



A INFLUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS DA COVID-19 SOBRE AS INTERAÇÕES DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO: IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE MENTAL

THE INFLUENCE OF GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF COVID-19 ON GUT-BRAIN AXIS INTERACTIONS: IMPLICATIONS FOR MENTAL HEALTH

Tiago Vinícius Tavares da Silva ¹, Maria Nayara de Lima Silva ², Tamires Moura Francisco ³, Gabriella Bezerra de Oliveira ⁴, Maria Clara Diniz Xavier Leal ⁵, Lucas Felipe de Melo Alcântara ⁶, Gustavo Lima Silva ⁷, Francisco Carlos Amanajás de Aguiar Júnior ⁸

¹ Graduando em Nutrição, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão - Pernambuco, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-5067-7359>

² Mestra em Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - Pernambuco, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-1871-7689>

³ Graduanda em Nutrição, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão - Pernambuco, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-1594-7060>

⁴ Graduanda em Nutrição, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão - Pernambuco, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-7082-6799>

⁵ Graduanda em Enfermagem, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão - Pernambuco, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-3438-7044>

⁶ Mestre em Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - Pernambuco, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6338-103X>

⁷ Graduando em Enfermagem, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão - Pernambuco, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-2704-6583>

⁸ Docente, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão - Pernambuco, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8676-4826>

Autor Correspondente: Tiago Vinícius Tavares da Silva

R. Alto do Reservatório - Alto José Leal, CEP: 55608-680, Vitória de Santo Antão - PE, Brasil.

E-mail: tiago.tavaressilva@ufpe.br



RESUMO

Introdução: A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, é uma doença que afeta principalmente o trato respiratório, mas também provoca manifestações gastrointestinais, como dores abdominais, vômitos e diarreia. Essas manifestações sugerem desequilíbrio na microbiota intestinal, que pode impactar a saúde mental, uma vez que a microbiota exerce influência sobre o cérebro através de vias neurais, endócrinas e imunológicas. A disbiose gastrointestinal está associada a doenças neurológicas, como ansiedade, depressão, Alzheimer, autismo e Parkinson. **Objetivo:** Este artigo visa revisar a literatura científica sobre a relação entre as manifestações gastrointestinais da COVID-19 e seus efeitos sobre a saúde mental, explorando os mecanismos biológicos subjacentes a essa conexão. **Métodos:** A revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA 2020, com a questão de pesquisa: “Como as manifestações gastrointestinais da COVID-19 afetam o eixo intestino-cérebro e a saúde mental?”. A busca foi realizada na PubMed entre 03/11/2024 e 05/11/2024, utilizando os termos “COVID-19”, “microbiome” e “microbiota”. Foram incluídos estudos originais e ensaios clínicos sobre a interação entre COVID-19, problemas gastrointestinais e microbiota. A qualidade metodológica foi avaliada pelo NHLBI, classificando os estudos como qualitativos. **Conclusão:** Pesquisas futuras devem investigar os efeitos a longo prazo da disbiose intestinal, identificando assinaturas microbianas associadas a desfechos graves e condições pós-COVID-19. A interação entre a microbiota e moduladores imunológicos, assim como a relação com psicopatologias, também deve ser explorada. O uso de abordagens multiômicas e clínicas pode possibilitar terapias personalizadas, como transplante fecal ou microbiomas sintéticos, para tratar distúrbios psicológicos e outras doenças.

Palavras-chave: COVID-19; Microbiota; Saúde Mental; SARS-CoV-2; Disbiose.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is a disease that primarily affects the respiratory tract but also leads to gastrointestinal manifestations such as abdominal pain, vomiting, and diarrhea. These symptoms suggest an imbalance in the gut microbiota, which can impact mental health, as the microbiota influences the brain through neural, endocrine, and immune pathways. Gastrointestinal dysbiosis is associated with neurological disorders such as anxiety, depression, Alzheimer's, autism, and Parkinson's disease. **Objective:** This article aims to review the scientific literature on the relationship between the gastrointestinal manifestations of COVID-19 and their effects on mental health, exploring the underlying biological mechanisms of this connection. **Methods:** The systematic review followed the PRISMA 2020 guidelines, with the research question: "How do the gastrointestinal manifestations of COVID-19 affect the gut-brain axis and mental health?". The search was conducted in PubMed between 03/11/2024 and 05/11/2024, using the terms "COVID-19", "microbiome", and "microbiota". Original studies and clinical trials on the interaction between COVID-19, gastrointestinal issues, and microbiota were included. The methodological quality was assessed by NHLBI, classifying the studies as good. **Conclusion:** Future research should investigate how gastrointestinal dysbiosis impacts mental health and the biological mechanisms behind this relationship, promoting the development of more effective therapeutic strategies.

Keywords: COVID-19; Microbiota; Mental Health; SARS-CoV-2; Dysbiosis.



