

IMPORTÂNCIA DA COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA NA SEVERIDADE DA COVID-19 E POTENCIAIS FATORES NUTRICIONAIS RELACIONADOS

GABRIEL GUIMARÃES LEÃO¹; DULCINÉA BLUM-MENEZES²

¹Universidade Federal de Pelotas – gabrielgleao@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – dulceblumen@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, houve uma série de inexplicáveis casos de pneumonia viral relatados em Wuhan, China. Inicialmente o vírus causador destas pneumonias foi nomeado de 2019-nCoV, e, posteriormente o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus o renomeou como Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Ainda em janeiro daquele ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou a epidemia da doença causada por este vírus como emergência de saúde pública de interesse internacional, denominando-a COVID-19.

Inicialmente Covid-19 foi entendida como uma síndrome respiratória aguda grave, e posteriormente se compreendeu que a patologia também abrange outros órgãos e sistemas (WANG *et al.*, 2020), como por exemplo, células glandulares dos epitélios gástricos, duodenal e retal, mas não na mucosa esofágica (XIAO *et al.*, 2020).

O receptor celular denominado *Enzima Conversora da Angiotensina 2* (ACE2 ou ECA-2) é o principal meio de entrada do vírus SARS-CoV-2 no organismo humano e está presente em células epiteliais gastrointestinais, sendo abundantemente distribuído nos cílios do epitélio glandular deste sítio. (ZHOU *et al.*, 2020). SARS-CoV-2, para reconhecer as células susceptíveis à sua invasão, reconhece o receptor ACE2, além dos co-receptores PMPRSS2 e ácido siálico (BAKER *et al.*, MATSUYAMA *et al.*, 2021).

Em estudos anteriores, a coloração positiva de ACE2 e SARS-CoV-2 foi observada em epitélio gastrointestinal de pacientes que testaram positivo para ácido ribonucleico de SARS-CoV-2 (RNA SARS-CoV-2) em fezes (XIAO *et al.*, 2020). Em média, mais de 50% dos pacientes hospitalizados infectados com SARS-CoV-2 também testaram positivo para RNA SARS-CoV-2 nas fezes (XIAO *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2021). Foi observado que, nas fezes, o tempo de resultado positivo de RNA SARS-CoV-2, desde o início da positividade dos resultados, foi maior que o apresentado pelos exames realizados a partir das amostras provenientes das vias respiratórias. XIAO *et al.* (2020) encontraram que a positividade dos resultados nas fezes, após a negatividade dos mesmos, nas vias respiratórias, foi observada. Também, ZUO, *et al.* (2021) encontraram resultados positivos nas fezes, em até 6 dias após depurada a presença de SARS-CoV-2 nas amostras respiratórias.

Quanto à microbiota intestinal, se observou diferenças nas populações bacterianas nas fezes de pacientes portadores do vírus, com alta infectividade, em relação aos pacientes que apresentam baixa detecção ou ausência de SARS-CoV-2 nas fezes (ZUO *et al.*, 2021). Estudo recente (ZHANG *et al.*, 2022) demonstraram que os microbiomas intestinais de pacientes com COVID-19 apresentaram capacidade comprometida de biossíntese de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e L- isoleucina.

Como o objetivo principal deste trabalho planeja-se, relacionar conceitos dietéticos que favoreçam a menor disposição para severidade da COVID-19, considerando a composição da microbiota intestinal e marcadores nutricionais relacionados, descritos na literatura; pois a nutrição representa importante papel no

acompanhamento e tratamento da saúde humana e de outros animais. Os nutracêuticos, alimentos ou produtos que proporcionam benefícios à saúde, podem ser utilizados para prevenir e ou mesmo minimizar danos à saúde, inclusive podendo atuar como adjuvantes na prevenção e tratamento de doenças e patologias humanas. (HENROTIN *et al.*, 2011).

2. METODOLOGIA

Para atingir o objetivo proposto, será realizada uma revisão integrativa e qualitativa da literatura, acerca do tema, com propósito de sintetizar os principais resultados. Realizar-se-á busca sistemática de dados publicados em periódicos especializados e científicos, indexados nas bases de dados National Center for Biotechnology Information/National Library of Medicine/National Institutes of Health (**National Center for Biotechnology Information**, disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>) e Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (**Pesquisa**. Portal Regional da BVS, disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/>>), utilizando os descritores: (em inglês: ACE-2, angiotensin-converting enzyme 2, Coronavírus disease, COVID-19 severity, COVID-19, Cytokine storm, Diet, dietary components, Fermented foods, Gut microbiome, Gut-lung axis, Human gut microbiome composition, Microbiota, nutraceuticals, Nutrient deficiencies, Nutritional support, Nutritional therapy, Prebiotics, Probiotics, SARS-CoV-2, Short-Chain Fatty Acid) e (em português: Ácidos graxos de cadeia curta, Alimentos e bebidas fermentados, Apoio nutricional, Consórcios microbiano, COVID-19, Deficiências nutricionais, Dieta, Enzima ACE 2, Enzima de conversão de angiotensina 2, Microbioma gastrointestinal, Microbiota, Prebióticos, Probióticos, SARS-CoV-2, Síndrome da liberação de citocina, Suplementos nutricionais, Terapia nutricional).

