

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

CAMILLA NAGASAWA MAITLAND

PROBIÓTICOS E A IMUNIDADE CONTRA A COVID-19

BAURU

2022

CAMILLA NAGASAWA MAITLAND

PROBIÓTICOS E A IMUNIDADE CONTRA A COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina - Centro Universitário Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Cerino Coutinho.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

M232p	<p>Maitland, Camilla Nagasawa</p> <p>Probióticos e a Imunidade Contra a COVID-19 / Camilla Nagasawa Maitland. -- 2022. 39f.: il.</p> <p>Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Cerino Coutinho</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. COVID-19. 2. Alternativa terapêutica. 3. Probióticos. 4. Imunidade. I. Coutinho, Ana Paula Cerino. II. Título.</p>
-------	--

CAMILLA NAGASAWA MAITLAND

PROBIÓTCOS E A IMUNIDADE CONTRA A COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina - Centro Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em:

Banca examinadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Polano Vivan

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Cerino Coutinho (Orientadora)  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Polano Vivan  
Centro Universitário Sagrado Coração

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Cerino Coutinho, sem a qual este trabalho não existiria. Muito obrigada pela confiança, dedicação e carinho foi um prazer imenso ter você como minha orientadora.

Aos meus pais e irmã que sempre me apoiaram em todos os momentos difíceis, tanto na minha vida acadêmica, quanto na minha vida pessoal. Vocês são a minha maior inspiração e incentivo. Muito obrigada por fazerem parte dessa jornada. Amo vocês.

Em especial, agradeço aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período em que me dediquei a este trabalho. Por me acolherem e por me ajudarem em diversos momentos. Vocês são excepcionais muito obrigada por tudo.

Aos professores, por todos os conselhos e ensinamentos que guiaram o meu desempenho e aprendizado e por contribuírem no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença provocada pela infecção do novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) que culminou em uma pandemia que afetou a vida de diversas pessoas mundialmente e impactou severamente os sistemas de saúde e as economias de todas as nações. Com a falta de terapias curativas e de vacinas para a COVID-19, houve a necessidade de buscar outras estratégias para auxiliar na prevenção e no tratamento da infecção. Com isso, foram desenvolvidos diversos estudos para o uso de probióticos como uma alternativa terapêutica, haja visto que se verificou que os microrganismos podem afetar benéficamente o hospedeiro. Atualmente, existem boas evidências científicas que apoiam o uso dos probióticos, tanto em alimentos quanto encapsuladas ou em formas farmacêuticas, para a modulação do sistema imunológico, evitando a disbiose e reduzindo a incidência e a severidade da infecção pelo vírus. Tendo em vista isso, o presente trabalho teve como objetivo estudar os microrganismos probióticos administrados em alimentos e em cápsulas para o aumento da imunidade contra a infecção viral pelo SARS-CoV-2. Os estudos analisados evidenciaram que os probióticos apresentam uma função importante para amenizar os sintomas decorrentes da infecção por meio de diversos mecanismos de ação, principalmente relacionados ao reforço da imunidade.

**Palavras-chave:** COVID-19. Alternativa terapêutica. Probióticos. Imunidade.

## **ABSTRACT**

COVID-19 is the disease caused by the new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that culminated in a pandemic that has impacted the lives of people worldwide and severely stressed health systems and economies of every nation. With the lack of curative therapies and vaccines for COVID-19, there was a need to seek other strategies to help prevent and treat the infection. Considering the gravity of the situation many studies were developed to evaluate the use of probiotics as a therapeutic alternative since it was established that microorganisms have beneficial properties for the host. Currently, there is plenty of scientific evidence supporting the use of probiotics in food, encapsulated, or in pharmaceutical forms to regulate the immune system, prevent dysbiosis and reduce the incidence and severity of infections. Therefore, this study's objective was to analyze probiotic microorganisms administered in food and in capsules to increase immunity against viral infections caused by SARS-CoV-2. The studies revealed that probiotics play an important role in alleviating the symptoms of the infection through different mechanisms of action, mainly associated with strengthening the immune system.

**Keywords:** COVID-19. Therapeutic alternative. Probiotics. Immunity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação esquemática da extrusão. ....	19
Figura 2 - Representação esquemática do processo de atomização. ....	20
Figura 3 - Representação esquemática da emulsificação. ....	20
Figura 4 - Representação esquemática da liofilização.....	21
Figura 5 - Mecanismos de ação dos probióticos e seus efeitos. ....	24
Figura 6 - Esquema sobre as alterações da microbiota intestinal. ....	29
Quadro 1 - Principais microrganismos probióticos utilizados nos alimentos. ....	14
Quadro 2 - Produtos alimentícios contendo probióticos comercializados no Brasil.....	16
Quadro 3 - Principais formas farmacêuticas contendo probióticos.....	22
Quadro 4 - Benefícios dos probióticos e seus respectivos sítios de ação. ....	26
Quadro 5 - Cepas probióticas e a sua ação sobre mecanismos imunológicos.....	30

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	10
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
4.1	PROBIÓTICOS .....	12
4.2	OS PRINCIPAIS MICRORGANISMOS PROBIÓTICOS .....	13
<b>4.2.1</b>	<b>Probióticos e os alimentos</b> .....	<b>16</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Probióticos encapsulados</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Probióticos farmacêuticos</b> .....	<b>22</b>
4.3	BENEFÍCIOS E UTILIZAÇÕES DOS PROBIÓTICOS .....	23
4.4	PROBIÓTICOS E A IMUNIDADE CONTRA A COVID-19 .....	26
<b>4.4.1</b>	<b>Etiologia da COVID-19</b> .....	<b>27</b>
<b>4.4.2</b>	<b>COVID-19 e os probióticos</b> .....	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>32</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>33</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2) no início de 2020 marcou a comunidade científica e as políticas mundiais em proporções imensuráveis, culminando na busca de medidas profiláticas ou curativas que seriam capazes de reduzir os prejuízos econômicos e sanitários decorrentes da nova doença. A demanda por estudos e pesquisas acerca do desenvolvimento e produção de vacinas, além da procura por alternativas farmacológicas eficientes desencadeou uma corrida para impedir ou reduzir a replicação viral e tratar os sinais e sintomas decorrentes da infecção (ABREU *et al.*, 2022).

Em meio a todas as pesquisas desenvolvidas, houve também uma procura por novas abordagens terapêuticas com o intuito de influenciar favoravelmente a saúde imunológica dos indivíduos. Com isso, surgiram várias pesquisas relacionadas ao uso dos probióticos para o tratamento da disbiose intestinal, pois verificou-se que a modulação da microbiota pode resultar na atenuação dos sintomas e na diminuição da progressão da infecção pelo SARS-CoV-2 (ABREU *et al.*, 2022).

O intestino é o maior órgão que abriga uma complexa comunidade de microrganismos, contendo aproximadamente  $10^{14}$  bactérias, cerca de dez vezes mais células do que todo o organismo. Os microrganismos benéficos estabelecem uma relação simbiótica com o hospedeiro, auxiliando na regulação do metabolismo, modulando o desenvolvimento epitelial e a resposta imunitária inata. O conhecimento aprofundado em relação ao papel que a microbiota intestinal possui com esses processos vitais, levou ao desenvolvimento de ferramentas para a sua manutenção e modulação por meio do consumo de alimentos funcionais, principalmente os probióticos. Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que promovem efeitos benéficos no organismo do indivíduo quando ingeridos em quantidades adequadas. Os principais microrganismos utilizados atualmente pertencem aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, sendo que as bactérias ácido láticas apresentam atividade antibacteriana e antiviral, além de reforçarem a barreira intestinal e o sistema imunológico (COSTA e ROCHA, 2021; FAO/WHO, 2001; RIOS *et al.*, 2020).

Ademais, o intestino apresenta uma importância em relação a resposta imunológica contra diversas infecções com destaque atual na COVID-19. Dentre os diversos sintomas provocados

pela doença, ressalta-se a disbiose, resultado de uma supressão da microbiota benéfica e o crescimento de patógenos oportunistas. Sabendo-se que a microbiota intestinal é importante para impedir a progressão de diversas doenças oportunistas decorrente do enfraquecimento do sistema imune pela COVID-19, ressalta-se a importância de suprir e reestabelecer as colônias benéficas de bactérias por meio da ingestão de probióticos (COSTA e ROCHA, 2021).

Os mecanismos de ação dos microrganismos probióticos em infecções virais e bacterianas ainda não são completamente elucidados, mas alguns estudos postulam que linhagens específicas conseguem atuar sobre a integridade do epitélio gastrointestinal, inibir a ligação do vírus invasor ao receptor da célula hospedeira, modular a transdução de sinais e as respostas imunes inatas e adaptativas (COSTA e ROCHA, 2021; SALMINEM *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2017).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar os microrganismos probióticos administrados em alimentos e em cápsulas para o aumento da imunidade contra a COVID-19.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar os diferentes microrganismos probióticos utilizados em alimentos na forma livre e encapsulada;
- Estudar os microrganismos probióticos liofilizados em fórmulas farmacêuticas;
- Avaliar o uso de probióticos, em suas diferentes formas, como uma alternativa terapêutica para auxiliar o sistema imunológico dos indivíduos contra a infecção viral pela COVID-19.

