

Suplementação de probióticos: ferramenta no controle de infecções respiratórias virais – uma revisão sistemática

Probiotics supplementation: a tool in the control of viral respiratory infection – a systematic review

Luiz Gustavo dos Santos¹, Laudiceia Ferreira Fróis², João Vitor da Cunha Agostini¹, Camila Maria de Melo³

¹ Mestrando/Universidade Federal de Lavras. Lavras, MG, Brasil.

² Mestranda/Universidade Federal de Lavras. Lavras, MG, Brasil.

³ Doutora/Universidade Federal de Lavras. Lavras, MG, Brasil.

Resumo

Infecções respiratórias virais estão entre as principais causas globais de adoecimento de acordo com o estado de saúde e o microbioma do indivíduo. O objetivo dessa revisão foi identificar possíveis efeitos associados à suplementação de probióticos em infecções respiratórias virais. Para tanto, realizou-se uma busca sistematizada nas bases de dados Google Acadêmico, Scopus e PubMed partindo da hipótese de que a intervenção clínica baseada na suplementação de probióticos reduz a gravidade dos sinais/sintomas de infecções virais. Foram identificados 585 artigos dos quais foram selecionados 16 para compor a síntese descritiva deste artigo. O uso de probióticos como terapêutica na infecção respiratória tem capacidade de melhorar o quadro clínico do paciente por meio de: (i) modulação da resposta imune, (ii) melhora da resposta específica, (iii) produção de bacteriocinas, (iv) melhora na integridade de mucosas, (v) redução do número de cópias virais.

Palavras-chave: Bacteriocinas; Probióticos; Infecções; Antígenos Virais

Abstract

Viral respiratory infections are among the main global causes of illness according to the individual's health status and microbiome. The objective of this review was to identify possible effects associated with probiotic supplementation in viral respiratory infections. Therefore, a systematic search was carried out in the Google Academic, Scopus and PubMed databases, based on the hypothesis that clinical intervention based on supplementation of probiotics reduces the severity of signs/symptoms of viral infections. 585 articles were identified, of which 16 were selected to compose the descriptive synthesis of this article. The use of probiotics as therapeutics in respiratory infection is able to improve the patient's clinical condition through: (i) modulation of the immune response, (ii) improvement of the specific response, (iii) production of bacteriocins, (iv) improvement in mucosal integrity, (v) reduction in the number of viral copies.

Keywords: Bacteria; Probiotics; Infections; Antigens Viral

Correspondência

Luiz Gustavo dos Santos

Universidade Federal de Lavras

Campus Universitário, Caixa Postal 3037, CEP: 37200-900

Lavras, Minas Gerais, Brasil

E-mail: luiz.santos6@estudante.ufla.br

Recebido em 05/10/2021 | Aprovado em 04/03/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202202189

INTRODUÇÃO

Infecções respiratórias (IR), com potencial epidêmico e pandêmico, têm assolado a sociedade por toda a história da humanidade. Seu principal agente etiológico são os vírus das famílias *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*, *Adenoviridae* e *Herpesviridae*,⁽¹⁾ das quais alguns representantes são responsáveis, respectivamente, por: (i) gripe, (ii) infecções no trato respiratório superior e inferior; (iii) poliomielite, hepatite, infecções semelhantes à rinite; (iv) síndrome respiratória aguda (SARS); (v) infecções diversas acometendo desde o trato respiratório, olhos e trato gastrointestinal e (vi) manifestações clínicas de herpes.⁽²⁾

Epidemiologicamente, ao redor do mundo a carga de adoecimento por infecção pulmonar, considerando o ano de 2002, foi maior que 6% do total global de doenças.⁽³⁾ Das cinco grandes condições respiratórias (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, infecções respiratórias agudas, tuberculose e câncer de pulmão), as tidas como infecções respiratórias agudas são responsáveis por 4 milhões de mortes ao ano.⁽⁴⁾ Ao serem infectados, alguns grupos de indivíduos desenvolvem quadros clínicos mais severos do que aqueles habitualmente observados para gripes comuns.⁽²⁾ No contexto de infecções virais, a severidade e a evolução clínica do paciente estão atreladas a fatores diversos como imunidade, idade, sexo, morbidades e variações genéticas.⁽⁵⁾ Soma-se a esses fatores a imunomodulação da microbiota.⁽⁶⁾ Dentre os mecanismos destacam-se, nesse contexto, o aumento da produção de butirato e modulação do perfil imune com redução de secreção de interleucinas 6 e 12, as quais possuem caráter inflamatório.⁽⁷⁾

Apesar de todo o volume de informações a respeito dos mecanismos de ação, benefícios à saúde e baixo risco de efeitos colaterais observados com a suplementação de probióticos, existem ainda diversas questões a serem solucionadas, das quais destacam-se as que tangem a padronização e até mesmo a criação de protocolos de intervenção eficazes e que podem ser incorporados nos protocolos de atendimento da atenção básica em saúde. Nesse sentido, o objetivo dessa revisão foi identificar e discutir possíveis efeitos associados à suplementação de probióticos em infecções respiratórias virais.

Por fim, tendo em vista os mecanismos de ação propostos para os probióticos e, portanto, seus potenciais terapêuticos na modulação inflamatória, redução de risco e sintomas em infecções, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre o uso da suplementação/ingestão

de probióticos sobre a severidade dos sintomas durante infecções virais do trato respiratório. Para tanto, essa revisão objetivou responder à seguinte questão de pesquisa: “A suplementação de probióticos pode modular a severidade de infecções respiratórias virais?”.