INTRODUÇÃO

Com o primeiro caso registrado em Wuhan, província de Hubei, na China, a Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) corresponde a uma patologia altamente infectocontagiosa, causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que afeta principalmente o trato respiratório dos acometidos, sendo a pneumonia uma das complicações mais severas.^{1,2} Inicialmente, o surto da COVID-19 foi considerado como resultante de uma transmissão zoonótica associada ao mercado de frutos do mar em Wuhan, sendo posteriormente identificada a transmissão horizontal direta entre humanos, o que caracterizou a rápida disseminação global da doença e a pandemia da COVID-19.³

Como dito, o vírus SARS-CoV-2 caracteriza-se sobretudo por acometer ao sistema respiratório dos indivíduos e pode apresentar uma ampla variedade de manifestações clínicas, desde a doença assintomática, sintomas relacionados à infecção do trato respiratório inferior, o que inclui tosse seca, febre, dispneia e mialgia ou fadiga, até casos críticos, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que se destaca como a complicação mais grave da doença e morte.^{3,4}

Ainda assim, notou-se também o surgimento de repercussões gastrointestinais decorrentes da infecção da COVID-19. Desse modo, é válido ressaltar que os danos ao trato digestório e as subsequentes alterações causadas à microbiota intestinal, reconhecida como a principal reguladora do eixo intestino-cérebro, podem exercer efeitos sistêmicos mais profundos e duradouros quando comparados às repercussões clínicas imediatas da doença.⁵ Sintomatologias como dores abdominais, presença de vômitos e diarreia em forma aquosa, sugerem uma atividade de sensibilização da microbiota intestinal, o que pode resultar em um desequilíbrio da flora intestinal.⁶

Ademais, estudos relataram que pacientes diagnosticados com a COVID-19, entre eles sintomáticos e assintomáticos, apresentaram amostras anais e de fezes positivas para o SARS-CoV-2, mesmo após a recuperação completa dos sintomas, o que sugere um potencial risco de transmissão fecal-oral^{7,8}, além de indicar o trato gastrointestinal como um possível reservatório extrapulmonar para o vírus.²

Em ambos os sistemas, tais repercussões podem ser esclarecidas pelo mecanismo de invasão do vírus, devido a presença da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nos tratos respiratório e gastrointestinal, receptor altamente expresso no epitélio respiratório e mucosa intestinal, sendo utilizado como porta de entrada pelo vírus para alcançar as células do hospedeiro e promover o início do processo infeccioso.^{2,3}



Vale salientar que, de forma natural, o trato gastrointestinal (TGI) humano possui uma microbiota com milhares de espécies de microrganismos, o que inclui vírus, fungos e bactérias, sendo essas as maiores representantes e essenciais para diversas atividades protetoras, metabólicas e estruturais.^{9,10} Tal grupo de microrganismos divide-se em filos, nos quais *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Fusobacteria* são os mais comuns, e pode-se afirmar que o desequilíbrio entre a quantidade de microrganismos desses filos é definido como uma disbiose¹⁰, ou ainda, quando ocorre um aumento de patógenos oportunistas em razão da diminuição dos microrganismos benéficos.¹¹

A microbiota possui um importante papel na manutenção da homeostase corporal, além de atuar na regulação imunológica do indivíduo e influenciar em funções fisiológicas do corpo.¹² Nesse sentido, existe então, uma comunicação entre o sistema gastrointestinal, e os microrganismos que o compõem, e o sistema nervoso central (SNC) e periférico, o que caracteriza um complexo que se denomina eixo intestino-cérebro. Essa intercomunicação entre os sistemas ocorre de forma bidirecional, isto é, um possui influência sobre o outro, o que sugere que existem mecanismos pelos quais a microbiota intestinal pode modular o comportamento.¹³

Outrossim, é fato que a microbiota do TGI desempenha um papel significativo na modulação da resposta imune pelo organismo.¹⁴ Nessa perspectiva, a COVID-19 pode causar um desequilíbrio severo à microbiota intestinal e, de maneira concomitante, resultar em distúrbios ao sistema nervoso central.¹¹ Tal cenário se caracteriza pela atividade do eixo intestino-cérebro, no qual ocorre a ligação do vírus aos receptores da ECA2, encontrados de forma abundante nesses tecidos, o que compromete a integridade dos revestimentos do intestino e vasos sanguíneos cerebrais.¹⁵

Dessa maneira, ao induzir o processo inflamatório, respostas imunológicas excessivas podem ser desencadeadas, agravando a lesão tecidual. Assim, o dano à parede intestinal e seu consequente comprometimento, oportunizam a passagem de substâncias com potencial neurotóxico para a corrente sanguínea, que podem então alcançar o SNC e resultar em processos neuroinflamatórios.¹⁶

Como já mencionado, a microbiota intestinal possui a capacidade de influenciar no funcionamento do cérebro, por meio de vias neurais, endócrinas e imunológicas, afetando de forma significativa a sua atividade. Uma das substâncias que o TGI libera são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que produzem vários efeitos, como a regulação de processos fisiológicos e comportamentais, e alterações nesse grupo de substâncias podem estar relacionadas com certas alterações neurológicas. Desse modo, a disbiose gastrointestinal pode associar-se com o desenvolvimento de doenças



que afetam a atividade cerebral, como a ansiedade, depressão, além de se relacionar também a outras patologias como Alzheimer, autismo e Parkinson.¹⁷

Em síntese, torna-se crucial investigar como essas mudanças impactam a saúde mental, considerando os possíveis mecanismos biológicos subjacentes a essa interação. Nesse sentido, o objetivo do presente artigo é revisar a literatura científica atual para explorar a relação entre as manifestações gastrointestinais decorrentes da COVID-19 e seus efeitos sobre a saúde mental, contribuindo para a elucidação das bases biológicas que sustentam essa conexão.