### **3 METODOLOGIA**

No presente estudo foi efetuado uma pesquisa qualitativa com a elaboração de uma revisão de literatura, tendo como fontes de fundamentação teórica as bases de dados Google Acadêmico e Scielo. Com a revisão de literatura, pretende-se analisar o conhecimento adquirido acerca dos probióticos e a sua relação com o sistema imunológico, com destaque para sua atuação sobre os efeitos da COVID-19.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 PROBIÓTICOS

Os probióticos são microrganismos vivos que se enquadram no grupo de alimentos funcionais, haja visto que são utilizados para promover benefícios à saúde por meio da colonização do trato gastrointestinal e pela produção de metabólitos. Segundo a definição do *Food and Agriculture Organization* do *United Nations/World Health Organization* “os probióticos são microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro”. Os microrganismos probióticos pertencem a diferentes gêneros e espécies de bactérias e leveduras, sendo que os principais gêneros utilizados são *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus* (FAO/WHO, 2001; SOUZA *et al.*, 2020).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a alegação de propriedade funcional só é permitida quando os alimentos contendo microrganismos vivos possuem a capacidade de auxiliar no equilíbrio da microbiota intestinal. Assim sendo, o alimento pronto para o consumo deve apresentar quantidades superiores a  $10^6$  UFC/g (Unidades Formadoras de Colônias por grama) do microrganismo viável até o final de sua validade indicado no rótulo. Para garantir o efeito contínuo no organismo, a ANVISA recomenda a ingestão de no mínimo  $10^8$  a  $10^9$  UFC por dia de microrganismos probióticos viáveis. Entretanto, a concentração probiótica necessária para conferir benefícios depende dos fatores relacionados à espécie ou cepa utilizada além do efeito desejado sobre o hospedeiro (BRASIL, 1999; BRASIL, 2007; SOUZA *et al.*, 2020).

A utilização e a eficácia dos probióticos dependem da sua capacidade de promover um efeito benéfico no indivíduo sem causar patogenicidade, toxicidade ou efeitos adversos. Além disso, estes microrganismos devem sobreviver o trato gastrointestinal e apresentar um número adequado de células viáveis desde a sua produção e armazenamento até a administração (FONTANA *et al.*, 2013).

Com relação ao mercado brasileiro, têm-se o predomínio de alimentos probióticos derivados de produtos lácteos. No entanto, devido ao número crescente de indivíduos intolerantes à lactose, a indústria de alimentos tem desenvolvido novas fontes de isolamento que incluem os

produtos fermentados (alimentos e bebidas), legumes, verduras e frutas (LARANJEIRA, 2020; SOUZA *et al.*, 2020).

#### 4.2 OS PRINCIPAIS MICRORGANISMOS PROBIÓTICOS

A seleção dos microrganismos probióticos leva em consideração os efeitos da administração das estirpes no hospedeiro, principalmente com relação a modulação do sistema imunológico, formação de metabólitos benéficos e a influência no surgimento de doenças. A escolha das estirpes probióticas está sujeito a critérios como: a viabilidade celular e a capacidade de adesão e fixação no trato gastrointestinal; a tolerância às condições adversas no ambiente intestinal; a competição com microrganismos patogênicos; a avaliação do perfil de segurança associada a produção de enterotoxinas e o risco de desenvolver mecanismos de resistência a antibióticos; e a realização de testes para verificar a eficácia (LARANJEIRA, 2020).

Atualmente, a legislação brasileira permite a utilização dos seguintes probióticos nos alimentos: *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus casei* Shirota; *Lactobacillus casei* variedade *rhamnosus*; *Lactobacillus casei* variedade *defensis*; *Lactobacillus paracasei*; *Lactococcus lactis*; *Bifidobacterium bifidum*; *Bifidobacterium animalis*; *Bifidobacterium longum* e *Enterococcus faecium* (BRASIL, 2017; SOUZA *et al.*, 2020).

Os *Lactobacillus* são bacilos Gram positivos caracterizados pela produção de ácido lático a partir da fermentação de carboidratos que inibem o crescimento de bactérias patogênicas por proporcionar um ambiente ácido. Esse gênero de probiótico é considerado o grupo predominante do trato gastrointestinal. Já os microrganismos do gênero *Bifidobacterium* são Gram positivos que produzem ácidos graxos de cadeia curta como produto da metabolização dos hidratos de carbono lactato e acetato, principalmente. As espécies pertencentes ao gênero *Enterococcus* são aeróbios facultativos Gram positivos que possuem a capacidade de produzir bacteriocinas ou enterocinas, substâncias que conseguem inibir um amplo espectro de patógenos. Nos dias atuais, as leveduras estão sendo cada vez mais utilizados como probióticos por apresentar uma vantagem de não-sensibilidade aos antibióticos e uma boa tolerância às condições desfavoráveis do processamento industrial (LARANJEIRA, 2020; SANDERS *et al.*, 2018).

Apesar dos benefícios e a eficácia garantida pelos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, o desenvolvimento de probióticos pretende aumentar a utilização de gêneros mais adaptados para o ambiente intestinal como *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Ruminococcus*

e algumas espécies da *Lachnospiraceae*. Esses microrganismos são considerados a próxima geração de probióticos ainda que suas características de extrema sensibilidade ao oxigênio dificultam a produção de suplementos viáveis (DELGADO *et al.*, 2020).

O Quadro 1 apresenta os principais microrganismos probióticos utilizados nos alimentos.

Quadro 1 - Principais microrganismos probióticos utilizados nos alimentos.

Gênero	Espécie
<i>Lactobacillus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>L. acidophilus</i></li> <li>- <i>L. casei</i> Shirota</li> <li>- <i>L. rhamnosus</i></li> <li>- <i>L. casei</i> variedade <i>defensis</i></li> <li>- <i>L. paracasei</i></li> <li>- <i>L. helveticus</i></li> <li>- <i>L. gasseri</i></li> <li>- <i>L. reuteri</i></li> <li>- <i>L. johnsonii</i></li> <li>- <i>L. fermentum</i></li> <li>- <i>L. salivarius</i></li> </ul>
<i>Bifidobacterium</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>B. bifidum</i></li> <li>- <i>B. longum</i></li> <li>- <i>B. infantis</i></li> <li>- <i>B. adolescentis</i></li> <li>- <i>B. animalis</i> (subespécie <i>B. lactis</i>)</li> </ul>
<i>Lactococcus</i>	- <i>Lactococcus lactis</i>
Outros microrganismos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Enterococcus faecium</i></li> <li>- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>)</li> <li>- <i>Streptococcus thermophilus</i></li> <li>- <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917</li> </ul>
Nova Geração	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Akkermansia muciniphila</i></li> <li>- <i>Propionibacterium freudenreichii</i></li> <li>- <i>Faecalibacterium prausnitzii</i></li> <li>- <i>Bacteroides xylanisolvens</i></li> </ul>

Fonte: Modificado a partir de Laranjeira (2020) e Markowiak e Śliżewska

(2017).

As bactérias do gênero *Lactobacillus* pertencem a um grupo filogeneticamente diverso que podem ser subdivididos de acordo com suas características fermentativas em, obrigatoriamente homofermentativos, facultativamente heterofermentativos e obrigatoriamente heterofermentativos. São exemplos de bactérias obrigatoriamente homofermentativos os *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus salivarius* e *Lactobacillus delbrueckii*. Os facultativamente heterofermentativos incluem as espécies do grupo *Lactobacillus casei*, principalmente. Já o grupo de obrigatoriamente heterofermentativos apresentam as espécies *Lactobacillus fermentum* e *Lactobacillus reuteri*. Os *Lactobacillus casei* são utilizados em especial na produção de bebidas probióticas, devido a sua capacidade de produzir ácido láctico em grandes quantidades a partir de glicose. Esta espécie de lactobacilo é normalmente isolada a partir de produtos lácteos ou pelo lúmen do intestino humano (BURITI e SAAD, 2007).

Com relação ao gênero *Bifidobacterium*, as espécies *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* e *Bifidobacterium longum* são predominantes na microbiota intestinal de crianças amamentadas, mas, com o tempo, a sua abundância diminui. Alguns membros da espécie *Bifidobacterium bifidum* exercem uma função importante na evolução da maturação do sistema imunológico do hospedeiro, já que não está completamente desenvolvido no nascimento (TURRONI *et al.*, 2014).

Segundo Song *et al.* (2017), a espécie *Lactococcus lactis* é muito utilizada na fermentação de produtos lácteos e algumas cepas são capazes de produzir bacteriocinas que auxiliam na preservação dos alimentos, tendo um papel fundamental na indústria alimentícia. Além disso, o *Lactococcus lactis* apresenta uma importância biotecnológica com seu papel na distribuição substâncias terapêuticas no trato gastrointestinal.

As leveduras não patogênicas da espécie *Saccharomyces boulardii* apresentam uma vantagem sobre as bactérias na elaboração de probióticos, devido a sua capacidade de promover efeitos benéficos mesmo com a ingestão concomitante de antimicrobianos. Além do mais, os principais mecanismos de ação propostos para essa levedura são a imunomodulação e a inibição da ação de toxinas. Os probióticos fabricados a partir de linhagens de *Saccharomyces boulardii* geralmente são utilizados para o tratamento de sintomas de diarreia associadas as desordens do trato gastrointestinal (COPPOLA e GIL-TURNES, 2004; PAIS *et al.*, 2020).

