



Suplementação interativa entre o trato gastrointestinal e o sistema respiratório pós-COVID-19

Limosilactobacillus reuteri +
Bifidobacterium breve promovem controle do estresse, melhorando a qualidade do sono e humor.

Pediococcus acidilactis
Lactiplantibacillus plantarum aumentam IgM e IgG, além de reduzirem a carga viral nasofaríngea e infiltrados pulmonares.

Apresentação da nova nomenclatura taxonômica do gênero *Lactobacillus*.

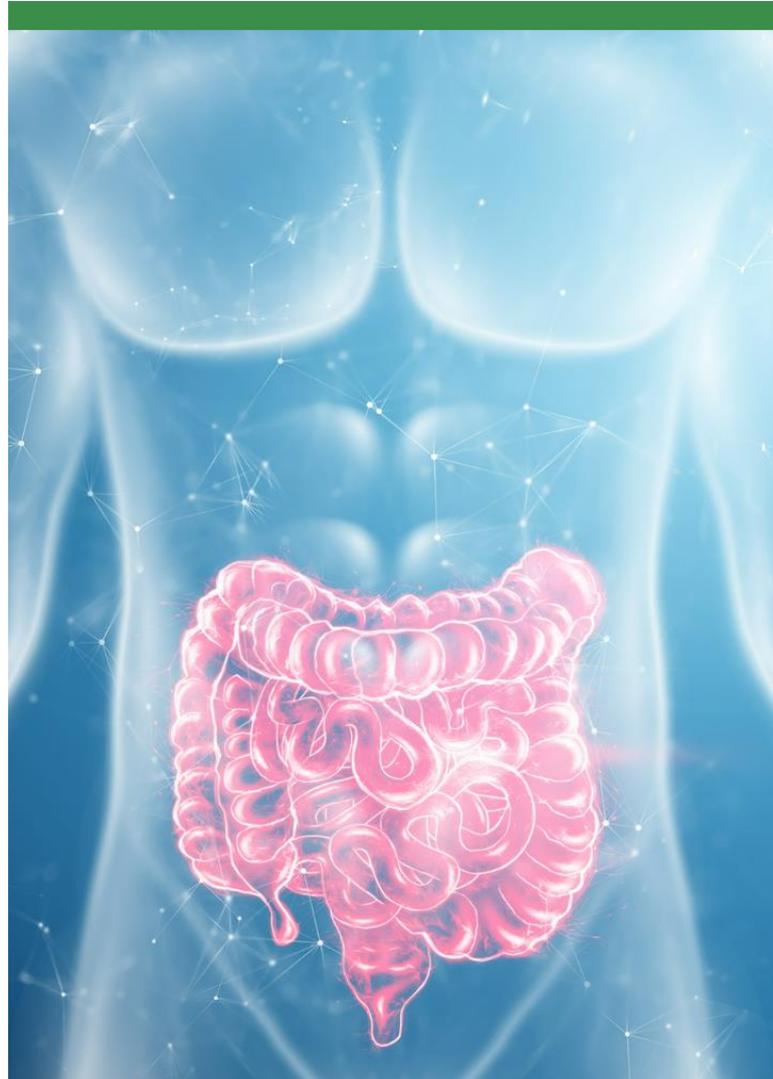


O problema

A pandemia da COVID-19 causou uma crise global sem precedentes que envolveu a saúde pública, o sistema econômico e a sociedade em geral, afetando populações em todo o mundo. Como consequência, as pessoas tiveram que enfrentar não apenas a emergência de saúde e a crise econômica, mas também a insegurança do futuro e o medo por sua saúde e emprego. Além disso, restrições como distanciamento social e lockdowns levaram a uma piora da qualidade de vida, tanto do ponto de vista físico quanto psicológico¹.

Evidências científicas apontam que o estresse induz diversas alterações fisiológicas como aumento do cortisol e distúrbios do sono. De fato, estímulos de estresse de longa duração resultam em uma resposta que envolve o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à produção prejudicada de e causar alterações estruturais no cérebro com efeitos em longo prazo no sistema nervoso e imunológico¹.