MÉTODOS

A revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes estabelecidas pela Declaração PRISMA 2020, que orienta a elaboração e o relato de revisões sistemáticas com transparência e rigor metodológico. Inicialmente, formulou-se uma pergunta clara baseada no modelo PICO: ‘Em pacientes com COVID-19 (População), como as manifestações gastrointestinais (Intervenção) afetam as interações do eixo intestino-cérebro (Comparação), e quais são as implicações para a saúde mental (Desfecho)?’, buscando compreender as relações entre COVID-19 e os termos relacionados ao microbioma e microbiota intestinal.

As buscas foram realizadas na base de dados PubMed, reconhecida por sua ampla relevância científica, entre os dias 03/11/2024 e 05/11/2024. Utilizou-se uma estratégia de busca definida, empregando os descritores padronizados "COVID-19", "microbiome" e "microbiota", combinados pelo operador booleano AND para garantir maior especificidade da pesquisa. Inicialmente, foram identificados 765 artigos, um número elevado para análise manual. Para aumentar a especificidade e viabilidade do processo de seleção, refinou-se a busca incluindo termos adicionais: "COVID-19" AND "microbiome" AND "microbiota" AND ("CLINICAL" OR "outpatients") AND "Humans"[Mesh] AND "Gastrointestinal" ("Aged"[Mesh] OR "Female"[Mesh]) ("COVID-19"[Title] OR "COVID19"[Title]), garantindo maior precisão na identificação dos estudos. Os critérios de inclusão foram definidos abrangendo estudos originais e ensaios clínicos que explorassem a interação entre a COVID-19, problemas gastrointestinais e alterações no microbioma e microbiota em populações humanas. Foram excluídos estudos de revisão, artigos não disponíveis na íntegra, resumos simples ou expandidos, cartas ao editor, trabalhos de conclusão de curso, estudos com modelos experimentais em não humanos, ensaios in vitro ou in silico.



A triagem dos estudos identificados foi realizada em duas etapas: 1 - títulos e resumos foram avaliados para determinar a elegibilidade; 2 - em seguida, os textos completos dos estudos potencialmente relevantes foram analisados com foco na metodologia, resultados e discussões. Todo o processo foi conduzido por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por um terceiro revisor.

Adicionalmente, a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi conduzida utilizando as ferramentas disponibilizadas pelo National Institute of Health (NHLBI). Para os estudos de intervenção controlada¹⁸⁻²², utilizou-se a ferramenta Quality Assessment of Controlled Intervention Studies, que avalia aspectos como randomização, mascaramento, perdas de seguimento e outros fatores que podem introduzir vieses nos resultados. De forma complementar, para a avaliação do estudo observacional prospectivo², empregou-se a ferramenta *Quality Assessment of Case-Control Studies*, considerando sua natureza metodológica distinta, que inviabiliza sua avaliação pelos mesmos critérios dos estudos controlados. Essa ferramenta abrange 12 critérios, incluindo a definição clara dos casos e controles, a seleção da amostra, a mensuração da exposição e o controle de potenciais fatores de confusão, permitindo uma avaliação detalhada da validade interna do estudo. O critério temporal para inclusão dos estudos abrangeu o período de janeiro de 2019 a novembro de 2024. Para classificar a qualidade metodológica dos estudos analisados, adotou-se um critério quantitativo: caso 70% das respostas às perguntas das ferramentas de avaliação fossem positivas, o estudo era qualificado como BOM. Dessa forma, os estudos considerados de alta qualidade foram incluídos na análise final, garantindo maior rigor metodológico e confiabilidade nos achados.