#### 4.2.1 Probióticos e os alimentos

No mercado brasileiro, verifica-se o crescimento no consumo de produtos lácteos fermentados e funcionais contendo probióticos, como leites fermentados aromatizados ou não e iogurtes. Os produtos lácteos apresentam características sensoriais e tecnológicas adequadas, além de possuírem um meio rico com relação ao valor nutricional e apresentam substratos essenciais, sendo considerados os melhores veículos de bactérias probióticas (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Atualmente, com o crescente número de indivíduos intolerantes à lactose, adeptos ao veganismo ou pessoas que simplesmente não ingerem produtos lácteos por questões de cultura, a indústria alimentícia vem desenvolvendo produtos com propriedades probióticas em matrizes não lácteas para agradar todos os tipos de consumidores. Nesse contexto, o extrato solúvel de soja, popularmente conhecido com leite de soja, está sendo utilizado como um substituto ideal para a produção de produtos probióticos. A fermentação do extrato de soja com os microrganismos probióticos traz diversos benefícios como, a redução de açúcares causadores de flatulência, a melhora na conservação do produto e na saúde do consumidor. Outro produto não lácteo utilizado como produto probiótico é o kimchi, um alimento de origem coreana oriundo da fermentação vegetal. Nesse caso a fermentação ocorre através da ação das bactérias lácticas, utilizando sal e repolho como matéria-prima. Além disso, pesquisadores conseguiram produzir uma cerveja sem álcool fermentada pela levedura *Saccharomyces cerevisiae* var. *bouardii*, representando um novo meio de fornecer os benefícios probióticos aos indivíduos (KOMATSU, BURITI e SAAD, 2008; KWON e KIM, 2003; SENKARCINOVA *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2020).

No Quadro 2 é possível observar os principais produtos alimentícios contendo microrganismos probióticos comercializados no Brasil.

Quadro 2 - Produtos alimentícios contendo probióticos comercializados no Brasil.

(continua)

Produto	Produtor	Probióticos	Funções
Yakult	Yakult	<i>L. casei</i> cepa Shirota	Normalizar o equilíbrio da microbiota intestinal humana.
Chamyto	Nestlé	<i>L. johnsonii</i> + <i>L. helveticus</i>	Equilibrar a microbiota intestinal.
Leite fermentado Parmalat	Parmalat	<i>L. casei</i> + <i>B. lactis</i> + <i>L. acidophilus</i>	Normalizar o equilíbrio da microbiota intestinal humana.

Vigor Club - Poke-mons	Vigor	<i>L. casei</i> + <i>L. acidophilus</i>	Normalizar o equilíbrio da microbiota intestinal humana.
Batavito	Batavo	<i>L. casei</i>	Normalizar o equilíbrio da microbiota intestinal humana.
LC1 Active	Nestlé	<i>S. thermophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>L. acidophilus</i> NCC 208	Prevenir a instalação de bactérias nocivas na parede intestinal e estimular as células do sistema imunológico, aumentando os anticorpos.

Quadro 2 - Produtos alimentícios contendo probióticos comercializados no Brasil.

(conclusão)

Produto	Produtor	Probióticos	Funções
Iogurte Biofibras	Batavo	<i>B. lactis</i> + <i>L. acidophilus</i>	Normalizar o equilíbrio da microbiota intestinal humana.
Dietalact	Parmalat	<i>B. lactis</i> + <i>L. acidophilus</i>	Normalizar o equilíbrio da microbiota intestinal humana.
Activia	Danone/Dan non	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Normalizar o equilíbrio da microbiota intestinal humana.

Fonte: Modificado a partir de Oliveira *et al.* (2002).

No leite fermentado ou cultivado, a fermentação é realizada com um ou vários cultivos de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* e outras bactérias ácido lácticas. Além disso, o leite acidófilo ou acidofilado é um produto derivado do leite fermentado que apresenta uma fermentação exclusiva com cultivos de *Lactobacillus acidophilus*. A produção do leite fermentado probiótico ainda é considerado um desafio, haja visto que o leite é conhecido como um meio que dificulta a multiplicação dos microrganismos devido, principalmente, a ausência de atividade proteolítica. Para tanto, a manutenção da viabilidade e a redução do tempo de fermentação das bactérias probióticas pode ser garantida por meio da incorporação de micronutrientes como aminoácidos e de outros fatores de crescimento no produto (BRASIL, 2007; KOMATSU, BURITI e SAAD, 2008).

O iogurte é um alimento obtido a partir da fermentação do leite ou creme por culturas ativas de bactérias lácticas que transformam a lactose em ácido láctico. Segundo a Instrução Normativa Nº 46/2007, o iogurte é definido como um produto cuja fermentação ocorre por meio de cultivos protosimbóticos de *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, sendo que outras bactérias ácido lácticas também podem ser utilizadas. Alguns iogurtes reformulados podem apresentar culturas de *Lactobacillus acidophilus* e de *Bifidobacterium* spp., compreendendo produtos denominados de bio-iogurtes (BRASIL, 2007; KOMATSU, BURITI e SAAD, 2008).

Outros produtos lácteos com propriedades probióticas são o Kumys, que provém da fermentação do leite a partir de culturas de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *Kluyveromyces marxianus*, e a coalhada ou cuajada, cuja fermentação ocorre através de cultivos individuais ou mistos de microrganismos mesófilas produtoras de ácido láctico (BRASIL, 2007).

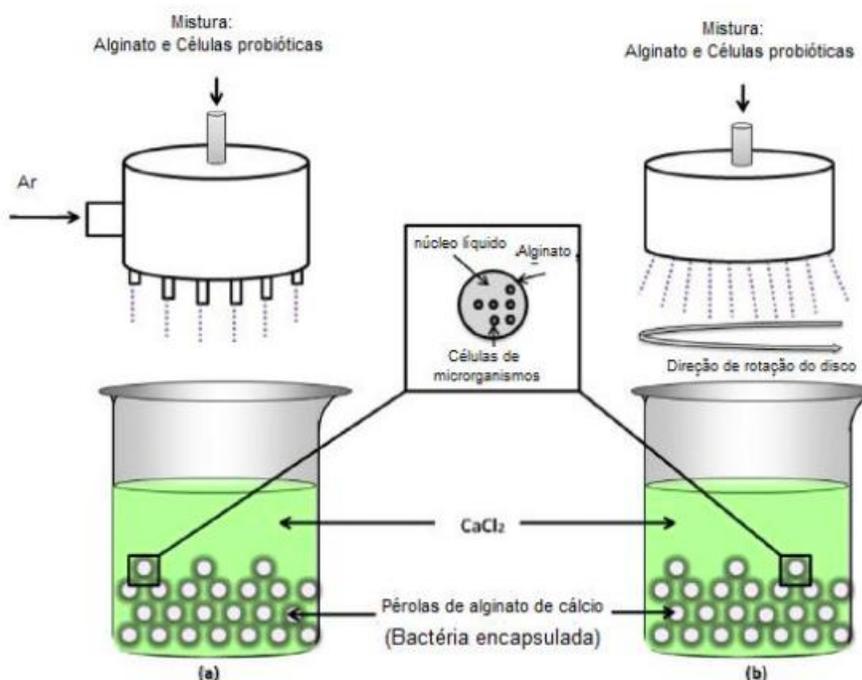
O produto lácteo obtido a partir da fermentação do leite pelas bactérias e leveduras que compõem uma unidade simbiótica revestida por um polissacarídeo é conhecido como kefir. Este produto se enquadra no grupo dos alimentos probióticos por apresentar em sua composição microrganismos que realizam alterações benéficas no organismo do consumidor. Os grãos de kefir são compostas por uma matriz de polissacarídeos, leveduras fermentadoras ou não fermentadoras de lactose e uma complexa simbiose microbiana com a predominância dos microrganismos do gênero *Lactococcus*, *Leuconostoc* e *Lactobacillus*. Além disso, algumas leveduras do gênero *Candida*, *Dipodascaceae*, *Saccharomyces* e *Aspergillus* podem estar presentes na composição das colônias de kefir. É importante ressaltar que a composição dos microrganismos probióticos do kefir apresentam variações tanto em quantidade quanto em variedade dependendo da região de fabricação (BRASIL, 2007; DIAS *et al.*, 2020).

#### **4.2.2 Probióticos encapsulados**

O processo de encapsulação é uma técnica promissora que possibilita a utilização de probióticos em alimentos termicamente processados. Essa tecnologia consiste no revestimento dos microrganismos probióticos em uma matriz de encapsulamento a fim de evitar a perda celular durante a passagem no trato gastrointestinal, proteger os componentes das condições adversas e liberar os microrganismos em quantidades específicas e controladas (SOUZA *et al.*, 2020).

Segundo Cavalheiro *et al.* (2015), as técnicas mais utilizadas para encapsular probióticos são: a extrusão, a atomização (*spray-drying*) e a emulsificação. A extrusão ocorre por meio da incorporação do material a ser encapsulado em uma matriz encapsulante. As cápsulas são produzidas por meio do gotejamento da suspensão celular em uma solução de endurecimento ou banho de fixação. O processo de extrusão está representado na Figura 1.