Além disso, os níveis de hormônio do estresse se correlacionam positivamente com a redução da duração do sono, o que, por sua vez, está associado a maior incidência de distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes tipo 2. O estresse também pode afetar as funções gastrointestinais, aumentando a permeabilidade da mucosa que causa uma captação aumentada de moléculas potencialmente prejudiciais, como lipopolissacarídeos e agentes pró-inflamatórios (TNF- α , IL-1b, IL-6). Esses compostos podem superestimular o sistema imunológico, desencadeando respostas autoimunes e inflamatórias¹.



Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro”, e essa definição acarreta a exigência de estudos bem conduzidos em humanos na indicação de saúde especificada. Evidências recentes indicam uma interação entre o trato gastrointestinal e o sistema respiratório, juntamente com seus respectivos microbiomas, denominado eixo intestino-pulmão (GLA)².

Abordagens terapêuticas com efeitos imunomoduladores, como terapia adjuvante com probióticos e prebióticos, podem ser essenciais para combater a pandemia de COVID-19³.

<p>Tipo de estudo Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado (4 semanas de tratamento ou placebo x 4 semanas de washout x 4 semanas de tratamento ou placebo)</p>	<p>Questão de pesquisa População: 33 participantes saudáveis que trabalhavam no Departamento de Farmácia, Saúde e Ciências Nutricionais da Universidade de Calábria, com PSQI entre 4 e 6 e POMS entre 10 e 30 (24 participantes completaram o estudo). Intervenção: <i>Limosilactobacillus reuteri</i> + <i>Bifidobacterium breve</i> 2x10⁹ para cada cepa) – dose diária. Comparador: Placebo. Resultados: Avaliação da capacidade da formulação probiótica em melhorar o humor e o comportamento do sono. Todos os participantes completaram uma bateria de questionários psicológicos validados, o <i>Profile of Mood State</i> (POMS) e o <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI), no início e no final de cada tratamento, em um total de quatro momentos. As sessões foram realizadas meio presencial e meio online. Cada sessão durou cerca de 25 min.</p> <p>Referência: Neuropsychobiology. 2023;82(2):61-71. doi: 10.1159/000527956.</p>
--	---

Desfechos

Aspectos relacionados ao humor:

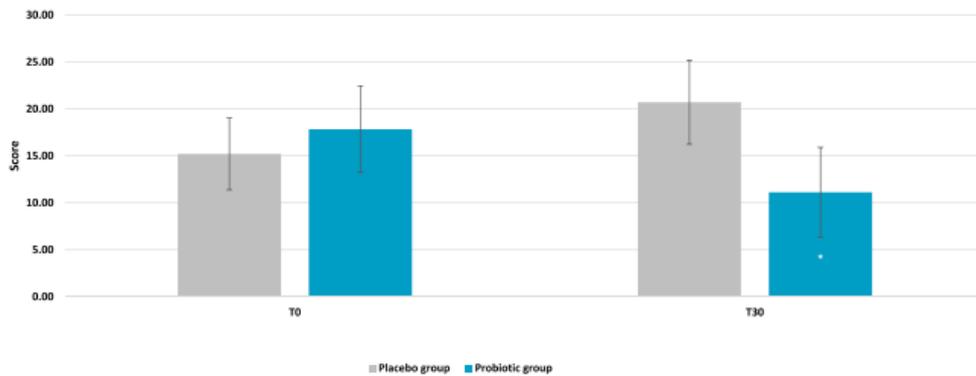
- Os resultados obtidos a partir do escore global, o DTM (maior humor negativo), mostraram uma **forte redução do escore geral de humor**. De fato, após 30 dias de tratamento, o grupo ativo apresentou redução significativa de 44%, enquanto o placebo relatou uma pontuação maior (+27%), refletindo uma piora do estado geral de humor;
- Na **avaliação da raiva os resultados mostraram uma pontuação mais baixa no grupo ativo** após a intervenção probiótica em comparação com a linha de base (T0) e placebo. Além disso, neste caso, o grupo placebo apresentou valor maior em comparação com o tratamento ativo¹.