MÉTODOS

Essa revisão foi conduzida com base nas recomendações PRISMA para Revisões Sistemáticas e Metanálises.⁽⁸⁾ A presente revisão bibliográfica foi construída com base na pergunta “A suplementação de cepas probióticas apresenta efeito sobre a severidade das infecções virais do trato respiratório?”, a qual seguiu o modelo de estrutura PICO, como se segue: População = Pacientes portadores de doenças crônicas com quadros de infecção respiratória viral, Intervenção = suplementação com probióticos, Controle = placebo, Desfecho = redução da severidade dos quadros infecciosos.

O desenvolvimento do artigo foi realizado por meio das seguintes etapas:

1. Primeira etapa: (i) identificação da questão de pesquisa através do sistema PICO, (ii) definição dos termos descritores/operadores booleanos ("*Probiotics*" AND "*Respiratory tract infections*" AND "*Viral infection*"), (iii) elaboração dos critérios de inclusão e exclusão, (iv) busca das publicações nas bases de dados (PubMed, Google Acadêmico e Scopus)
2. Segunda etapa: Leitura dos títulos e resumos para exclusão dos artigos que não apresentavam relação com a questão de pesquisa, bem como aqueles duplicados. A segunda etapa foi desenvolvida pelo primeiro e segundo autor (LGS e LFF) e avaliada pelo terceiro autor (JVCA). As discordâncias neste passo foram resolvidas mediante consenso.
3. Terceira etapa: Aquisição dos arquivos selecionados na etapa anterior e leitura completa com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. A terceira etapa foi desenvolvida de forma independente pelos autores LGS e LFF. As discordâncias neste passo foram resolvidas mediante consenso.
4. Quarta etapa: Extração das informações pelo primeiro autor (LGS), checado pelo segundo autor (LFF) e organizado por meio do programa Excel®2014.

Os filtros aplicados nas próprias bases de dados foram: o período (2000 a 2021), o idioma, inglês e português. Foram considerados aptos a participar da síntese descritiva deste

artigo aqueles que se enquadravam nos seguintes critérios de inclusão: (i) Ensaios Clínicos Randomizados, estudos *in vitro* ou *in vivo* (modelo experimental humanos e outros mamíferos) e *in silico*, (ii) Infecções do trato respiratório, (iii) Infecções virais.

Estudos que não se enquadravam no escopo deste artigo, estudos de revisão, infecções em outras mucosas e/ou sistemas e aquelas com etiologia bacteriana foram excluídos. O período delimitado para pesquisa compreendeu os anos de 2000 a 2021, nos idiomas inglês e português; a consulta às bases de dados foi realizada em janeiro de 2021. Os estudos selecionados tiveram as seguintes características registradas: (i) Fator de impacto; (ii) revista; (iii) título; (iv) ano de publicação, (v) autor; (vi) objetivos principais; (vii) modelo experimental; (viii) número de participantes e seus respectivos sexos; (ix) cepa; (x) dose e (xi) principais efeitos.

RESULTADOS

Da busca inicial foram identificados 585 artigos nas bases de dados. Destes, 200 encontrados no Google Acadêmico, 340 no PubMed e 45 na Scopus. Após refinamento por títulos, resumo, duplicidades e critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 14 estudos para compor a síntese descritiva deste estudo. Dos artigos selecionados para a presente revisão, três foram realizados no Japão, dois na China, seguido por Alemanha, Argentina, Austrália, Egito, EUA, Finlândia, França, Índia, Dinamarca, com apenas uma publicação cada.

O período de publicação observado foi entre 2000 e 2021, sendo que o primeiro foi publicado por De Vrese et al. (2006),⁽⁹⁾ já o mais recente por Manna et al. (2020).⁽¹⁰⁾ Dentre os trabalhos incluídos, 7 (50%) realizaram pesquisas em humanos,^(9,11-16) sendo que a maioria dos voluntários é composta por adultos saudáveis entre 18 e 67 anos. Ainda se tratando de modelos humanos, faz-se necessário destacar que 1 foi desenvolvido em crianças,⁽¹⁵⁾ 1 com idosos acima de 67 anos⁽⁹⁾ e 1 com corredores de elite.⁽¹¹⁾ Os demais, 5 (35,7%) foram realizados em modelos animais⁽¹⁷⁻²¹⁾ e 1 (7,14%) utilizando células – *in vitro*⁽²²⁾ e 1 (7,14%) em modelo computacional – *in silico*.⁽¹⁰⁾

Ao considerarmos a existência de uma composição microbiológica distinta nas regiões do corpo⁽²³⁾ e seus mecanismos de ação. Dentre os principais achados destaca-se, em primeiro lugar, aqueles extraídos de estudos *in vitro*⁽²²⁾ e *in silico*.⁽¹⁰⁾ Foram observados, respectivamente, a redução do número de cópias virais,⁽¹⁷⁾ bem como a identificação de metabólitos microbianos capazes de inibir o mecanismo de ancoragem viral,⁽²⁴⁾ mecanismo de virulência essencial ao

invasor. Em segundo lugar, destacam-se os efeitos observados nos 7 estudos desenvolvidos em humanos,^(9,11,12-16,19) nos quais identificou-se redução dos sintomas da doença,^(9,11-13,16) aumento de células da série branca,^(15,21) redução no número de cópias virais⁽¹¹⁾ e modulações nas concentrações de citocinas.^(12,19) Em terceiro lugar, destacam-se os efeitos observados nos cinco estudos desenvolvidos em modelos animais.⁽¹⁷⁻²¹⁾ Nos quais identificou-se efeitos na manutenção de peso,^(18,19) redução no número de cópias virais,^(18,20) menor alteração nas estruturas pulmonares^(17,21) e modulações nas concentrações de citocinas.⁽¹⁷⁻²¹⁾