RESULTADOS

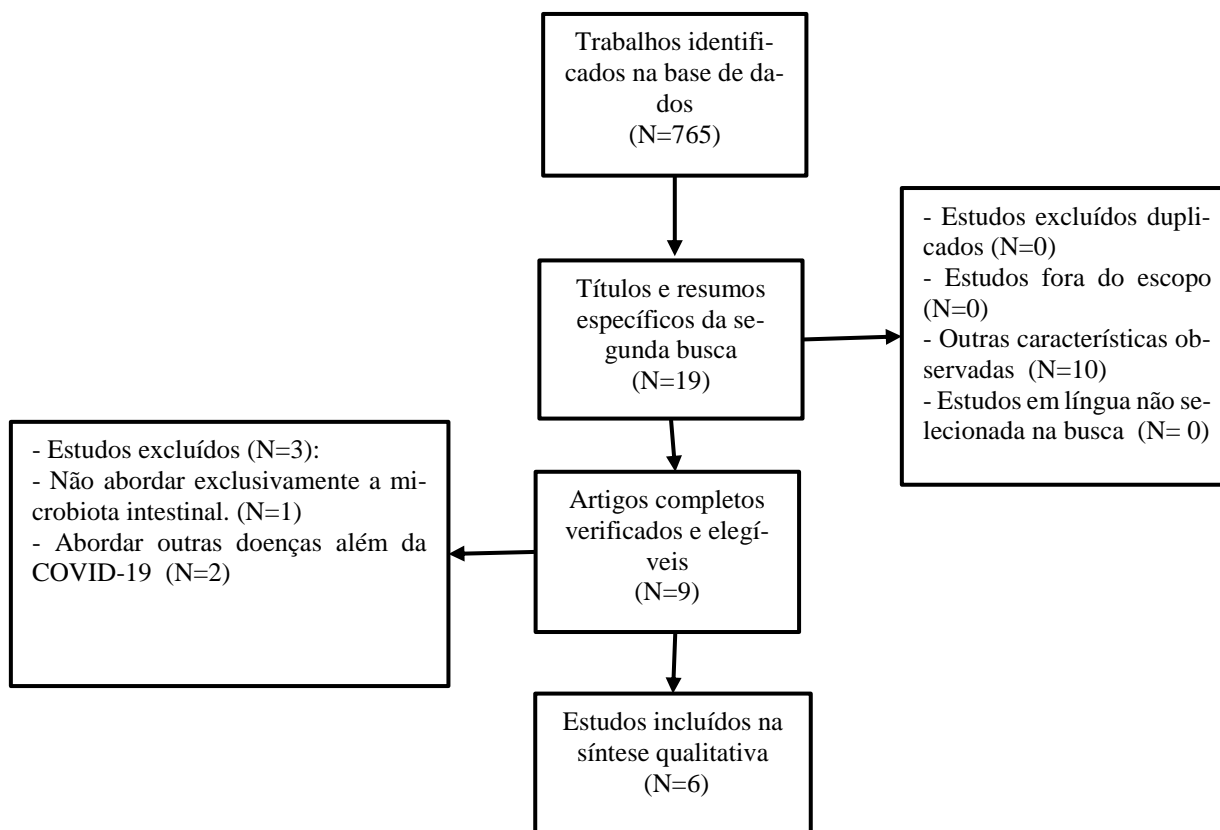


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)*.³

Em primeira instância, foram identificados 765 estudos publicados entre 2019 e 2024. Após análise dos títulos e resumos, 9 foram considerados satisfatórios para serem incluídos no estudo, contudo, apenas 6 foram escolhidos com base na relevância dos manuscritos.

Dentre os artigos incluídos neste estudo, todos foram ensaios e estudos randomizados, onde 5 foram realizados em Hong Kong, na China, e 1 realizado na Cidade do México, no México. Os artigos apresentaram públicos-alvo distintos, que incluem idosos com idade maior ou igual a 65 anos, pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, portadores de Síndrome Pós-Covid Aguda e adultos com Covid-19 sintomáticos, sendo 4 nos anos de 2020, 2021, 2022, 2023, respectivamente, e 2 no ano de 2024.

O estudo de Zuo *et al.*² (2020), por exemplo, elucidou a capacidade do vírus causador da COVID-19 em instala-se no trato gastrointestinal de pacientes infectados, de modo a causar disbiose



intestinal e perda de bactérias boas que auxiliam em processos digestivos e na preservação da imunidade.

Já as produções de Wu *et al.*¹⁸ (2021) e Jiang *et al.*¹⁹ (2024) analisaram os efeitos do transplante de microbiota intestinal em pacientes com COVID-19. Ambos os testes apontaram efeitos positivos para os pacientes infectados. Esses efeitos incluem a melhora da barreira da mucosa intestinal, diminuição da resposta inflamatória, diminuição de quadros de diarreia e diminuição de sintomas depressivos. Além disso, essa espécie de transplante mostrou ser uma alternativa segura no tratamento da COVID-19.

Um estudo realizado por Wong *et al.*²⁰ (2023) também visou mostrar a eficácia e segurança da administração de uma microbiota saudável em humanos, todavia esse ensaio clínico foi realizado em pacientes com comorbidades, sendo eles indivíduos idosos ou pré-diabéticos, ambos os pacientes apresentaram ausência de efeitos adversos.

Os autores Gutiérrez-Castrellón *et al.*²¹ (2022), e Lau *et al.*²²(2023), por sua vez, buscaram investigar os efeitos da administração de probióticos em pacientes acometidos pelo vírus. A administração de cepas de bactérias vivas contribuiu em ambos os estudos para a diminuição dos efeitos da disbiose intestinal causados pelo coronavírus e contribuíram para a produção mais acelerada de anticorpos.

Quadro 1. Sumário dos artigos analisados e incluídos na síntese qualitativa (n=6).

