é extremamente importante para que o sistema imune funcione corretamente no combate aos microrganismos invasores. Indivíduos em seu estado de eubiose, tem um equilíbrio adequado de sua flora intestinal, assim melhorando a imunidade do organismo e reduzindo os danos que a Covid-19 causa nos pulmões e trato gastrointestinal.¹⁰ Existem duas suposições; primeira, em que todos os tecidos mucosos estão interligados, ou seja, a ativação de células da imunidade inata da mucosa intestinal pode sinalizar e atingir outros tecidos que compartilha do mesmo epitélio, com por exemplo as células da mucosa pulmonar. Assim, a migração de células imunes do trato gastrointestinal para a mucosa do trato respiratório pode estar relacionada aos impactos positivos ou negativos exercidos pela microbiota intestinal nas infecções virais respiratórias, inclusive na infecção pelo Covid-19. Segunda; além da disbiose intestinal apresentada nos pacientes com Covid-19,

tem um potencial de apresentar desequilíbrio na microbiota da faríngea e pulmonar, dando suporte a suposição de que os tecidos epiteliais mucosos podem estar interligados e qualquer desequilíbrio da microbiota intestinal pode gerar consequências consideráveis nas demais mucosas. ⁴

4 DISCUSSÃO

Dentre nossas revisões literárias científicas observamos que a microbiota intestinal frente a Covid-19 tem apresentado resultados altamente relevantes na resolução do vírus Covid-19. Deste modo observamos que, a disbiose intestinal se apresenta em uma grande maioria de pessoas acometidas com a infecção viral levando a um prognóstico ruim com possíveis sequelas no organismo, mesmo após 60 dias da resolução da infecção viral. ⁷ A microbiota intestinal pode ter uma forte influência na resposta imune inata do paciente, com base nos seus metabólitos produzidos por bactérias comensais no trato gastrointestinal, assim diminuindo espécies reativas de oxigênio (ROS); controlando a produção de citocinas, diminuindo a inflamação local e sistêmica; auxiliando a produção de vitaminas do complexo B, melhoram a absorção de minerais; ajudam na produção de vitamina K2; auxilia na metabolização de medicamentos (biodisponibilidade e excreção); produção de neurotransmissores como serotonina e GABA; produção de ácidos graxos de cadeia curta (em especial os ácidos graxos, onde melhoram a produção de muco protegendo o epitélio do trato gastrointestinal aumentando a capacidade de defesa do nosso organismo); peptídeos antimicrobianos; integridade do epitélio fazendo que impeçam o fluxo de toxinas para dentro das células (enterócitos) evitando atingir a circulação sistêmica. A microbiota em eubiose produz substâncias que melhoram assim a integridade do epitélio intestinal, contra os antígenos, estimula a maturação de células do sistema imune e diminuição da capacidade de adesão de bactérias patogênicas às paredes do intestino. ¹¹

Com base nos artigos já publicados observa-se correlação entre microbiota intestinal - Pulmonar e imunidade inata, com possibilidades semelhantes de resposta ao vírus por compartilhar as mesmas estruturas celulares. Devido a recente descoberta do vírus (sars-cov-2) se tem poucos estudos publicados e com desenhos efetivos, ainda apresentando várias perguntas não respondidas. Como: É a contaminação pelo vírus que

leva ao óbito ou é a tempestade de citocinas desenfreada?

No tocante a eubiose intestinal, estado esse de homeostase da flora bacteriana, observa-se que vários fatores podem influenciar na manutenção dessa microbiota, tais como: uso indiscriminado de antibióticos. Antibióticos não discriminam entre bactérias comensais e patogênicas, eles matam todas, e portanto seu uso deve ser feito com muito critério; hábitos alimentares, especialmente com o consumo de alimentos ultraprocessados, desprovidos de fibras, acabam selecionando mais bactérias patogênicas e diminuindo as bactérias comensais; estresse, pelo aumento da produção de cortisol; bebida alcoólica; o consumo agudo e crônico de álcool favorece a má absorção de nutrientes como a tiamina (vitamina B1 e cobalamina), modificando o equilíbrio bacteriano e alterando também o metabolismo da microbiota, outros estudos recentes mostram que os prejuízos do álcool no trato gastrointestinal também são decorrentes devido a alterações da composição do microbioma e da desregulação do ácido biliar; poluição; localização geográfica; modelo de nascimento; pesticidas; atividade física, dentre outros fatores a serem descobertos. ¹¹

5 CONCLUSÃO

Os artigos evidenciam prognóstico ruim em um quadro de disbiose GI, portanto, consideramos que houve conexão entre os autores nos resultados dos artigos, evidenciaram a eubiose em uma capacidade de resposta imune inata em consequência de um prognóstico positivo, construída a partir de bactérias comensais e dos seus metabólitos.