A priori, foram apresentados os principais mecanismos de ação associados aos modelos em estudo, ficando, portanto, evidente seu potencial na condição em estudo. Ademais, é importante trazer para discussão as principais cepas e suas respectivas ações. Nesse sentido, os achados evidenciaram que *Lactobacillus fermentum* VRI-003,⁽¹¹⁾ *Lactobacillus gasseri* TMC0356,⁽¹⁶⁾ *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* OLL1073R-1,⁽¹³⁾ *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103),⁽¹⁴⁾ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1518,⁽¹⁷⁾ bem como *Bifidobacterium longum* SP 07/3 e *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5⁽⁹⁾ têm função direta na melhora do prognóstico quando suplementados. No que tange à resposta imune, grande parte das evidências sugerem que as cepas *Lactobacillus fermentum*,⁽¹¹⁾ *Lactobacillus gasseri* TMC0356, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5⁽⁹⁾,¹ *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* OLL1073R-1,⁽¹³⁾ *Streptococcus thermophilus* FDVS STM 5⁽¹⁵⁾, *Lactobacillus paracasei* CNCM⁽¹⁷⁾, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *L. acidophilus* X37, *Escherichia coli* Nissle 1917 O6:K5:H1⁽²⁰⁾ estimulam tanto a resposta imune não específica quanto específica. Ademais, salienta-se nos trabalhos que os microrganismos como *Lactobacillus fermentum*,⁽¹¹⁾ *Lactobacillus gasseri* TMC0356⁽¹⁶⁾ e *Escherichia coli* Nissle 1917 O6:K5:H1⁽²⁰⁾ foram capazes de estimular o aumento de interleucinas anti-inflamatórias.

Quanto ao efeito benéfico do probiótico sobre a redução de citocinas inflamatórias, apesar de poucos estudos clínicos de curta duração terem sido realizados, todos mostraram que a ingestão das cepas *Clostridium butyricum*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium*,⁽¹⁹⁾ *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5,⁽⁹⁾ *Lactobacillus paracasei* CNCM⁽¹⁷⁾ e *Lactobacillus plantarum* NCIMB 8826⁽¹⁹⁾ exerceram influência na resposta inflamatória, reduzindo seus níveis. A afirmativa de que os efeitos benéficos dos probióticos são mediados por múltiplos mecanismos vêm sendo identificada em centenas de trabalhos, dentre esses a redução da titulação viral. As investigações salientam que as cepas

Lactobacillus gasseri TMCO 356,⁽¹⁶⁾ *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103),⁽¹⁴⁾ *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus acidophilus* X37,⁽²⁰⁾ *Lactobacillus plantarum* NCIMB 8826,⁽¹⁹⁾ *Bifidobacterium animalis* ssp.⁽²²⁾ e *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5⁽⁹⁾ apresentam efeito positivo na redução de titulação viral. Além disso, *Bifidobacterium animalis* ssp.,⁽²²⁾ *Lactococcus lactis* JCM5805⁽¹⁶⁾ e *Lactobacillus plantarum* NCIMB 8826,⁽¹⁹⁾ quando suplementados, foram associados como preditores positivos, devido a sua boa capacidade de aderência às células hospedeiras, corroborando com melhores prognósticos.

Outra ação atribuída aos probióticos é sua capacidade de recompor a microbiota intestinal através da adesão e colonização da mucosa intestinal. Tal ação impede a adesão e subsequente produção de toxinas ou invasão das células epiteliais (dependendo do mecanismo de patogenicidade) por bactérias patogênicas. Nesse sentido, os microrganismos

Bifidobacterium longum SP 07/3, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5⁽⁹⁾ e *Lactobacillus casei*⁽²⁰⁾ foram apresentados pelos estudos como os mais encontrados nas fezes em indivíduos suplementados. Desse modo, a aplicação desses microrganismos com função modulatória intestinal pode ser considerada. Para além do supramencionado, condições clínicas associadas a infecções respiratórias virais ou de antibioticoterapia tem associação direta a sintomas gastrointestinais e diarreia. Tal condição caracteriza-se pelo desbalanço microbiano do hospedeiro repercutindo em sintomas diversos. Assim sendo, a correção das propriedades de uma microbiota em desequilíbrio constitui-se a base da terapia por probióticos. Desse modo, a restauração do equilíbrio dessa microbiota com cepas *Clostridium butyricum*, *Bacillus subtilis* e *Enterococcus faecium*⁽¹⁷⁾ foi apresentada nos estudos como benefícios terapêuticos. Por fim, é possível consultar a síntese dos principais resultados nas Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1

Principais resultados observados em modelos *in vitro* e *in silico* para redução da severidade de infecções virais respiratórias durante intervenções com cepas probióticas