Autores (Ano)	Desenho de estudo	Objetivos	Participantes (N)	Método de coleta dos dados	Resultados
Jiang, X <i>et al.</i> , (2024) ¹⁹	Ensaio clínico randomizado	Analisar os efeitos do transplante de microbiota fecal nos sintomas de diarreia e depressão associados à Covid-19	40	Duplo-cego	Constatou-se que o transplante de microbiota fecal pode ser uma estratégia terapêutica viável para o tratamento de pacientes com Covid-19 longa, no tocante a sintomas digestivos e depressivos. Neste sentido, demonstrou-se que o procedimento foi eficaz para a redução quantitativa de 19 para 0 o número de pacientes com diarreia após o sétimo dia de tratamento, diferença estatisticamente alterada quando comparada ao grupo placebo. Ademais, notou-se redução da concentração sérica da razão aspartato aminotransferase - alanina aminotransferase, constatando a eficiência da técnica adotada, tendo em vista o papel dessa



					razão como biomarcador para a previsão de Covid10 longa.
Gutiérrez-Castrellón, P <i>et al.</i> , (2022) ²¹	Ensaio controlado randomizado	Testar a eficácia e a segurança da fórmula probiótica AB21 em pacientes ambulatoriais sintomáticos com Covid-19, avaliando desfechos clínicos e seu impacto no microbioma fecal	300 randomizados e 293 concluíram o estudo	Quádruplo-cego	O grupo que recebeu a microbiota em questão apresentou menos consequências em decorrência da contaminação pelo vírus da Covid-19. Além disso, o grupo probiótico apresentou ainda recuperação mais eficiente, menos complicações respiratórias e menos danos no trato gastrointestinal. Isso ocorre, pelo fortalecimento do sistema imunológico propiciando pelas bactérias intestinais e pelo aumento na produção de anticorpos.
Wu, L <i>et al.</i> , (2021) ¹⁸	Ensaio controlado randomizado	Analisar a eficácia e segurança do transplante de microbiota lavada no tratamento de pacientes com Covid-19 e suspeita de disbiose da microbiota intestinal	Pacientes com diagnóstico positivo de Covid-19	Simplex-cego	O transplante de microbiota lavada mostrou-se eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com COVID-19 e disbiose intestinal. O efeito terapêutico esteve associado à melhora da função da barreira da mucosa intestinal, resposta inflamatória e imunidade. Além de diminuir o crescimento do vírus no trato digestivo.
Lau, RI <i>et al.</i> , (2023) ²²	Estudo randomizado	Avaliar uma preparação simbiótica de cepas de bactérias, denominadas de SIM01, para o alívio dos sintomas da PACS (síndrome pós-COVID-19 aguda)	463	Testes <i>in vivo</i>	A administração de unidades formadoras de colônias em humanos gerou alívio nos sintomas da síndrome pós-COVID-19 na maioria dos pacientes analisados, como por exemplo, alívio de desconfortos abdominais e diminuição da fadiga. Ademais, os pacientes que receberam a microbiota analisada apresentaram o crescimento de bactérias benéficas no trato digestivo.
Zuo, T <i>et al.</i> , (2020) ²	Estudo prospectivo	Investigar mudanças nos microbiomas fecais de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 durante a hospitalização e associações com gravidade e eliminação fecal do vírus	36	Análise de amostras	Por meio de análises de sequenciamento metagenômico de amostras fecais de pacientes com COVID-19, pode-se constatar que eles apresentavam alterações significativas nos microbiomas fecais em comparação com os controles, caracterizadas pelo enriquecimento de patógenos oportunistas e pelo esgotamento de comensais benéficos, em todos os momentos durante a hospitalização. Além disso, observou-se a persistência de simbiontes esgotados e disbiose intestinal mesmo após a eliminação de SARS-CoV-2 e resolução dos sintomas respiratórios. A abundância basal dos



					microrganismos, Coprobacillus, Clotridium hatheway e ramosum apresentou correlação com a gravidade da doença. Outrossim, verificou-se correlação inversa entre a abundância de Faecalibacterium prausnitzii (uma bactéria anti-inflamatória) e a gravidade da doença.
Wong <i>et al.</i> , (2023) ²⁰	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia de uma nova fórmula de imunidade do microbioma (SIM01) na redução de resultados adversos de saúde em idosos e pacientes com diabetes mellitus tipo dois durante a pandemia de COVID-19	453 pacientes ≥65 anos e pacientes com diabetes mellitus que não tinham recebido a vacinação contra a COVID-19	Duplo-cego	Verificou-se que uma nova fórmula de microbioma, SIM01, pode reduzir resultados adversos à saúde, melhorar a qualidade de vida e restaurar a disbiose intestinal entre idosos e pacientes com diabetes tipo dois durante a pandemia de COVID-19. Ao se avaliar a composição da microbiota fecal, pode-se notar diferenças significativas do grupo SIM01 em relação ao controle, no tocante a comunidade microbiana geral, juntamente como o aumento de espécies probióticas contidas na fórmula SIM01 (<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ; <i>Bifidobacterium bididum</i> e <i>Bifidobacterium longum</i>). A abundância de <i>B. adolescentis</i> está associada a menos resultados adversos à saúde três meses após a vacinação e à taxa de infecção por COVID-19. Além disso, constatou-se que SIM01 não apenas reabasteceu o Bifidobacteria, como também favoreceu a coexistência de outras espécies benéficas. Certas bactérias prejudiciais enriquecidas em pacientes com COVID-19 ou COVID longa foram significativamente reduzidas após receberem SIM01.