Figura 1 - Representação esquemática da extrusão.



Fonte: Burgain *et al.* (2011).

Na Figura 1, observa-se que o veículo utilizado para a técnica de extrusão é o polissacarídeo alginato de cálcio, que é capaz de formar um gel quando entra em contato com o cálcio e outros íons. Com isso, o procedimento origina partículas de alginato contendo os microrganismos probióticos que são estáveis sob condições de pH ácido (BURGAIN *et al.*, 2011; KRASAEKOOPT, BHANDARI e DEETH, 2003).

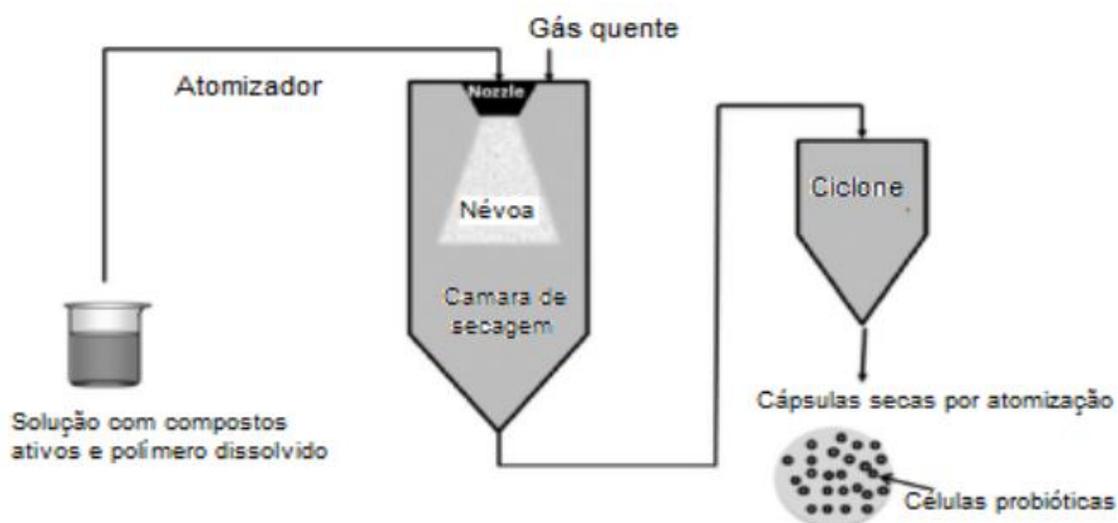
A encapsulação por *spray-drying*, também conhecida como atomização, é a técnica mais utilizada pela indústria de alimentos por ser relativamente barata. Essa técnica consiste na emulsificação dos microrganismos probióticos em uma solução aquosa do material encapsulante que, posteriormente, será bombeada para uma câmara de alta temperatura através de um atomizador. As partículas lançadas para o meio gasoso se transformam em esferas contendo duas fases, uma fase oleosa no interior de uma fase aquosa. A água contida na fase aquosa é

Figura 2 - Representação esquemática do processo de atomização.

s de

probióticos (AZEREDO, 2005; CAVALHEIRO *et al.*, 2015).

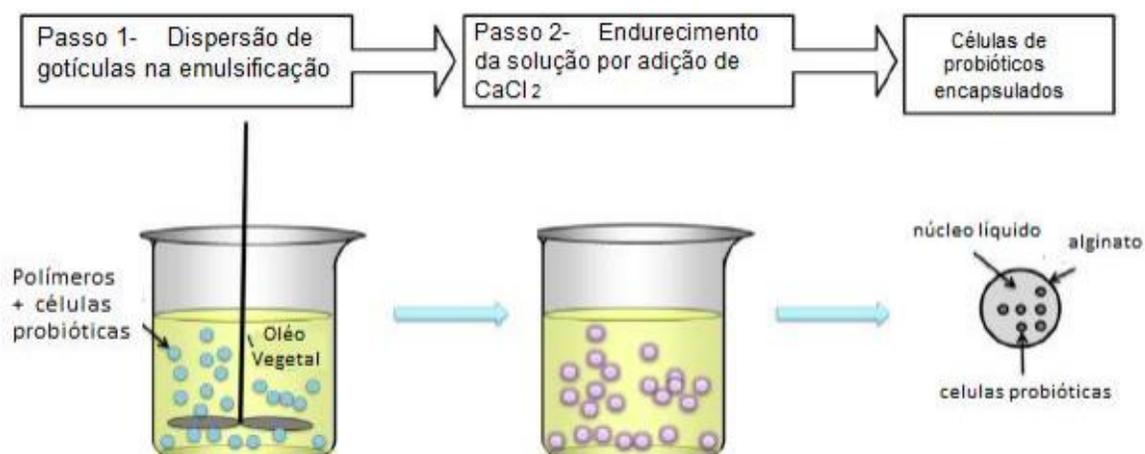
O esquema de encapsulação por atomização está representado na Figura 2.



Fonte: Burgain *et al.* (2011).

A emulsificação, também denominada de coacervação, produz as cápsulas através da separação de fases da emulsão de uma solução contendo os microrganismos probióticos e o material encapsulante com um óleo, como está representado na Figura 3 (CAVALHEIRO *et al.*, 2015).

Figura 3 - Representação esquemática da emulsificação.

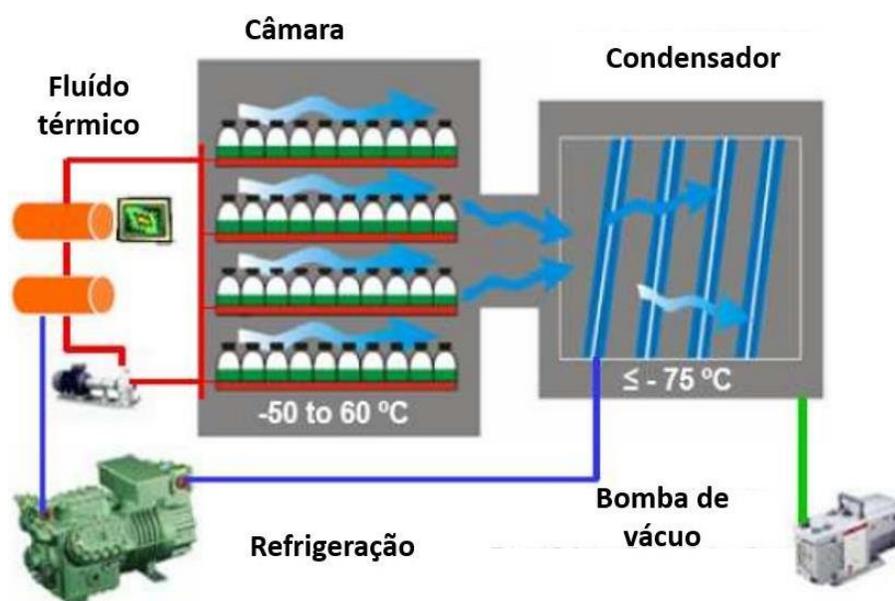


Fonte: Burgain *et al.* (2011).

De acordo com a Figura 3, a emulsificação envolve três passos principais. A primeira é a formação de três fases, uma líquida, outra dos microrganismos probióticos e a última do material encapsulante. Em seguida, ocorre a formação do núcleo, por meio da deposição dos microrganismos. Por fim, a última etapa consiste na solidificação do encapsulante (AZEREDO, 2005).

Além das metodologias citadas, uma técnica muito utilizada para a produção de probióticos farmacêuticos é a liofilização. Esse processo ocorre por meio da desidratação por sublimação dos microrganismos congelados com o auxílio de temperaturas baixas e o vácuo. A liofilização é considerada uma das técnicas mais eficientes na preservação e manutenção da viabilidade dos microrganismos probióticos (ROCHA, 2015). A Figura 4 é um esquema que demonstra a técnica de liofilização.

Figura 4 - Representação esquemática da liofilização.



Fonte: Adaptado de Nireesha *et al.* (2013).

Para a produção de probióticos a escolha da técnica mais adequada de encapsulamento depende de diversos fatores, como: o tamanho requerido das cápsulas; as propriedades físico-químicas do núcleo e da parede; a finalidade do produto; os mecanismos desejados de liberação; a escala de fabricação; e o custo (AZEREDO, 2005).

### 4.2.3 Probióticos farmacêuticos

Além dos alimentos com propriedades probióticas, as formas farmacêuticas como cápsulas, sachês e comprimidos contendo os microrganismos liofilizados podem ser utilizadas. O desenvolvimento de formas farmacêuticas deve levar em consideração as características de fabricação para assegurar a resistência às condições adversas, garantir a viabilidade e eficácia e possibilitar a replicabilidade (OLIVEIRA *et al.*, 2002; ROCHA, 2015).