A situação de vida afetou ainda mais a rotina normal de vida de muitas pessoas, que é fundamental para os ritmos circadianos. Com efeito, o estudo foi realizado num período em que o governo decidiu alternar restrições mais rígidas a restrições mais brandas devido às flutuações dos contágios¹.

Qualidade do Sono:

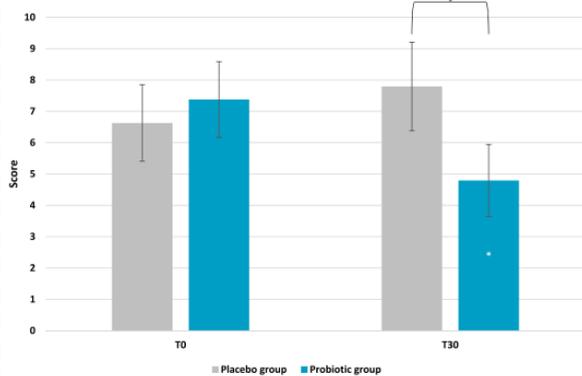
- A **qualidade do sono apresentou melhora significativa no grupo ativo** em relação ao placebo. Os resultados demonstraram pontuação mais baixa após 30 dias de ingestão de probióticos em comparação com a linha de base (T0) e placebo. Na mesma tendência, o grupo placebo apresentou uma pontuação mais alta se comparado ao tratamento ativo, o que está associado à pior qualidade do sono (+20% e -20%, respectivamente);
- A **avaliação subjetiva da subescala de qualidade do sono indicou uma redução leve, mas significativa**, no grupo ativo em comparação ao placebo. Com relação ao grupo placebo, não foram observados resultados estatísticos ao final dos 30 dias de tratamento. A condição inicial dos indivíduos do grupo placebo pareceu piorar, conforme indicado por um aumento na pontuação do questionário. A mesma tendência foi observada para a latência do sono¹.

Apresentação visual dos resultados do estudo apresentado na página anterior:



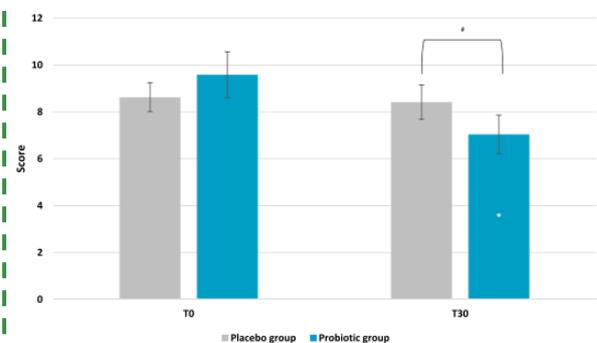
Perfil do Estado de Humor: Distúrbio Total do Humor (DTM).

Os resultados são relatados como valores médios. * $p < 0,05$ versus linha de base.



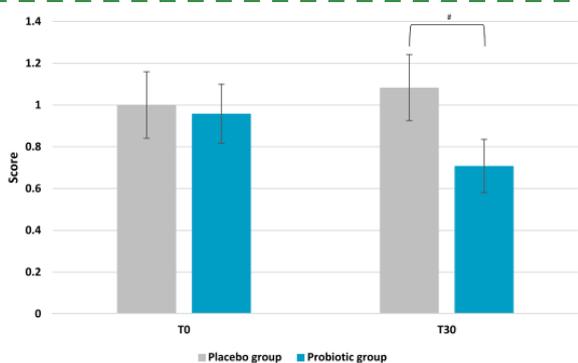
Perfil do estado de humor: pontuação da subescala raiva.

Os resultados são relatados como valores médios. * $p < 0,05$ versus linha de base, # $p < 0,05$ versus placebo.



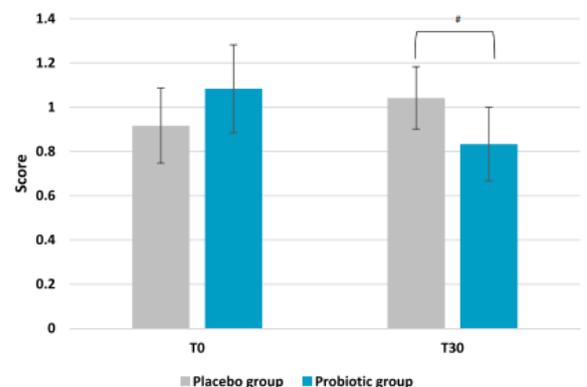
Perfil do Estado de Humor: pontuação da subescala de tensão.