DISCUSSÃO

Os Efeitos da COVID-19 na Microbiota Intestinal

A composição e a funcionalidade da microbiota intestinal, essenciais para a manutenção da homeostase do organismo, são profundamente influenciadas por fatores como dieta, idade, estresse e doenças. Alterações nesses fatores podem resultar em mudanças significativas na abundância relativa e na diversidade de espécies bacterianas que compõem esse ecossistema complexo. Por exemplo, dietas ricas em fibras tendem a aumentar a produção de AGCCs por bactérias comensais benéficas,



enquanto dietas desequilibradas, ricas em açúcares e gorduras saturadas, podem favorecer o crescimento de patógenos oportunistas.²³ Grandes estresses nesse ambiente microbiano, causados por fatores como infecções, tratamentos com antibióticos ou inflamações crônicas, podem levar à disbiose, definida como um estado de desequilíbrio na composição microbiana, caracterizado por uma redução na diversidade de espécies e pela prevalência de organismos potencialmente patogênicos em detrimento de bactérias benéficas. Esse desequilíbrio, além de impactar diretamente a digestão e a absorção de nutrientes, está associado a uma série de condições inflamatórias, metabólicas e neuropsiquiátricas, evidenciando a interconexão entre a saúde do microbioma e a saúde geral do hospedeiro.²⁴

A COVID-19, embora seja mais amplamente reconhecida pelos seus sintomas respiratórios, como tosse, perda olfativa, dor de garganta e dificuldade respiratória, pode também provocar sintomas gastrointestinais, os quais têm se mostrado um componente importante na sintomatologia associada à infecção e à alteração da diversidade microbiana do TGI.¹⁸ As evidências sugerem que o trato gastrointestinal é tão suscetível à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 quanto o sistema respiratório, tendo como alvo, principalmente, os enterócitos. Esse processo é mediado pela interação da glicoproteína S, presente na membrana do SARS-CoV-2, com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na célula hospedeira.²⁵ A glicoproteína S do SARS-CoV-2 é clivada pela protease TMPRSS2, separando-a em duas subunidades: S1, que reconhece o receptor ECA2, e S2, que promove a fusão das membranas viral e celular. Essa fusão também envolve as proteases TMPRSS2 e ADAM17, permitindo a entrada do vírus na célula hospedeira por endocitose. O RNA viral é liberado e, em seguida, replicado e traduzido no espaço intracelular, resultando na montagem de novas partículas virais que serão liberadas por exocitose. Esse processo resulta em danos diretos à células hospedeiras e danos secundários, mediados pela resposta inflamatória desencadeada pela resposta imune.²⁵

Em uma análise², observou-se que a composição do microbioma intestinal foi significativamente alterada em pacientes com COVID-19, em comparação com indivíduos não infectados por COVID-19, independentemente de terem recebido medicamentos, apresentando um aumento no número de patógenos oportunistas e uma depleção no número de comensais benéficos mesmo após a eliminação do SARS-CoV-2 e dos sintomas respiratórios, sugerindo danos a longo prazo ao eixo intestino-cérebro.



Atenuação da Disbiose Intestinal

O estudo de Din *et al.*¹ (2021), indicou-se que pacientes com quadros gastrointestinais da doença apresentam um declínio nas populações bacterianas de *Lactobacillus*, variações inversamente proporcionais à gravidade da doença em *Faecalibacterium*, e um aumento considerável de *Clostridium* no organismo. Bactérias semelhantes foram observadas em desequilíbrio em indivíduos com depressão, ansiedade, transtorno bipolar e outras psicopatologias incluídas no material proposto por Xiong *et al.*²⁶ (2023), entretanto, não foi explicitado se a disbiose observada era causadora ou consequência das doenças nessas instâncias. Em contrapartida, Generoso *et al.*²⁷ (2020), une duas bases teóricas^{28,29} afirmando que, com o comprometimento do TGI e a subsequente alteração na permeabilidade de seu epitélio, processos inflamatórios crônicos instalados podem levar a complicações de ordem neurológica; também narra que, em animais com ausência de determinadas espécies microbianas no TGI, suas funções cerebrais se apresentaram alteradas. Enquanto não há uma evidência que explique a correlação exata entre psicopatologias e disbiose, sabe-se que a COVID-19 pode contribuir para o quadro³⁰, porém, a manutenção da microbiota por meio de prebióticos e probióticos é constantemente associada à melhorias significativas no estado fisiológico, imune (incluindo a redução dos sintomas da doença), e bem-estar mental do indivíduo^{20,21,26}, assim como o transplante de microbiota fecal.^{18,19} De acordo com Lau *et al.*²² (2023), a síndrome pós-aguda de COVID-19 possui consequências sistemas gastrointestinais e neuropsiquiátricos e é acompanhada de fadiga, e evidências crescentes sugerem que os danos causados por essa condição clínica também estão coligados com a disbiose.