11

Com base nos artigos, sugiremos estudos voltados a regiões, populações, localização geográfica, sexo, idade, doenças crônicas, entre outras.

REFERÊNCIAS

1. RAJPUT S, PALIWAL D, NAITHANI M, KOTHARI A, MEENA K, RANA S. COVID-19 AND GUT MICROBIOTA: A POTENTIAL CONNECTION. INDIAN J CLIN BIOCHEM. 2021;36(3):266-277.DOI: 10.1007/S12291-020-00948-9
2. DHAR D, MOHANTY A. GUT MICROBIOTA AND COVID-19- POSSIBLE LINK AND IMPLICATIONS. VIRUS RES. 2020; 285:198018. DOI: 10.1016/J.VIRUSRES.2020.198018
3. LIU M, WANG T, ZHOU Y, ZHAO Y, ZHANG Y, LI J. POTENTIAL ROLE OF ACE2 IN CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) PREVENTION AND MANAGEMENT. J TRANSL INT MED.2020;8(1):9-19.DOI: 10.2478/JTIM-2020-0003
4. YEOH YK, ZUO T, LUI GCY, ZHANG F, LIU Q, LI AY, ET AL.GUT MICROBIOTA COMPOSITION REFLECTS DISEASE SEVERITY AND DYSFUNCTIONAL IMMUNE RESPONSES IN PATIENTS WITH COVID-19.GUT.2021;70(4):698-706. DOI: 10.1136/GUTJNL-2020-323020
5. AHLAWAT S, ASHA, SHARMA KK. IMMUNOLOGICAL CO-ORDINATION BETWEEN GUT AND LUNGS IN SARS-COV-2 INFECTION.VIRUS RES.2020;286:198103.DOI: 10.1016/J.VIRUSRES.2020.198103
6. CHEN Z, LV Y, XU H, DENG L. HERBAL MEDICINE, GUT MICROBIOTA, AND COVID- 19.FRONT PHARMACOL.2021;12:646560. DOI: 10.3389/FPHAR.2021.646560
7. LIU Q, MAK JWY, SU Q, YEOH YK, LUI GCY, NG SSS, ET AL. GUT MICROBIOTA YNAMICS IN A PROSPECTIVE COHORT OF PATIENTS WITH POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME.GUT.2022;71(3):544-552. DOI: 10.1136/GUTJNL-2021-325989
8. JABCZYK M, NOWAK J, HUDZIK B, SZKODZINSKA BZ.MICROBIOTA AND ITS IMPACT ON THE IMMUNE SYSTEM IN COVID-19-A NARRATIVE REVIEW. J CLIN MED.2021;10(19):4537. DOI: 10.3390/JCM10194537
9. SENCIO V, MACHELART A, ROBIL C, BENECH N, HOFFMANN E, GALBERT C, ET AL.ALTERATION OF THE GUT MICROBIOTA FOLLOWING SARS-COV-2 INFECTION CORRELATES WITH DISEASE SEVERITY IN HAMSTERS.GUT MICROBES. 2022;14(1):2018900. DOI: 10.1080/19490976.2021.2018900
10. BADI SA, TARASHI S, FATEH A, ROHANI P, MASOTTI A, SIADAT SD.FROM THE ROLE OF MICROBIOTA IN GUT-LUNG AXIS TO SARS-COV-2 PATHOGENESIS.MEDIATORS INFLAMM. 2021:6611222.DOI: 10.1155/2021/6611222
11. SZOKE H, KOVÁCS Z, BÓKKON I, VAGEDES J, SZABÓ AE, HEGYI G, ET AL. GUT DYSBIOSIS AND SEROTONIN: INTESTINAL 5-HT AS A UBIQUITOUS MEMBRANE PERMEABILITY REGULATOR IN HOST TISSUES, ORGANS, AND THEBRAIN.REVNEUROSCI.2020;31(4):415-425DOI:0.1515/REVNEURO-2019-