A produção dos probióticos inicia-se com a seleção das estirpes e excipientes adequados e, posteriormente, a análise de segurança e eficácia dos produtos finais é realizada por meio de experimentos laboratoriais *in vitro* e *in vivo*. Para a fabricação dos probióticos farmacêuticos, é necessário que a cultura passe por um processo de secagem sem o comprometimento de sua viabilidade. Dentro os métodos de secagem, a liofilização é a mais utilizada e consiste na desidratação por sublimação de um produto congelado a temperaturas baixas e sob vácuo (AZEREDO, 2005; ROCHA, 2015).

O Quadro 3 apresenta alguns exemplos de formas farmacêuticas contendo microrganismos probióticos.

Quadro 3 - Principais formas farmacêuticas contendo probióticos.

<b>Categoria</b>	<b>Produto</b>	<b>Produtor</b>	<b>Composição</b>
Sachês	UL-250®	Biocodex	<i>Saccharomyces boulardii</i>
	Antibiophilus®	Azevedos	<i>Lactobacillus casei</i> var. <i>rhamnosus</i>
	Simbioflora®	Farmoquímica	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Lactobacillus paracasei</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i>
	Leiba®	União Química Farmacêutica Nacional	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Cápsulas	Infloran®	Laboratório Farmaceutico SIT	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i>
	Lacteol®	Laboratório Adare Pharmaceuticals SAS	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	Antibiophilus®	Azevedos	<i>Lactobacillus casei</i>
Comprimidos	Floratil®	Merck	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Óvulos	Vagiflor®	Sanavita	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	Tropivag®	Lukoll	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35

Fonte: Modificado a partir de Oliveira *et al.* (2002) e Rocha (2015).

Os sachês ou pós são preparações contendo partículas sólidas secas de várias substâncias ativas. Normalmente os sachês formam suspensões orais quando são adicionados em líquidos, facilitando a sua administração principalmente em crianças e indivíduos com necessidades especiais (ROCHA, 2015).

Atualmente, as cápsulas duras são as formas farmacêuticas mais utilizadas para a administração de probióticos devido ao baixo custo, facilidade de produção e possibilidade de escolher vários tipos ativos e excipientes. As cápsulas consistem em substâncias ativas e microrganismos probióticos liofilizados revestidos por um invólucro duro ou mole e destinados a ingestão por via oral (ROCHA, 2015).

Com relação aos comprimidos, as preparações sólidas são constituídas por excipientes e probióticos liofilizados obtidos através da compressão. Os comprimidos podem ser deglutidos, mastigados ou dissolvidos em água para liberar os princípios ativos e facilitar a administração (ROCHA, 2015).

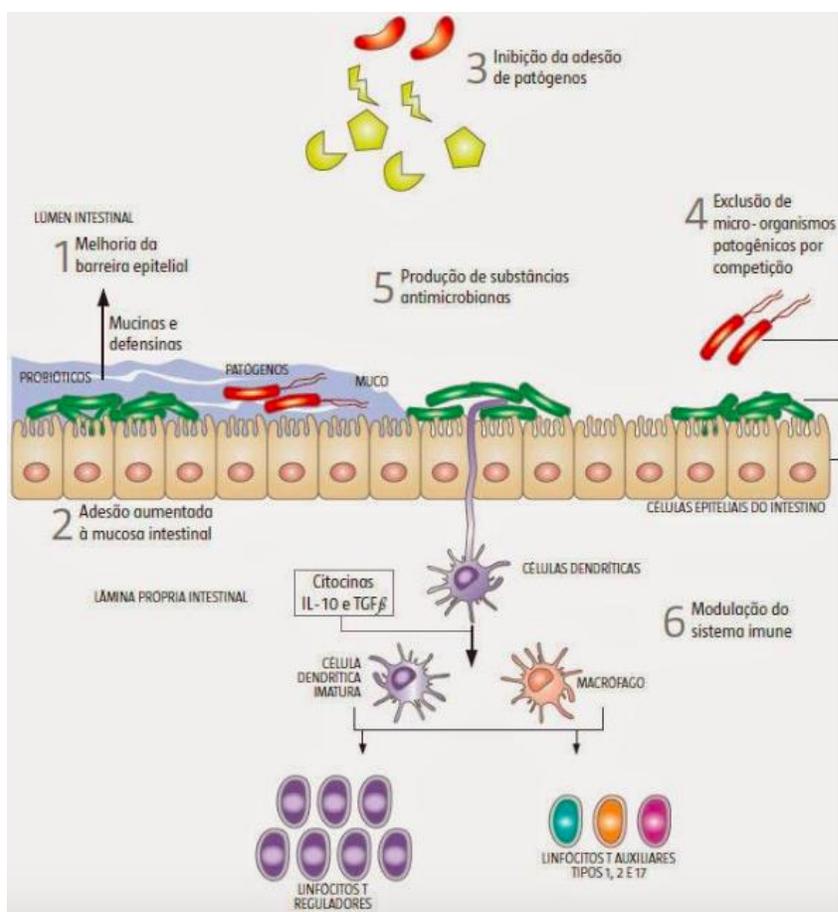
Os óvulos são preparações sólidas com uma dose única, geralmente ovais, com morfologia e consistência adaptados para a administração por via vaginal. O conteúdo probiótico com substâncias ativas se apresenta dissolvido ou disperso em uma base adequada que, por sua vez, deve ter a capacidade de fundir à temperatura corporal ou de solubilizar em água (AMARAL *et al.*, 2014).

Além das formas farmacêuticas descritas, existem outros veículos probióticos, tais como: as pastilhas elásticas, que tem como função principal diminuir a concentração de bactérias salivares; os géis, geralmente utilizados no tratamento de infecções vaginais; e os colírios, que em sua grande maioria contém *Lactobacillus acidophilus* e são empregados no controle de sintomas de queratoconjuntivite (AMARAL *et al.*, 2014).

#### 4.3 BENEFÍCIOS E UTILIZAÇÕES DOS PROBIÓTICOS

Os microrganismos probióticos exercem os seus benefícios por meio dos seguintes mecanismos de ação: reforço da barreira epitelial intestinal; convivência com a microbiota normal do intestino; modulação do sistema imunológico; e interação com outros órgãos do organismo por meio do sistema imunitário e da formação de neurotransmissores (LARANJEIRA, 2020).

A Figura 5 - Mecanismos de ação dos probióticos e seus efeitos. no organismo.



Fonte: Almeida *et al.* (2009).

De acordo com a Figura 5, os principais mecanismos de ação dos probióticos incluem o aprimoramento da barreira epitelial, o aumento da adesão à mucosa intestinal e uma inibição concomitante da adesão de patógenos, a eliminação de microrganismos patogênicos por competição, a produção de substâncias antimicrobianas e a modulação do sistema imunológico. Esse último mecanismo de efeito imunomodulador ocorre por meio da interação dos microrganismos probióticos com as células do epitélio e as células dendríticas. Após a ativação por microrganismos probióticos, as células dendríticas conseguem iniciar uma resposta

apropriada, com a diferenciação dos linfócitos para T reguladores (Treg) que, por sua vez, tem um efeito inibitório nas respostas inflamatórias dos linfócitos Th1, Th2 e Th17 (BERMUDEZ-BRITO *et al.*, 2012).

Alguns estudos clínicos afirmam que existe uma comunicação entre a composição da microbiota intestinal, seja ela composta por microrganismos probióticos ou patogênicos, com a modulação das atividades psico-neuro-imunológicas do indivíduo, em relação aos distúrbios mentais como a ansiedade, depressão e memória (LEE, 2014).

Com relação a modulação da resposta imunológica, algumas espécies de probióticos tem a capacidade de aumentar a fagocitose ou a atividade das células *Natural Killer* (NK), além de induzir a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos que, por sua vez, aumenta a tolerância a antígenos patogênicos através da regulação da secreção de anticorpos. Além disso, algumas cepas também demonstraram a capacidade de aumentar a quantidade de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\beta$  que auxilia no retardamento da evolução do cancro do cólon e na colite. A manutenção da homeostase do intestino e a tolerância à microbiota residente está associada à resposta imunológica mediada pelos linfócitos T reguladoras. Os microrganismos probióticos que induzem o recrutamento de células T reguladoras para a mucosa intestinal conseguem diminuir o grau de inflamação, sendo importante para os indivíduos com doenças inflamatórias (LARANJEIRA, 2020).

No trato intestinal, os probióticos podem reforçar a barreira epitelial induzindo a produção de citocinas como IL-22 e IL-8 para aumentar a secreção de muco pelas células caliciformes e inibindo a adesão de bactérias patogênicas. Ademais, algumas estirpes possuem mecanismos para combater a ação de toxinas que interferem com a permeabilidade da barreira epitelial (BRON *et al.*, 2017).

Algunas espécies probióticas são capazes de produzir moléculas que estimulam a formação de neurotransmissores como a serotonina, ocitocina, triptamina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico (GABA), dopamina e acetilcolina. Além disso, algumas espécies de *Lactobacillus* conseguem regular as respostas do sistema imunológico e nervoso por meio da conversão do nitrato em óxido nítrico e aumentam a ação da enzima indol-amina-2,3-dioxigenase, auxiliando na produção de substâncias neuroativas (BERMÚDEZ-HUMARÁN *et al.*, 2019; LARANJEIRA, 2020).