Em relação às limitações dos estudos analisados, é importante ressaltar que há uma necessidade urgente de mais pesquisas longitudinais que explorem o impacto da disbiose na saúde mental e física, especialmente em indivíduos que se recuperaram da COVID-19. Têm-se observado que a maioria dos estudos é de cunho observacional e de curto prazo, o que limita a compreensão dos efeitos de longo prazo da disbiose no organismo. Além disso, muitos estudos não incluem, em seu escopo, a observação da dieta, composição microbiológica individual, uso de antibióticos e presença de comorbidades. Elementos que podem causar mudanças significativas nos resultados.

Para futuras investigações, seria valioso explorar mais a fundo a relação entre o microbioma intestinal e as psicopatologias, particularmente em pacientes pós-COVID-19. Também seria relevante investigar a eficácia de terapias direcionadas ao microbioma, como o uso de prebióticos, probióticos e o transplante fecal, em populações com disbiose associada a doenças neurológicas e psiquiátricas.



Estudos controlados e randomizados são essenciais para validar essas abordagens terapêuticas e para entender melhor como a modulação da microbiota pode influenciar a saúde geral do hospedeiro.

CONCLUSÃO

A compreensão aprofundada das interações entre o COVID-19, a microbiota intestinal e a saúde mental abrem caminho para diversas aplicações práticas no campo da medicina e da nutrição. No entanto, existem questões que ainda devem ser elucidadas para a consolidação e aperfeiçoamento dos métodos abordados.

Primeiramente, é necessário compreender a dinâmica integral da microbiota humana, tomando conhecimento de como cada espécie de vírus, fungo e bactéria mais comum à sua composição se comporta no ambiente orgânico do TGI ou algum sistema artificial capaz de simulá-lo. Isso inclui o entendimento de como esses grupos atuam e quais metabólitos produzem na presença ou ausência de relações interespecíficas. Para tanto, pode-se efetivar a inserção dos microorganismos em modelo SHIME® (Simulador do Ecosistema Microbiano Intestinal Humano), visando a redução de custos, ou numa bateria de ensaios clínicos controlados com ratos ou camundongos GF, afim de observar, também, outras alterações sistêmicas. Além disso, é de grande interesse a investigação das mudanças fisiológicas a longo prazo nos organismos de indivíduos com depressão, ansiedade e outros quadros psicopatológicos, objetivando o entendimento das relações de causalidade entre patologia e condição microbiológica. Ou seja, se a emergência, agravamento, ou melhora da doença observada é anterior ou posterior às variações quantitativas na microbiota, e em qual frequência, por meio de estudos longitudinais e análises metagenômicas. Outrossim, também é de grande valia estudar métodos inovadores, como o uso de moduladores imunológicos como adjuvantes no tratamento de distúrbios mentais, uma área que vem ganhando destaque devido ao seu potencial terapêutico. O Transplante de Microbiota Fecal (TMF), por exemplo, apresenta-se como uma alternativa promissora, sendo uma abordagem que visa restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal, com impactos diretos na saúde mental. No entanto, essa prática ainda enfrenta barreiras éticas significativas, que precisam ser superadas para que a investigação sobre seus efeitos adversos ou terapêuticos possa avançar de maneira segura e eficaz. Nesse contexto, é fundamental que profissionais de saúde, especialmente aqueles envolvidos em tratamentos relacionados a doenças mentais, sejam capacitados para integrar esses novos conhecimentos em suas práticas clínicas. O aprimoramento das competências dos profissionais possibilitará a adoção de abordagens terapêuticas baseadas na modulação da microbiota,



proporcionando uma medicina mais integrada e centrada no paciente. A aplicação de tecnologias ômicas, por sua vez, é essencial para promover uma compreensão mais abrangente das complexas interações entre a microbiota e o hospedeiro, facilitando diagnósticos mais precisos e contribuindo para o desenvolvimento de terapias personalizadas, que atendam às necessidades específicas de cada paciente, com maior eficácia e segurança.

FINANCIAMENTOS

O desenvolvimento desta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeira, pessoal, política, acadêmica ou comercial.

REFERÊNCIAS

1. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, *et al.* SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 8];133:110947. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110947>. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110947.
2. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, *et al.* Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 8];159(3):944-955.e8. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
3. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 8];215:108427. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 8];395(10223):497-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Zhang F, Su Q, Ing Soo Lau, Ching J, Martin C.S. Wong, Ho L, *et al.* A synbiotic preparation (SIM01) for post-acute COVID-19 syndrome in Hong Kong (RECOVERY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2023 Dec 1. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00685-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00685-0).