Autor(es), ano	Objetivos	Espécie/ linhagem	Duração (dias)	Microrganismo	Dose	Infectante	Efeitos
Abdelhami D. et al., 2019	Investigar as características de quatro bactérias do filo <i>Lactobacilos</i> e duas <i>Bifidobacterium</i> quanto à sua citotoxicidade e capacidade antiviral	<i>In vitro</i> (BHK célula)	–	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> ssp. <i>plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> Reuter 1963AL, <i>Bifidobacterium bifidum</i> (Tissier 1900)	10% à concentração de 1x10 ⁵ ufc	Vírus Newcastle e Vírus da doença infecciosa da bolsa	1) Redução na titulação de vírus quando em co-cultura com as cepas probióticas. 2) Os probióticos apresentaram aderência a célula em cultura.
Manna et al., 2020	Investigar a probabilidade de lipopeptídeos oriundos de probióticos interferir ou vencer a competição pelo domínio de ligação ao receptor utilizado pela SARS-CoV-2 para atingir o receptor ECA2.	Modelo computacional (<i>in silico</i>)	–	Peptídeos derivados de probióticos: <i>Bacillus subtilis</i> e <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> : subtilisina (PDB ID:1PXQ); <i>Lactococcus lactis</i> : lactococina Gb (PDBID:2JPM); <i>Lactobacillus curvatus</i> e <i>Lactobacillus sakei</i> : curvacina A (PDB ID:2A2B) e sacacina P (PDB ID:10G7);	–	Sars-Cov2	1) polipeptídeos com alta afinidade à proteína S. 2) polipeptídeos com alta afinidade pelo domínio de ligação do receptor S1 viral, bem como ECA2 inibindo a infecção da célula.

Tabela 2

Principais resultados observados em modelos humanos para redução da severidade de infecções virais respiratórias durante intervenções com cepas probióticas

Autor(es), ano	Objetivos	Espécie/linhagem	Duração (dias)	Microrganismo	Dose	Infectante	Efeitos
Cox et al., 2010	Avaliar a habilidade do probiótico <i>Lactobacillus fermentum</i> VRI-003 na melhora da imunidade de mucosa de atletas de elite	Modelo humano (homens adultos atletas, n=20)	28	<i>Lactobacillus fermentum</i> VRI-003	1,2x10 ¹⁰ UFC/diariamente (dividido em duas cápsulas ao dia)	—	1) (↓) no número de dias e gravidade de afecções respiratórias. 2) (↑) da IgA e IgA1 salivar no grupo suplementado. 3) (↑) na concentração plasmática de IFN-γ durante o tratamento com probiótico. 4) manutenção das concentrações de Interleucina-12 (IL-12) durante tratamento com probiótico.
De Vrese et al., 2006	Investigar o efeito da suplementação a longo prazo de probióticos em infecções respiratórias virais	Modelo humano (idosos, n=468)	90 e 180	<i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5	5x10 ⁷ UFC/cápsula/dia	Rinovírus, RS vírus, Enterovírus	1) (↓) da duração dos episódios para Grupo Probiótico (GP). 2) (↑) da contagem de células T-CD8 ⁺ e regulatórias (T-reg). 3) (↑) da contagem de células bacterianas do gênero <i>Bifidobacterium</i> sp. e <i>Lactobacillus</i> sp.
HU et al., 2016	Avaliar a capacidade do tratamento com probiótico em restaurar a homeostase durante antibioticoterapia e reduzir/ melhorar o risco de infecção viral	Modelo humano (crianças, adultos e idosos n=15)	40	<i>Clostridium butyricum</i> e <i>Bacillus subtilis</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁷ UFC/comprimido e 10 ⁸ UFC/comprimido	Influenza A(H7N9)	1) (↓) nos níveis de proteína C-reativa para o (GP). 2) (↓) na diversidade e uniformidade nos grupos infectados com H7N9. 3) (↑) na diversidade e uniformidade dos grupos tratados com probiótico sem a presença de antibióticos. 4) tendência a aumentar a diversidade e uniformidade em pacientes probióticos+antibiótico.
Makino et al., 2010	Investigar se o consumo de iogurte fermentado com <i>Lactobacillus delbrueckii</i> tem efeito sobre a resistência a gripes	Modelo humano (adultos, n=158)	60 e 90	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> OLL1073R-1	2 a 3,5x10 ⁸ UFC	Gripe comum	1) Risco de infecção 2,3 vezes menor no GP. 2) (↑) significativo do fator de transformação de linfócito blastoide. 3) (↑) da atividade de células NK no grupo que apresentava baixa atividade. 4) Melhora no escore de qualidade de vida para o grupo controle.
Lehtoranta et al., 2014	Avaliar se probióticos podem diminuir a ocorrência nasofaríngea de vírus respiratórios	Modelo humano (recrutas, finlandeses, n=192)	90 e 150	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) e <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (DSM 15954)	5x10 ⁹ e 2x10 ⁹ UFC, respectivamente	—	1) (↓) vírus foram detectados no GP embora não haja diferenças estatísticas. 2) grupo de recrutas com suplementação demonstrou menos picornavírus após 3 meses de intervenção.
Pérez et al., 2010	Investigar se probióticos mantêm sua capacidade de imunostimulação em crianças com alto índice de exposições naturais a microrganismos	Modelo humano (crianças, n=162)	120	Grupo controle: <i>Streptococcus thermophilus</i> cepa FDVS STM 5 Grupo experimental: <i>Streptococcus thermophilus</i> cepa FDVS STM 5 + <i>Lactobacillus casei</i> cepa CRL431 + <i>Lactobacillus acidophilus</i> cepa CRL730 + oligofrutose + inulina	<i>Streptococcus thermophilus</i> (1x10 ⁸ UFC/ml). <i>Lactobacillus casei</i> cepa CRL431 (1x10 ⁶ UFC/ml). <i>Lactobacillus acidophilus</i> strain CRL730 (1x10 ⁶ UFC/ml). Oligofrutose (950mg/garrafa). Inulina (240mg/garrafa). Grupo controle: <i>Streptococcus thermophilus</i> (95x10 ⁸ UFC) Grupo experimental: <i>Streptococcus thermophilus</i> (95x10 ⁸ UFC) + <i>Lactobacillus acidophilus</i> cepa CRL730 (95x10 ⁸ UFC) + <i>Lactobacillus casei</i> (95x10 ⁶ UFC)	—	1) valores de IgM tendencialmente mais elevados no grupo experimental. 2) ambos os grupos não apresentaram diferenças na concentração de anticorpos antitetânicos e antipneumocócicos (pré-vacina). 3) dia de febre e número de episódios de infecção não foi estatisticamente diferente entre os grupos. 4) <i>L. casei</i> estava presente em 83% das fezes do grupo experimental e 5% do grupo controle.