Outros trabalhos e estudos indicam que o consumo de produtos contendo probióticos podem promover os seguintes benefícios: impedir a ocorrência de diarreia infecciosa; atuar no tratamento de desordens gastrointestinais ou distúrbios da microbiota intestinal; apresentar eficácia no tratamento da diarreia aguda, diarreia persistente, prevenção de diarreia associada a antibióticos e tratamento do Síndrome do Intestino Irritável; proteger o indivíduo contra atividades carcinogênicas no cólon; prevenir infecções urinárias e no sistema reprodutivo; prevenir doenças dermatológicas, como dermatite atópica; auxiliar no tratamento de manifestações alérgicas e intolerâncias; prevenir infecções no trato respiratório; e proteger o sistema contra infecções na região oral (SANTOS, 2019).

O Quadro 4 mostra os benefícios atribuídos ao consumo de probióticos relacionados aos sítios de ação destes microrganismos.

<b>Sítio de ação</b>	<b>Benefícios</b>
Intestino	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previnem a diarreia infecciosa, diarreia aguda, persistente e associada a antibióticos;</li> <li>- Previnem desordens gastrointestinais;</li> <li>- Auxiliam no tratamento da Síndrome do Intestino Irritável e da intolerância à lactose;</li> <li>- Protegem o organismo da atividade carcinogênica no cólon.</li> </ul>
Efeito sistêmico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previnem manifestações alérgicas;</li> <li>- Tem ação bactericida dos subprodutos advindos de bactérias probióticas.</li> </ul>
Pele	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previnem doenças dermatológicas em geral.</li> </ul>
Trato urogenital	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previnem infecções urinárias;</li> <li>- Previnem infecções no trato reprodutivo.</li> </ul>
Trato respiratório	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previnem infecções respiratórias.</li> </ul>
Boca	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previnem cáries;</li> <li>- Auxiliam no tratamento da candidíase oral e halitose;</li> <li>- Auxiliam na promoção da saúde periodontal.</li> </ul>

Quadro 4 - Benefícios dos probióticos e seus respectivos sítios de ação.

Fonte: Modificado a partir de Santos (2019).

#### 4.4 PROBIÓTICOS E A IMUNIDADE CONTRA A COVID-19

#### 4.4.1 Etiologia da COVID-19

Os vírus pertencentes a família coronavírus tem a capacidade de causar infecções respiratórias e geralmente provocam resfriados leves. O SARS-CoV-2, também denominado de novo coronavírus 2019, é um vírus de RNA de fita simples com polaridade positiva e com uma elevada capacidade de mutação. A análise completa do genoma viral revelou que esse vírus compartilha 88% da identidade de sequência com dois tipos de coronavírus do tipo Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), derivados de morcegos. O vírus apresenta quatro proteínas estruturais principais, uma das quais é a proteína *spike* (S). Essa proteína tem a capacidade de interagir com o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) que medeia a fusão entre o envelope contendo o material genético viral e as membranas celulares do hospedeiro, facilitando a entrada na célula hospedeira (CHEN, LIU e GUO, 2020; HUANG *et al.*, 2020; RIOS *et al.*, 2020).

Com base nos dados coletados, o SARS-CoV-2 inicialmente infectou morcegos e outros animais selvagens vendidos nos mercados de Huanan-China e, com a ingestão dos produtos, a infecção foi transmitida para os seres humanos e a sua disseminação ocorreu por meio da transmissão de gotículas de saliva, contato e fômites (CHEN *et al.*, 2020; RIOS *et al.*, 2020).

A diversidade de protocolos clínicos utilizados para o tratamento de indivíduos infectados com o SARS-CoV-2 está relacionado com a falta de um tratamento padrão para a doença e suas complicações. Com isso, houve uma prescrição massiva de antibióticos e antifúngicos como profilaxia auxiliar no tratamento da COVID-19 frente a possibilidade de coinfeções bacterianas. Esse tipo de tratamento pode resultar em complicações ainda mais graves, haja visto que esses medicamentos podem promover uma pressão evolutiva sobre os microrganismos, favorecendo o desenvolvimento de resistência microbiana. Além da resistência bacteriana, o uso indiscriminado de antibióticos pode causar a disbiose, ou seja, um desequilíbrio na microbiota intestinal que pode influenciar no desfecho clínico do paciente (ABREU *et al.*, 2022; LANSBURY *et al.*, 2020).

#### 4.4.2 COVID-19 e os probióticos

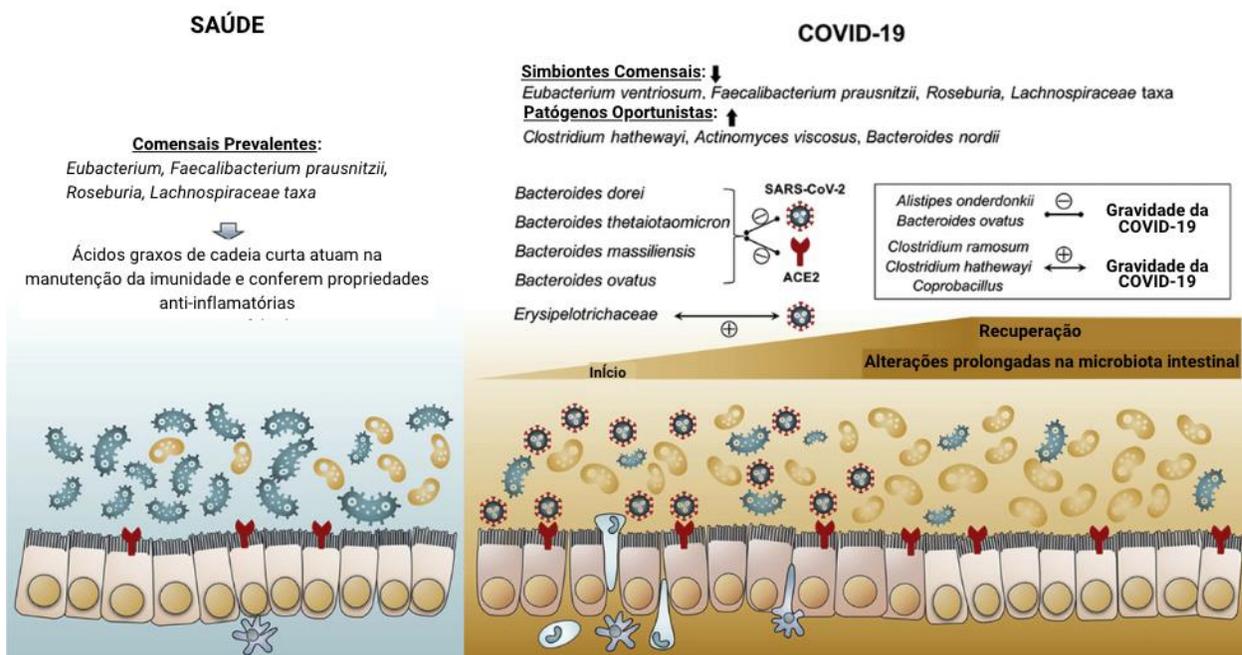
A ingestão regular de microrganismos probióticos possui um papel fundamental no equilíbrio do sistema imunológico do hospedeiro contra patógenos, como bactérias oportunistas, fungos e vírus. Atualmente, o mundo ainda se encontra em uma pandemia de COVID-19, uma doença causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). Apesar da escassez de estudos científicos que justifiquem o uso de probióticos na prevenção e no tratamento específico da COVID-19, alguns estudos conseguiram mostrar o efeito imunoestimulante dos microrganismos probióticos, entretanto ainda não é possível compreender os mecanismos pelos quais isso ocorre (MAGALHÃES-GUEDES, 2020).

As alterações identificadas na microbiota intestinal são correlacionadas com doenças do trato respiratório caracterizando o chamado eixo intestino-pulmão. Dessa forma, a pandemia está associada com a disbiose intestinal e a inflamação pulmonar, haja visto que o SARS-CoV-2 promove uma supressão dos microrganismos benéficos, levando ao crescimento de patógenos oportunistas capazes de lesionar o trato respiratório e gastrointestinal, simultaneamente. Além disso, algumas pesquisas sugerem a existência de uma conexão entre o equilíbrio intestinal e o funcionamento neurológico, denominado eixo intestino-cérebro. Esse eixo é regulado por funções neurais, hormônios e o equilíbrio da microbiota intestinal, sendo que, qualquer desregulação pode acarretar no desenvolvimento de diversas consequências patológicas (BERCIK, COLLINS e VERDU, 2012; MAGALHÃES-GUEDES, 2020).

Uma pesquisa de Zuo *et al.* (2020) analisou o perfil microbiológico de amostras fecais de 15 pacientes hospitalizados com COVID-19 em Hong Kong. Os resultados foram comparados com os dados de outros 6 pacientes com pneumonia e 15 indivíduos saudáveis (controles). Os autores verificaram que os pacientes com COVID-19 apresentaram alterações consideráveis na microbiota, haja visto que houve um aumento de patógenos oportunistas e uma diminuição de comensais benéficos durante todo o período de internação e até após a eliminação do vírus. Além disso, a pesquisa também comprovou que o uso de antibióticos empíricos auxiliou na perda de simbiontes e na piora da disbiose intestinal de pacientes com COVID-19.

A Figura 6 apresenta todas as alterações encontradas na microbiota intestinal.