6. Bachtold J, Oliveira LHD, Savi DC, Armas RD. Desequilíbrio na microbiota intestinal e pulmonar em pacientes com COVID-19. *Epitaya* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 8];1(44):77–106. Available from: <https://doi.org/10.47879/ed.ep.2023878p77>. doi: 10.47879/ed.ep.2023878p77.
7. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 8];581(7809):465–469. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
8. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 8];26(4):502-505. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
9. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 8];76:473-493. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.
10. Ancona G, Alagna L, Alteri C, Palomba E, Tonizzo A, Pastena A, *et al.* Gut and airway microbiota dysbiosis and their role in COVID-19 and long-COVID. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 8];14:1080043. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1080043>. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080043.
11. Hung YP, Lee CC, Lee JC, Tsai PJ, Ko WC. Gut Dysbiosis during COVID-19 and Potential Effect of Probiotics. *Microorganisms* [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 8];9(8):1605. Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081605>. doi: 10.3390/microorganisms9081605.
12. Neag MA, Vulturar DM, Gherman D, Burlacu CC, Todea DA, Buzoianu AD. Gastrointestinal microbiota: A predictor of COVID-19 severity?. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 8];28(45):6328–44. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i45.6328>. doi: 10.3748/wjg.v28.i45.6328.
13. Guerreiro CS, Charneca S. Saúde mental em perspectiva – o papel da nutrição e da microbiota intestinal. *Acta Portuguesa de Nutrição* [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 8]; 27: 58-62. Available from: <https://dx.doi.org/10.21011/apn.2021.2710>. doi: 10.21011/apn.2021.2710.
14. Wilson JD, Dworsky-Fried M, Ismail N. Neurodevelopmental implications of COVID-19-induced gut microbiome dysbiosis in pregnant women. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 8];165:104300. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104300>. doi: 10.1016/j.jri.2024.104300.
15. Plummer AM, Matos YL, Lin HC, Ryman SG, Birg A, Quinn DK, *et al.* Gut-brain pathogenesis of post-acute COVID-19 neurocognitive symptoms. *Front Neurosci* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 8];17:1232480. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1232480>. doi: 10.3389/fnins.2023.1232480.



16. Duve K, Petakh P, Kamyshnyi O. COVID-19-associated encephalopathy: connection between neuroinflammation and microbiota-gut-brain axis. *Front Microbiol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 8];15:1406874. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1406874>. doi: 10.3389/fmicb.2024.1406874.
17. Tavares KSO, Marquesani TC, Siliano PR. Eixo intestino-cérebro: o papel da microbiota intestinal na neurofisiologia da saúde mental. *Unisant BioScienc* [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 8];13:156-165. Available from: <https://periodicos.unisanta.br/BIO/article/view/2159/2154>.
18. Wu L, Ye Z, Peng P, Xie W, Xu J, Zhang X, *et al.* Efficacy and Safety of Washed Microbiota Transplantation to Treat Patients with Mild-to-Severe COVID-19 and Suspected of Having Gut Microbiota Dysbiosis: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Curr Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 8];41(6):1087–1095. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2475-2>. doi: 10.1007/s11596-021-2475-2.
19. Jiang X, Gao X, Ding J, Pang B, Pei Y, Zhao Z, *et al.* Fecal microbiota transplantation alleviates mild-moderate COVID-19 associated diarrhoea and depression symptoms: A prospective study of a randomized, double-blind clinical trial. *J Med Virol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 7];96(8):e29812. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.29812>. doi: doi.org/10.1002/jmv.29812.
20. Wong MCS, Zhang L, Ching JYL, Mak JWY, Huang J, Wang S, *et al.* Effects of Gut Microbiome Modulation on Reducing Adverse Health Outcomes among Elderly and Diabetes Patients during the COVID-19 Pandemic: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (IMPACT Study). *Nutrients* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 7];15(8):1982–2. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/8/1982>. doi: 10.3390/nu15081982.
21. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, *et al.* Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 7];14(1):2018899. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2021.2018899>. doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.
22. Lau RI, Su Q, Lau IS, Ching JY, Wong MC, Lau LH, *et al.* A synbiotic preparation (SIM01) for post-acute COVID-19 syndrome in Hong Kong (RECOVERY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 9];24(3):256-265. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00685-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00685-0). doi: 10.1016/s1473-3099(23)00685-0.
23. Wei C, Xu T, Geng Y, Yang J, Hongli Lv, Guo M. High-fat diet disrupts the gut microbiome, leading to inflammation, damage to tight junctions, and apoptosis and necrosis in *Nyctereutes procyonoides* intestines. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 7];12(4):e04182-23. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/spectrum.04182-23>. doi: 10.1128/spectrum.04182-23.
24. Souza FB, Bizarro L, Pereira APA. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. *J Bras Psiquiatr* [Internet]. 2020



- [cited 2024 Nov 7];69(4):269–76. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/vC7DMqRZtLcK7QmxS6NH3jM/?lang=pt#>. doi: 10.1590/0047-2085000000285.
25. Saviano A, Brigida M, Petruzzello C, Zanza C, Marcello Candelli, Rita M, *et al.* Intestinal Damage, Inflammation and Microbiota Alteration during COVID-19 Infection. *Biomedicines* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 7];11(4):1014–4. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10135602/>. doi: 10.3390/biomedicines11041014.
26. Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, *et al.* The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 7];15(14):3258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10384867/>. doi: 10.3390/nu15143258.
27. Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J of Psychiatr.* 2020 [cited 2024 Nov 7];43(3):293-305. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/vcVptJTbDB4M4CdscTTLGFj/>. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0987.
28. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Oliveri F, De Luca M, Ottaviani E, *et al.* Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 7];908(1):244–254. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
29. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Nov 7];9(11):799–809. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri2653>. doi: 10.1038/nri2653.
30. Zhang F, Lau RI, Liu Q, Su Q, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 7];20(5):323-337. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-022-00698-4>. doi: 10.1038/s41575-022-00698-4.