Tabela 2 (continuação)

Principais resultados observados em modelos humanos para redução da severidade de infecções virais respiratórias durante intervenções com cepas probióticas

Autor(es), ano	Objetivos	Espécie/ linhagem	Duração (dias)	Microrganismo	Dose	Infectante	Efeitos
Sugimura et al., 2015	Investigar os efeitos da ingestão oral de <i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 na patogênese de doenças semelhantes à influenza e na resposta contra o vírus da gripe	Modelo humano (adultos, n=214)	70	Grupo JCM5805: iogurte fermentado por <i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 Grupo controle: iogurte sem bactérias ácido-láticas	<i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 100ml 1x10 ¹¹ UFC	–	1) (↓) do número absoluto de diagnóstico de influenza ou resfriado comum no grupo JCM5805. 2) (↓) incidência de sintomas (febre e tosse) no grupo JCM5805. 3) os sintomas moderados a severo (dor de garganta, febre e tosse) (↓) para o grupo JCM5805. 4) pCD (CD86) (↑) após suplementação no grupo JCM5805 comparado ao placebo. 5) (↑) da transcrição de IFN-alfa no grupo JCM5805 comparado ao placebo. 6) (↑) transcrição de ISG15 após período de suplementação no grupo <i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 comparado ao grupo placebo.

Tabela 3

Principais resultados observados em modelos animais para redução da severidade de infecções virais respiratórias durante intervenções com cepas probióticas

Autor(es), ano	Objetivos	Espécie/ linhagem	Duração	Microrganismo	Dose	Infectante	Efeitos
Belkacem et al., 2017	Investigar o mecanismo de proteção conferido pela cepa <i>L. paracasei</i> CNCM I-1518 em um modelo de infecção por influenza em rato	Modelo animal (camundongo BALB/c)	Dose única	<i>L. paracasei</i> CNCM I-1518	Gavagem oral de 200µL (2x10 ⁸ UFC) e 1mg de peptideoglicano	Influenza A (A/ Escócia/20/74 - H3N2)	Grupo tratado: 1) menor carga viral após 3, 7 e 10 dias da infecção; 2) Menor lesão pulmonar em relação ao grupo controle (GC); 3) (↓) de citocinas inflamatórias (Mip-1α, Mip-1β, IFN-γ e MCP-1) em relação ao GC; 4) (↑) número total de células imunitárias no pulmão em D0; 5) (↑) do número de mielóides em todos os tecidos de células residentes ou circulatórias; 6) (↑) do número de células inatas no tecido pulmonar; 7) (↑) do número de células produtoras IFN-γ (principalmente NK) e Th2 na fase tardia da infecção.
Kawase et al., 2012	Investigar se a ingestão oral de <i>Lactobacillus gasseri</i> TMC0356 inativado pelo calor protege o hospedeiro contra infecção pelo vírus influenza e estimula sua imunidade	Modelo animal (camundongo BALB/c -Fêmeas)	19 dias	<i>Lactobacillus gasseri</i> TMC0356	Grupo controle: administrado 200µL solução salina fisiológica estéril; Grupo 1: <i>L. gasseri</i> TMC0356-70 (inativado a 70°C); Grupo 2: <i>L. gasseri</i> TMC0356-90 (inativado a 90°C).	Cepa de Flu A / PR / 8/34 adaptada a camundongo	1) (↑) do peso grupo TMC0356-70 comparado ao GC; 2) (↓) da titulação de vírus para as amostras isoladas do pulmão dos ratos TMC0356-70 e TMC0356-90 em relação ao GC; 3) Desaparecimento do epitélio brônquico para o grupo controle, enquanto TMC0356-70 e TMC0356-90 se apresentou próximos à normalidade; 4) Espaço alveolar para o GC foi menor quando comparado ao TMC0356-70 e TMC0356-90; 5) Maior atividade das NK para o grupo TMC0356-90 em relação ao GC; 6) IFN-γ, IFN-α1, perforina 1, CD247, Klrk1, MRNA de TNF, IL-12a, IL-12rb1 e IL-2rb foi maior para o grupo TMC0356-90 em relação ao GC; 7) mRNA expressão de IL-12a, IL-15 e IL-21 na placa de Peyer foi maior para o GC.