Figura 6 - Esquema sobre as alterações da microbiota intestinal.



Fonte: Adaptado de Zuo *et al.* (2020).

De acordo com a Figura 6, nos indivíduos saudáveis houve uma prevalência de *Eubacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* e *Lachnospiraceae* na microbiota intestinal. No entanto, nos pacientes com COVID-19 houve um aumento de *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* e *Bacteroides nordii*, sendo que nos casos mais severos da doença, verificou-se o aumento de *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* e *Clostridium hathewayi*. A maioria desses microrganismos são bactérias associadas à bacteremia, indicando susceptibilidade ao agravamento da doença devido à potencial infecção secundária (ZUO *et al.*, 2020).

Segundo um estudo de Olaimat *et al.* (2020), foi evidenciado o impacto positivo direto e indireto que os probióticos apresentam sobre as enzimas da ECA2, pois, durante a fermentação dos alimentos, os microrganismos produzem peptídeos bioativos que são capazes de inibir e bloquear os sítios ativos dos receptores da enzima. Com isso, sugere-se que os probióticos podem ser utilizados como um obstáculo para a entrada do SARS-CoV-2 nas células do TGI. Além disso, os autores relataram que os probióticos do tipo *Lactobacillus casei* conseguem interagir com receptores *Toll-like* (TLR), presentes na superfície de células de defesa do hospedeiro, responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias essenciais para a ativação de respostas imunológicas imunes inatas. Esse probiótico realiza esse mecanismo por estimular a produção de citocinas capazes de melhorar a produtividade das células epiteliais, prevenir a apoptose, estimular a proliferação e favorecer a integridade celular.

O Quadro 5 apresenta as principais cepas probióticas e os respectivos ações imunomoduladoras.

Quadro 5 - Cepas probióticas e a sua ação sobre mecanismos imunológicos.

(continua)

Cepas	Objetivo	Atuação
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Modulação imunológica.	Induz a produção de IFN-alfa, responsável pela codificação de citocinas inflamatórias, controle da replicação celular, modificação da resposta imune, possui efeito antiviral e antiproliferativo.
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	Modulação imunológica.	Induz a produção de IFN-alfa, responsável pela codificação de citocinas inflamatórias, controle da replicação celular, modificação da resposta imune, possui efeito antiviral e antiproliferativo.
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Modulação imunológica.	Induz a produção de IFN-alfa, responsável pela codificação de citocinas inflamatórias, controle da replicação celular, modificação da resposta imune, possui efeito antiviral e antiproliferativo.
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Modulação imunológica.	Induz a produção de IFN-alfa, responsável pela codificação de citocinas inflamatórias, controle da replicação celular, modificação da resposta imune, possui efeito antiviral e antiproliferativo.
<i>Lactobacillus paracasei</i> DG	Modulação imunológica.	Aumenta o TNF-alfa, IL-6 e IL-8 da linhagem de células de monócitos.
<i>Lactobacillus casei</i>	Resposta imune inata.	Aumenta a produção de citocinas que melhoram a produtividade das células epiteliais e previnem a sua apoptose, o que aumenta a sua

		sobrevivência e proliferação, favorecendo a integridade celular.
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Modulação imunológica.	Induz o aumento da expressão das citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-5 e IL-10. Diminuem a secreção de IL-1 $\beta$ pró-inflamatória e IFN-gama, favorecendo o combate a infecções virais. Aumentam a secreção de TNF-alfa.
<i>Streptococcus thermophilus</i> 285	Defesa contra patógenos invasores.	Possuem um efeito anti-inflamatório. Estimulam a expressão de citocinas envolvidas na defesa contra bactérias, micróbios e vírus. O IFN-gama é uma das citocinas secretadas por células Th1 na resposta antiviral.

Quadro 5 - Cepas probióticas e a sua ação sobre mecanismos imunológicos.

(conclusão)

Cepas	Objetivo	Atuação
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Modulação imunológica e intestinal.	Diminui a inflamação intestinal induzindo a regulação imunológica ou aumentando a função de barreira intestinal.
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Modulação imunológica e intestinal.	Diminui a inflamação intestinal induzindo a regulação imunológica ou aumentando a função de barreira intestinal.

Fonte: Modificado a partir de Balzaretto *et al.* (2017); Bastard *et al.* (2020); Betsou *et al.* (2019); Dargahi, Johnson e Apostolopoulos (2020); Dargahi, Matsuoka e Apostolopoulos (2020); Olaimat *et al.* (2020); Viegas, Almeida e Melo (2022); Zendeboodi *et al.* (2020).

Como se pode observar no Quadro 5, as cepas probióticas pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* apresentam atividades imunoestimulantes e antivirais gerais. Além disso, também é possível verificar que as cepas probióticas são capazes de facilitar a mitigação da “tempestade de citocinas”, provocadas pela infecção do SARS-CoV-2, equilibrando as respostas imunológicas celulares e humorais (SINGH e RAO, 2021).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Estudos e pesquisas com foco na discussão acerca do papel das bactérias no contexto COVID-19 é um tema atual que garante a compreensão sobre a resistência microbiana, a imunomodulação e o eixo microbiota e doenças respiratórias. É evidente que os probióticos tem a capacidade de reduzir a incidência e a severidade de doenças, sendo uma alternativa terapêutica para o tratamento e prevenção da COVID-19. Essa prevenção pode ser garantida por meio da manutenção da microbiota intestinal e pulmonar, haja visto que a disbiose desempenha um papel crucial na suscetibilidade das pessoas as diversas doenças infecciosas.

Com esse estudo foi possível avaliar os microrganismos utilizados nos alimentos e nas formas farmacêuticas e perceber que a administração dos probióticos em suas diferentes formas tem um papel importante na modulação do sistema imunológico, principalmente com relação a inibição da tempestade de citocinas e a redução da resposta imune adaptativa causada pelas infecções virais. Apesar da falta de ensaios randomizados controlados (RCTs), o desenvolvimento de pesquisas e terapias relacionadas ao uso dos probióticos pode auxiliar na diminuição da severidade e da progressão das infecções causadas pelo SARS-CoV-2.

## REFERÊNCIAS

ABREU, J. A. C. de *et al.* Probióticos – uma espada ou um escudo no desfecho da COVID-19? **Research, Society And Development**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. e11011427165, 12 mar. 2022. **Research, Society and Development**. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i4.27165>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27165>. Acesso em: 24 abr. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos: lista de alegações de propriedade funcional aprovadas. Atualizado em agosto, 2007. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno\\_lista\\_alega.htm](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm). Acesso em: 13 maio 2022.

ALMEIDA, L. B. *et al.* Disbiose intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. São Paulo, v. 24, n.1, p. 58-65, dez. 2009. Disponível em: <https://www.portaldenutricao.com/wp-content/uploads/2019/12/artigo-de-revisao-disbiose-intestinal.pdf>. Acesso em: 19 out. 2022.

AMARAL, M. H. *et al.* Development of Probiotic Dosage Forms. In: SILVA, J. P. S. e; FREITAS, A. C. (ed.). **Probiotic Bacteria: Fundamentals, therapy, and technological aspects**. Broken Sound Parkway Nw: Pan Stanford Publishing, 2014. Cap. 6. p. 227-262. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=T9\\_MBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA227&dq=Development+of+probiotic+dosage+forms&ots=\\_YgyGbDLnB&sig=rqIXMkkiMsn94V0PPOXIVEUN0uc#v=onepage&q=Development%20of%20probiotic%20dosage%20forms&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=T9_MBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA227&dq=Development+of+probiotic+dosage+forms&ots=_YgyGbDLnB&sig=rqIXMkkiMsn94V0PPOXIVEUN0uc#v=onepage&q=Development%20of%20probiotic%20dosage%20forms&f=false). Acesso em: 11 out. 2022.

AZEREDO, H. M. C. de. Encapsulação: aplicação à tecnologia de alimentos. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 16, n. 1, p. 89-97, jan. 2005. Disponível em: [https://web.archive.org/web/20140316141102id\\_/http://serv-bib.fcfar.unesp.br:80/seer/index.php/alimentos/article/viewFile/106/119](https://web.archive.org/web/20140316141102id_/http://serv-bib.fcfar.unesp.br:80/seer/index.php/alimentos/article/viewFile/106/119). Acesso em: 10 out. 2022.

BALZARETTI, S. *et al.* A Novel Rhamnose-Rich Hetero-exopolysaccharide Isolated from *Lactobacillus paracasei* DG Activates THP-1 Human Monocytic Cells. **Applied And Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 83, n. 3, p. e02702-16, fev. 2017. American Society for

Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aem.02702-16>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AEM.02702-16>. Acesso em: 14 out. 2022.

BARROS, D. de M. *et al.* A importância do consumo de probióticos e prebióticos para a saúde: uma revisão. **Brazilian Applied Science Review**, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 54-63, 10 jan. 2022. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BASR/article/view/42905/pdf>. Acesso em: 24 abr. 2022.

BASTARD, P. *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. **Science**, [s.l.], v. 370, n. 6515, p. eabd4585, 23 out. 2020. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd4585>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abd4585>. Acesso em: 14 out. 2022.