Os resultados são relatados como valores médios. ** $p < 0,01$ versus linha de base, # $p < 0,05$ versus placebo.



Índice de qualidade do sono de Pittsburgh: pontuação subjetiva da subescala de qualidade do sono.

Os resultados são relatados como valores médios. # $p < 0,05$ versus placebo.



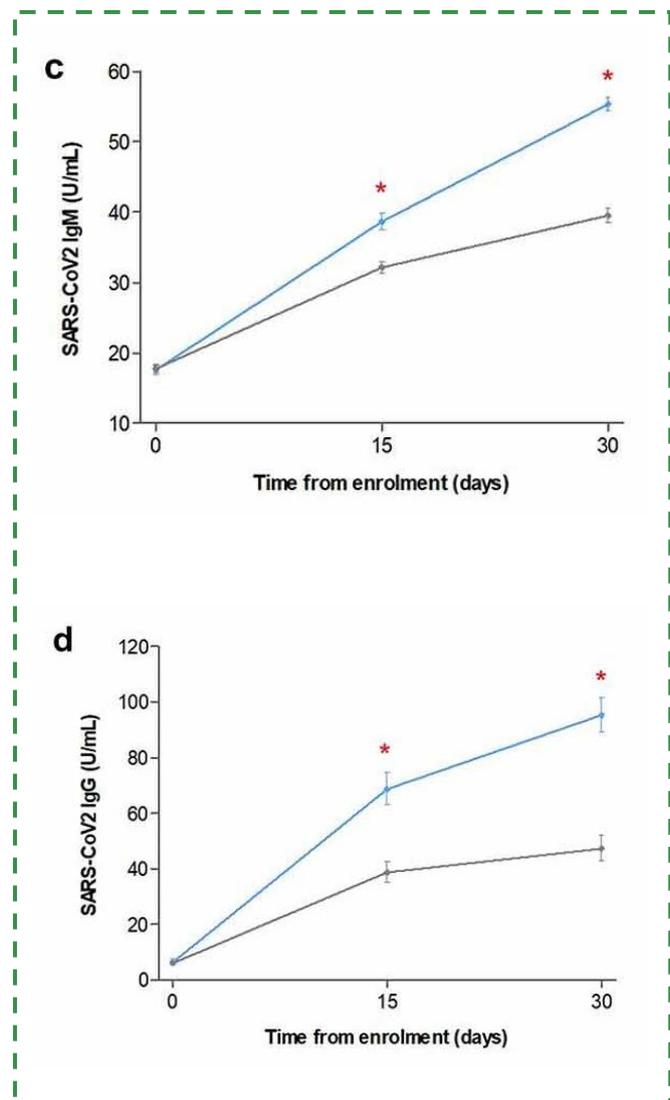
Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh: escore da subescala de latência do sono.

Os resultados são relatados como valores médios. # $p < 0,05$ versus placebo.

Tipo de estudo Estudo clínico randomizado, quádruplo-cego e controlado por placebo.	Questão de pesquisa População: 300 indivíduos com idade média de 37 anos (intervalo de 18 a 60), sendo que 293 participantes completaram o estudo. Intervenção: <i>Pediococcus acidilacti</i> + <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (3 cepas) Comparador: Placebo. Resultados: Os desfechos co-primários incluíram: i) proporção de pacientes em remissão sintomática e viral completa; ii) proporção que evoluiu para doença moderada ou grave com hospitalização ou óbito; e iii) dias em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)
	Referência: Gut Microbes. 2022 Jan-Dec;14(1):2018899.