A revisão será composta por seis etapas, conforme NOVAES *et al.* (2021), sendo: pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; apresentação da revisão integrativa, seguindo a recomendação PRISMA-P (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando os dados parciais deste estudo, foi encontrado que a composição do microbioma intestinal foi significativamente alterada em pacientes com COVID-19, em comparação com indivíduos assintomáticos para a doença (YEOH *et al.*, 2021). Também, quanto à gravidade da mesma, houve diferenças significativas entre os grupos de pacientes com maior e menor gravidade (ZUO *et al.*, 2020).

Segundo ZUO *et al.* (2020), um total de 23 táxons bacterianos foram significativamente associados com a gravidade de COVID-19, sendo a maioria (15/23) pertencente ao filo *Firmicutes*. A presença de 7 táxons do filo *Firmicutes* mostraram correlação positiva, minimizando a gravidade da doença, enquanto que a presença de 8 membros do mesmo filo estavam relacionados à maior gravidade (ZUO *et al.*, 2020). A associação de bactérias do filo *Firmicutes*, com a gravidade de COVID-19, destaca a importância da associação bacteriana na modulação da resposta humana à infecção por SARS-CoV-2 (ZUO *et al.*, 2020).

Esses dados estão de acordo com GEVA-ZATORSKY *et al.*, (2017) que demonstraram que diferentes bactérias deste filo apresentam relevância na regulação positiva ou negativa da expressão de ACE2 no intestino.

Quanto ao metabolismo intestinal, segundo ZHANG *et al.* (2022), a severidade de COVID-19 também está significativamente relacionada à redução da capacidade de biossíntese de AGCC e L-isoleucina. A redução na biossíntese destes metabólitos está diretamente relacionada ao aumento plasmático dos marcadores: ligante 10 de quimiocina CXCL-10, fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-Pro BNP) e proteína C reativa, sendo que o aumento plasmático destes marcadores estaria diretamente relacionado à severidade da doença. Esta correlação demonstra a importância da microbiota intestinal na severidade dos sintomas da COVID-19.

4. CONCLUSÕES

Embora ainda incipiente, dados recentes apontam que a composição da microbiota intestinal estaria fortemente relacionada à gravidade da COVID-19.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAKER, A.N.; RICHARDS, S.J.; GUY, C.S.; *et al.* The SARS-COV-2 Spike Protein Binds Sialic Acids and Enables Rapid Detection in a Lateral Flow Point of Care Diagnostic Device. **ACS central science**, v. 6, n. 11, p. 2046–2052, 2020.

GEVA-ZATORSKY, N.; SEFIK, E.; KUA, L.; *et al.* Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. **Cell**, v. 168, n. 5, p. 928-943.e11, 2017.

HENROTIN, Y.; LAMBERT, C.; COUCHOUREL, D.; *et al.* Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? – a narrative review from the lessons taken with five products. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 19, n. 1, p. 1–21, 2011.

MATSUYAMA, S.; NAGATA, N.; SHIRATO, K.; *et al.* Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TMPRSS2. **Journal of Virology**, v. 84, n. 24, p. 12658–12664, 2010.

NOVAES, A.C.; TIROLI, C.F.; RIBEIRO, B.Q.; *et al.* Viral hepatitis in the brazilian context: an integrative review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e12510111579–e12510111579, 2021.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061, 2020.

XIAO, F.; TANG, M.; ZHENG, X.; *et al.* Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. **Gastroenterology**, v. 158, n. 6, p. 1831-1833.e3, 2020.

YEOH, Y.K.; ZUO, T.; LUI, G.C.Y.; *et al.* Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. **Gut**, v. 70, n. 4, p. 698–706, 2021.

ZHANG, F. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19. **Gastroenterology**, v. 162, n. 2, p. 548-561.e4, 2021.

ZHOU, P.; YANG, X.L.; WANG, X.G.; *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020.

ZUO, T.; LIU, Q.; ZHANG, F.; *et al.* Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. **Gut**, v. 70, n. 2, p. 276–284, 2021.

ZUO, T.; ZHANG, F.; LUI, G.C.Y.; *et al.* Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. **Gastroenterology**, v. 159, n. 3, p. 944-955.e8, 2020.