Tabela 3 (continuação)

Principais resultados observados em modelos animais para redução da severidade de infecções virais respiratórias durante intervenções com cepas probióticas

Autor(es), ano	Objetivos	Espécie/linhagem	Duração	Microrganismo	Dose	Infectante	Efeitos
Percopo et al., 2019	Avaliar a capacidade de uma terapia imunomoduladora para o tratamento e profilaxia da infecção viral respiratória aguda.	Modelo animal (ratos selvagens C57BL/6 e geneticamente modificados - IL-6 ^{-/-} , Nr4a1 ^{-/-} , Ccr2 ^{-/-})	Dose única	<i>Lactobacillus plantarum</i> NCIMB 8826	50µL a uma concentração de 10 ⁸ células	Vírus de pneumonia de rato (PMV) J3666	1) proteção substancial contra sequelas letais do PVM; 2) sobrevivência associada à redução IL-6 na circulação sistêmica. 3) (↓) da doença, livre da presença de neutrófilos e edema; 4) (↓) de neutrófilos das vias aéreas; 5) supressão da produção de IL-6 induzida pelo vírus, mecanismo de proteção mediado por <i>Lactobacillus</i> no trato respiratório; 6) perda de peso camundongos IL-6 ^{-/-} limitada numa concentração menor de <i>L. plantarum</i> (10 ⁷); 7) proteção sustentada contra sequelas inflamatórias letais.
Weiss et al., 2010	Investigar a indução de IL-12 por <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM em células dendríticas de murinos	Modelo animal	Dose única	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. acidophilus</i> X37, <i>Bifidobacterium bifidum</i> Z9 e <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 O6:K5:H1 (bactérias mortas utilizando UV)	Estimulação das células dendríticas: (10µg/mL) <i>L. acidophilus</i> NCFM, <i>L. acidophilus</i> X37 (+) <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917; (40µg/ml) <i>B. bifidum</i> Z9	—	<i>L. acidophilus</i> NCFM: 1) (↑) em 5x a concentração de IFN-beta quando comparado ao controle positivo; 2) (↑) em mais de 7x a concentração de IL-12 quando comparado ao GC; 3) maior produção de TNF-alfa; 4) IL-10 exclusivamente produzida por células dendríticas estimuladas com <i>L. acidophilus</i> NCFM; 5) (↑) de CD80/CD86/CD40 e MHC-II tanto para controle positivo como <i>L. acidophilus</i> NCFM; 6) forte estimulação de IFN-beta por <i>L. acidophilus</i> NCFM; 7) <i>L. acidophilus</i> NCFM foi capaz de (↑) a titulação de TLR-3 como observado no controle positivo; 8) (↑) expressão de genes de defesa viral. Indução de mecanismos antivirais: <i>L. acidophilus</i> NCFM induziu uma produção 14 vezes maior de IFN-beta comparado a <i>E. coli</i> Nissle 1917, ao passo que <i>B. bifidum</i> Z9 não produziu níveis detectáveis.
WU et al., 2013	Investigar a capacidade que a suplementação com probiótico desempenha na sinalização contra infecção por influenza A	Modelo animal (camundongo BALB/c – Fêmeas)	8 dias	Cepa comercial BIFICO	Grupo normal: administração intragástrica NaCl; Grupo infectado: vírus influenza; Grupo antibiótico: 30mg/mL, 0,2 mL/rato/dia (10 camundongos) + vírus; Grupo probiótico: BIFICO 15,3mg/mL + vírus (10 camundongos)	Influenza vírus (FM1)	1) Grupo neomicina adoeceu após 8 dias com (↓) apetite, preguiça, fadiga mental, falta de ar e fezes úmidas. Melhora de todos os sintomas 4 dias após administração de probiótico; 2) Grupo neomicina apresentou (↓) para os filotipos <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> com dominância a nível do cólon de Enterobactéria, <i>Enterococcus</i> e bactérias anaeróbicas; 3) Grupo neomicina (+) BIFICO demonstrou (↑) <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> à níveis normais em comparação à neomicina; 4) Grupo BIFICO (↓) o índice pulmonar comparado a neomicina; 5) GP teve (↓) de inchaço do apêndice em relação ao grupo neomicina; 6) Grupo neomicina obteve ruptura na estrutura pulmonar, tecido conjuntivo com hiperplasia, elevada quantidade de linfócitos, congestão intravascular grave e infiltração na luz brônquica; 7) O GP apresentou (↓) extensão da doença; 8) restauração da expressão de mRNA para TLR7, MyD88, IRAK4, TRAF6 e NF-κB para GP; 9) GP (↓) o nível de IL-4 e IL-10 no homogeneizado pulmonar, estimulando o aumento de IFN-γ e IL-17.