Resultados

- A remissão completa foi alcançada por 53,1% no grupo probiótico em comparação com 28,1% no placebo ($p < 0,001$);
- Nenhuma hospitalização ou morte ocorreu durante o estudo, impossibilitando a avaliação dos resultados co-primários remanescentes;
- A suplementação com probióticos foi bem tolerada e reduziu a carga viral nasofaríngea, os infiltrados pulmonares e a duração dos sintomas digestivos e não digestivos, em comparação com o placebo;
- Não foram detectadas alterações significativas na composição da microbiota fecal entre o probiótico e o placebo, mas a suplementação probiótica aumentou significativamente IgM e IgG específicos contra o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV2) em comparação com o placebo³.



O estudo lança uma nova luz sobre a importância do eixo intestino-pulmão para o sistema imunológico e apoia a hipótese de que cepas probióticas específicas têm ação antiviral, interagindo com o sistema imunológico do hospedeiro, em vez de alterar a composição da microbiota colônica³.



Considerações

Até agora, poucos estudos randomizados e controlados encontraram terapias eficazes na redução da duração dos sintomas e da carga viral em pacientes ambulatoriais da Covid-19.

Apenas alguns anticorpos monoclonais foram recomendados como tratamentos para pacientes ambulatoriais da COVID-19 pela FDA ou EMA.

Embora eficazes, os anticorpos monoclonais são caros, não podem ser tomados por via oral e o surgimento de novas variantes de SARS-CoV2 pode comprometer sua eficácia.

Portanto, um tratamento oral que ajude a reduzir a carga viral, os infiltrados pulmonares e a duração dos sintomas pode ser uma boa adição ao arsenal terapêutico para pacientes ambulatoriais de COVID-19.

ALTERAÇÃO NA NOMENCLATURA DOS LACTOBACILLUS⁴

Taxonomia e nomenclatura são aspectos importantes da ciência biológica.

Eles permitem uma comunicação inequívoca sobre todas as espécies vivas. Isso é indispensável por muitas razões, sejam médicas, nutricionais, ambientais ou puramente acadêmicas.

A primeira espécie de *Lactobacillus* foi nomeada em 1901. Nas últimas décadas, novas ferramentas analíticas permitiram aos cientistas descobrir muitas novas espécies, além de perceber que as espécies historicamente agrupadas em *Lactobacillus* eram muito diferentes umas das outras.

É importante ressaltar que a atribuição de espécies não mudou, portanto, uma busca pelo nome "antigo" da espécie deve levar você à nova e correta nomenclatura taxonômica da espécie ou subespécie em questão, e dessa forma devem ser reescritos os resultados de papers e artigos científicos anteriores ao ano de 2019, bem como espera-se que a nova nomenclatura seja amplamente difundida e divulgada.

Literatura consultada

1. Nobile V, Puoci F. Effect of a Multi-Strain Probiotic Supplementation to Manage Stress during the COVID-19 Pandemic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Clinical Trial. *Neuropsychobiology*. 2023;82(2):61-71. doi: 10.1159/000527956.
2. Vaezi M, Ravanshad S, Akbari Rad M, Zarrinfar H, Kabiri M. The effect of synbiotic adjunct therapy on clinical and paraclinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A randomized placebo-controlled trial. *J Med Virol*. 2023 Feb;95(2):e28463. doi: 10.1002/jmv.28463. PMID: 36602047.
3. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y, Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, Jiménez-Gutiérrez C, López-Velazquez G, Espadaler-Mazo J. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2018899. doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.
4. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, O'Toole PW, Pot B, Vandamme P, Walter J, Watanabe K, Wuyts S, Felis GE, Gänzle MG, Lebeer S. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020 Apr;70(4):2782-2858. doi: 10.1099/ijsem.0.004107.

Cápsulas probióticas¹

<i>Limosilactobacillus reuteri</i> * LRE02	2x10 ⁹ UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	2x10 ⁹ UFC

Dose diária.

Nome antigo da espécie:

**Lactobacillus reuteri*

Cápsulas probióticas 4 cepas³

<i>Pediococcus acidilacti</i> PA53	5x10 ⁸ UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ** LR04	5x10 ⁸ UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ** LR06	5x10 ⁸ UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ** LR05	5x10 ⁸ UFC
Vitamina D	400UI

Dose diária. Total de 2x10⁹ UFC/dia.

Nome antigo da espécie:

** *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus*