DISCUSSÃO

A administração de probióticos é uma abordagem de baixo custo, segura e não invasiva. Probióticos têm amplo espectro de ação, atuando desde a modulação de biomarcadores inflamatórios,⁽¹⁷⁾ passando pelo controle de sintomas clínicos,^(18,20,25) magnitude das lesões,⁽¹⁶⁾ peso^(20,16) e, até mesmo, interagindo diretamente com outros microrganismos ou componentes do meio em que se inserem.⁽²⁴⁾ No que compete ao contexto imunológico, Berggren et al. (2011)⁽²⁹⁾ concluíram que a suplementação com gênero *Lactobacillus* sp. foi eficaz na redução da contagem de linfócitos B (LTB) desempenhando, portanto, inibição/redução de sua proliferação. Desta forma, apresenta ação eficiente na redução da inflamação e, portanto, diminuindo os sintomas comuns ao quadro observado em resfriados comuns.⁽²⁹⁾ Considerando ainda as modulações do perfil imune tanto no inato como no adquirido,⁽²⁸⁾ observa-se aumento nas concentrações de interferons,⁽¹²⁾ aumento de células T citotóxicas (CD8⁺),^(21,25) modulação da atividade das células Natural Killers⁽²²⁾ como também no padrão de imunoglobulinas,^(12,19) o que nos permite inferir sua capacidade imunomodulatória.

Além do exposto, probióticos também desempenham papel na modulação da expressão de mucinas⁽²⁷⁾ e de proteínas de ligação celular,⁽²⁸⁾ o que, por sua vez, confere proteção ao hospedeiro pela manutenção da camada de muco e da integridade epitelial. Com a camada de muco e a integridade epitelial em homeostase há maior proteção em função do estabelecimento de uma barreira física mais eficiente. Ambas são capazes de aprisionar/remover patógenos e alérgenos inalados,⁽²⁷⁾ bem como de inviabilizar a invasão de substâncias perigosas,⁽²⁸⁾ respectivamente. Ao passo que ocorre a aderência à superfície epitelial, tem-se o bloqueio à fixação viral por interferência estérica.

Além da competição física com as cópias virais, Al Kas-saa et al., (2014)⁽³⁰⁾ destacam que produtos do metabolismo microbiano como as bacteriocinas desempenham efeitos antivirais. Manna et al., (2020)⁽¹⁰⁾ corroboram tal declaração quando afirmam que compostos derivados de probióticos podem interagir com as proteínas do hospedeiro e virais inibindo sua ancoragem. Em se tratando da posologia, diferentes proporções de unidade formadoras de colônias (UFC) têm sido testadas no intuito de garantir que o mínimo viável chegue ao órgão alvo. Dentre aquelas abordadas nessa revisão é possível retomar o intervalo de concentração mínimo de 10⁵ observado no estudo de Abdelhamid et al., (2019)⁽²²⁾ e máximo

de 10¹⁰ UFC observado no trabalho de Sugimura et al., (2015).

⁽¹⁶⁾ Tal intervalo de concentração se encontra adequando ao mínimo terapêutico previsto pela recomendação da FAO de 10⁶ UFC. Assim como as variadas formas de administração têm também uma grande diversidade de microrganismos. No entanto, embora as formas de administração e espécies sejam diversas, todos os estudos apontam efeitos positivos do uso dos mesmos sem apresentar efeitos colaterais. Embora os achados desta revisão sejam favoráveis, é válido destacar a necessidade de novos estudos clínicos em humanos, tendo em vista a heterogeneidade de metodologias. Além disso, a maioria dos estudos foi realizada em modelos animais e precisam ser replicados em humanos. Portanto, novos estudos clínicos devem ser conduzidos a fim de compilar os resultados e facilitar as buscas de evidências que orientem novas práticas para os profissionais que estão à frente do cuidado.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados identificados nos estudos compilados nessa revisão, podemos inferir que a suplementação de probióticos apresenta-se como estratégia de intervenção promissora e sem relato de efeitos colaterais. Mediante esta revisão, podemos afirmar que a utilização de cepas probióticas desempenha mecanismos de ação capazes de modular a interação entre agente etiológico e hospedeiro de forma a reduzir a virulência do infectante e, até mesmo, seus impactos clínicos associados. Dentre os diversos achados, os mais relevantes foram quanto à melhora na capacidade responsiva do sistema imune, homeostase da integridade epitelial e da camada de muco, redução do número de cópias virais, dentre outros. No entanto, vale destacar que os desfechos apontados nesta revisão se demonstram possíveis utilizando cepas e doses específicas. Contudo, são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos de ação, sinais clínicos passíveis de modulação, bem como possíveis doses, tempo de intervenção e cepas a serem utilizadas em condições clínicas que envolvam quadros infecciosos causados por agentes etiológicos virais.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Processo nº 422665/2018-5) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Processo nº 88887.48541/2020-00).

REFERÊNCIAS

- Çelik İ, Saatçi E, Eyüboğlu FÖ. Emerging and reemerging respiratory viral infections up to Covid-19. 12 de abril de 2020;6.
- Couch RB. Orthomyxoviruses. In: Baron S, organizador. Medical Microbiology [Internet]. 4th ed Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [citado 8 de junho de 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8611/>
- Mizgerd JP. Lung Infection – A Public Health Priority. PLoS Med. 17 de janeiro de 2006;3(2):e76.
- Ferkol T, Schraufnagel D. The Global Burden of Respiratory Disease. Ann Am Thorac Soc. março de 2014;11(3):404-6.
- Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. Front Immunol. 11 de setembro de 2020;11:552909.
- Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Probiotics in Medicine: A Long Debate. Front Immunol. 25 de setembro de 2020;11:2192.
- Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. J Gastroenterol. 2009;44(1):26-46.
- Galvão TF, Pansani T de SA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol Serv Saúde. junho de 2015;24(2):335-42.
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial. Vaccine. novembro de 2006;24(44-46):6670-4.
- Manna S, Chowdhury T, Chakraborty R, Mandal SM. Probiotics-Derived Peptides and Their Immunomodulatory Molecules Can Play a Preventive Role Against Viral Diseases Including COVID-19. Probiotics Antimicrob Proteins [Internet]. 23 de novembro de 2020 [citado 26 de janeiro de 2021]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12602-020-09727-7>
- Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Fricker PA. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. Br J Sports Med. 1º de março de 2010;44(4):222-6.
- Hu X, Zhang H, Lu H, Qian G, Lv L, Zhang C, et al. The Effect of Probiotic Treatment on Patients Infected with the H7N9 Influenza Virus. Wilson BA, organizador. PLOS ONE. 17 de março de 2016;11(3):1-14.
- Makino S, Ikegami S, Kume A, Horiuchi H, Sasaki H, Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. Br J Nutr. 14 de outubro de 2010;104(7):998-1006.
- Lehtoranta L, Kalima K, He L, Lappalainen M, Roivainen M, Närkiö M, et al. Specific probiotics and virological findings in symptomatic conscripts attending military service in Finland. J Clin Virol. julho de 2014;60(3):276-81.
- Pérez N, Iannicelli JC, Girard-Bosch C, González S, Varea A, Disalvo L, et al. Effect of probiotic supplementation on immunoglobulins, isoagglutinins and antibody response in children of low socio-economic status. Eur J Nutr. abril de 2010;49(3):173-9.
- Sugimura T, Takahashi H, Jounai K, Ohshio K, Kanayama M, Tazumi K, et al. Effects of oral intake of plasmacytoid dendritic cells-stimulative lactic acid bacterial strain on pathogenesis of influenza-like illness and immunological response to influenza virus. Br J Nutr. setembro de 2015;114(5):727-33.
- Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, Derrien M, Boucinha L, Couesnon A, et al. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. Sun J, organizador. PLOS ONE. 20 de setembro de 2017;12(9):1-20.
- Kawase M, He F, Kubota A, Yoda K, Miyazawa K, Hiramatsu M. Heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 protects mice against influenza virus infection by stimulating gut and respiratory immune responses. FEMS Immunol Med Microbiol. março de 2012;64(2):280-8.
- Percopo CM, Ma M, Brenner TA, Krumholz JO, Break TJ, Laky K, et al. Critical Adverse Impact of IL-6 in Acute Pneumovirus Infection. J Immunol. 1º de fevereiro de 2019;202(3):871-82.
- Weiss G, Rasmussen S, Zeuthen LH, Nielsen BN, Jarmer H, Jespersen L, et al. *Lactobacillus acidophilus* induces virus immune defence genes in murine dendritic cells by a Toll-like receptor-2-dependent mechanism: Induction of virus defence in dendritic cells by *Lactobacillus acidophilus*. Immunology. outubro de 2010;131(2):268-81.
- Wu S, Jiang Z-Y, Sun Y-F, Yu B, Chen J, Dai C-Q, et al. Microbiota Regulates the TLR7 Signaling Pathway Against Respiratory Tract Influenza A Virus Infection. Curr Microbiol. outubro de 2013;67(4):414-22.
- Abdelhamid AG, El-Masry SS, El-Dougdoug NK. Probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains possess safety characteristics, antiviral activities and host adherence factors revealed by genome mining. EPMA J. dezembro de 2019;10(4):337-50.
- Nagalingam NA, Cope EK, Lynch SV. Probiotic strategies for treatment of respiratory diseases. Trends Microbiol. 2013 Sep;21(9):485-92. doi: 10.1016/j.tim.2013.04.008. Epub 2013 May 23. PMID: 23707554.
- Franz CMAP, Huch M, Seifert S, Kramlich J, Bub A, Cho G-S, et al. Influence of a probiotic *Lactobacillus casei* strain on the colonisation with potential pathogenic streptococci and *Staphylococcus aureus* in the nasopharyngeal space of healthy men with a low baseline NK cell activity. Med Microbiol Immunol (Berl). agosto de 2015;204(4):527-38.
- Liu J, Yang G, Huang H, Shi C, Gao X, Yang W, et al. Dendritic Cells Targeting *Lactobacillus plantarum* Strain NC8 with a Surface-Displayed Single-Chain Variable Fragment of CD11c Induce an Antigen-Specific Protective Cellular Immune Response. Bäumlér AJ, organizador. Infect Immun. 18 de novembro de 2019;88(2):e00759-19. /iai/88/2/IAI.00759-19.atom.
- Milajerdi A, Mousavi SM, Sadeghi A, Salari-Moghaddam A, Parohan M, Larijani B, et al. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Nutr. março de 2020;59(2):633-49.
- Soccol CR, Medeiros ABP, Yamaguishi CT, Vandenberghe LP de S, Spier MR, Lindner JDD, et al. The Potential of Probiotics: A Review. 2010;48(4):413-33.
- Nagalingam NA, Cope EK, Lynch SV. Probiotic strategies for treatment of respiratory diseases. Trends Microbiol. setembro de 2013;21(9):485-92.
- Berggren A, Lazou Ahrén I, Larsson N, Önnings G. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. Eur J Nutr. abril de 2011;50(3):203-10.
- Al Kassaa, I., Hober, D., Hamze, M., Chihab, N. E., & Drider, D. (2014). Antiviral Potential of Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 6(3-4), 177-185. doi:10.1007/s12602-014-9162-6