BERCIK, P.; COLLINS, S. M.; VERDU, E. F. Microbes and the gut-brain axis. **Neurogastroenterology & Motility**, [s.l.], v. 24, n. 5, p. 405-413, 8 mar. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>. Acesso em: 12 out. 2022.

BERMUDEZ-BRITO, M. *et al.* Probiotic Mechanisms of Action. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [s.l.], v. 61, n. 2, p. 160-174, 2012. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000342079>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/342079>. Acesso em: 15 maio 2022.

BERMÚDEZ-HUMARÁN, L. G. *et al.* From Probiotics to Psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. **Nutrients**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 890-912, 20 abr. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11040890>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/4/890/htm>. Acesso em: 11 maio 2022.

BETSOU, F. *et al.* Biospecimen Science of Blood for Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) Functional Applications. **Current Pathobiology Reports**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 17-27, 11 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40139-019-00192-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40139-019-00192-8>. Acesso em: 14 out. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portal Anvisa - Probióticos: Construção da Lista de Linhagens Probióticas (2017). Dispõe sobre a lista de linhagens de probióticos a serem autorizadas para o uso em suplementos alimentares. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 46. Regulamento técnico de identidade e qualidade de leites fermentados, de 23 de Outubro de 2007. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=24/10/2007&jornal=1&pagina=4&totalArquivos=96>. Acesso em: 12 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos Para Registro de Alimento

com Alegação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde em sua Rotulagem. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília. Acesso em: 20 abr. 2022.

BRON, P. A. *et al.* Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? **British Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 117, n. 1, p. 93-107, 14 jan. 2017. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114516004037>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/can-probiotics-modulate-human-disease-by-impacting-intestinal-barrier-function/DEF63ACAC72D015CADD2E6EB35D4AD59>. Acesso em: 11 maio 2022.

BURGAIN, J. *et al.* Encapsulation of probiotic living cells: from laboratory scale to industrial applications. **Journal Of Food Engineering**, [s.l.], v. 104, n. 4, p. 467-483, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2010.12.031>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S026087741000631X>. Acesso em: 17 maio 2022.

BURITI, F. C. A.; SAAD, S. M. I. Bactérias do grupo *Lactobacillus casei*: caracterização, viabilidade como probióticos em alimentos e sua importância para a saúde humana. **ALAN**, Caracas, v. 57, n. 4, p. 373-380, dez. 2007. Disponível em: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222007000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222007000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 14 maio 2022.

CAVALHEIRO, C. P. *et al.* Encapsulação: alternativa para a aplicação de microrganismos probióticos em alimentos termicamente processados. **Ciência e Natura**, [s.l.], v. 37, p. 65-74, 15 dez. 2015. Universidad Federal de Santa Maria. <http://dx.doi.org/10.5902/2179460x19717>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/301564406\\_Encapsulacao\\_alternativa\\_para\\_a\\_aplicacao\\_de\\_microrganismos\\_probioticos\\_em\\_alimentos\\_termicamente\\_processados](https://www.researchgate.net/publication/301564406_Encapsulacao_alternativa_para_a_aplicacao_de_microrganismos_probioticos_em_alimentos_termicamente_processados). Acesso em: 14 maio 2022.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal Of Medical Virology**, [s.l.], v. 92, n. 4, p. 418-423, 7 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25681>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25681>. Acesso em: 12 out. 2022.

COPPOLA, M. de M.; GIL-TURNES, C. Probióticos e resposta imune. **Ciência Rural**, [s.l.], v. 34, n. 4, p. 1297-1303, ago. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782004000400056>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/NN5SDSssJj8sWgqHjs4PQQv/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 maio 2022.

COSTA, M. G. M.; ROCHA, J. S. Modulação da microbiota intestinal como estratégia de resposta imunológica à COVID-19. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 35, 2021. DOI: 10.51161/rem/1192. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/article/view/1192>. Acesso em: 24 abr. 2022.

DARGAHI, N.; JOHNSON, J.; APOSTOLOPOULOS, V. *Streptococcus thermophilus* alters the expression of genes associated with innate and adaptive immunity in human peripheral blood mononuclear cells. **Plos One**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 1-22, 11 fev. 2020. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228531>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0228531>. Acesso em: 14 out. 2022.

DARGAHI, N.; MATSOUKAS, J.; APOSTOLOPOULOS, V. *Streptococcus thermophilus* ST285 Alters Pro-Inflammatory to Anti-Inflammatory Cytokine Secretion against Multiple Sclerosis Peptide in Mice. **Brain Sciences**, [s.l.], v. 10, n. 2, p. 126-139, 23 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci10020126>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/2/126/htm>. Acesso em: 14 out. 2022.

DELGADO, S. *et al.* Molecules Produced by Probiotics and Intestinal Microorganisms with Immunomodulatory Activity. **Nutrients**, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 391, 1 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12020391>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/391/htm>. Acesso em: 11 maio 2022.

DIAS, W. C.; MARTINS, A. D. de O.; MOREIRA JÚNIOR, S. Kefir: Características e benefícios. **Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente**, [s. l.], v. 1, n. 7, p. 22-42, 2020. Disponível em: <https://revistascientificas.ifrj.edu.br/revista/index.php/alimentos/article/view/1633>. Acesso em: 12 maio 2022.

FONTANA, L. *et al.* Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. **British Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 109, n. 2, p. S35-S50, 29 jan. 2013. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114512004011>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/sources-isolation-characterisation-and-evaluation-of-probiotics/1A69B3DA41A80C62B6AC76D9DE1F7A30>. Acesso em: 20 abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. **Probiotics In Food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation**, Rome, v. 1, n. 85, p. 1-34, 2006. Disponível em: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [s.l.], v. 395, n. 10223, p. 497-506, fev. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835>. Acesso em: 12 out. 2022.

KOMATSU, T. R.; BURITI, F. C. A.; SAAD, S. M. I. Inovação, persistência e criatividade superando barreiras no desenvolvimento de alimentos probióticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 44, n. 3, p. 329-347, set. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322008000300003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/SqZDsyTCJjC8N8D39kpY43m/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 13 maio 2022.

KRASAEEKOOPT, W.; BHANDARI, B.; DEETH, H. Evaluation of encapsulation techniques of probiotics for yoghurt. **International Dairy Journal**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 3-13, jan. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0958-6946\(02\)00155-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0958-6946(02)00155-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958694602001553>. Acesso em: 10 out. 2022.

KURIAN, S. J. *et al.* Probiotics in Prevention and Treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. **Archives Of Medical Research**, [s.l.], v. 52, n. 6, p. 582-594, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440921000473>. Acesso em: 03 nov. 2022.

KWON, H.; KIM, Y. K. L. Korean Fermented Foods: Kimchi and Doenjang. In: FARNWORTH, Edward R. *et al* (ed.). **Handbook of Fermented Functional Foods**. [s.l.]: CRC Press, 2003. p. 287-304. Disponível em: <http://dl1.fanofood.ir/books/handbook-of-fermented-functional-foods-2003.pdf#page=304>. Acesso em: 10 out. 2022.

LANSBURY, L. *et al.* Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Infection**, [s.l.], v. 81, n. 2, p. 266-275, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320303236>. Acesso em: 12 out. 2022.

LARANJEIRA, P. C. **Probióticos – revisão bibliográfica e perspectivas futuras**. 2020. 48 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2020. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/9315>. Acesso em: 20 abr. 2022.

LEE, Y. K. What could probiotic do for us? **Food Science And Human Wellness**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 47-50, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fshw.2014.06.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453014000196?via%3Dihub>. Acesso em: 11 maio 2022.

MAGALHÃES-GUEDES, K. Terapia Psicobiótica: uso de probióticos no equilíbrio imunológico. **Saúde em Foco: Temas Contemporâneos**, [s.l.], v. 2, p. 602-610, 2020. Editora Científica Digital. <http://dx.doi.org/10.37885/200700597>. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.org/articles/200700597.pdf>. Acesso em: 11 out. 2022.

MARKOWIAK, P.; ŚLIŚEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, [s.l.], v. 9, n. 9, p. 1021, 15 set. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9091021>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/1021/htm>. Acesso em: 11 maio 2022.

NIREESHA, G. R. *et al.* Lyophilization/Freeze Drying - A Review. **International Journal Of Novel Trends In Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 87-98, 10 jul. 2013. Disponível em: <https://scienztech.org/index.php/ijntps/article/view/96>. Acesso em: 19 out. 2022.

OLAIMAT, A. N. *et al.* The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. **Npj Science Of Food**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 1-7, 5 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41538-020-00078-9>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41538-020-00078-9#citeas>. Acesso em: 13 out. 2022.

OLIVEIRA, M. N. de *et al.* Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 1-21, mar. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322002000100002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/rvzMDX5X9JB4pxjq4rFggrv/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 12 maio 2022.

PAIS, P. *et al.* *Saccharomyces boulardii*: what makes it tick as successful probiotic? **Journal Of Fungi**, [s.l.], v. 6, n. 2, p. 78, 4 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof6020078>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2309-608X/6/2/78>. Acesso em: 10 out. 2022.

RIOS, D. L. *et al.* Probióticos: como uma microbiota intestinal saudável ajuda a combater infecções respiratórias virais agudas, similares à covid-19. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s.l.], n. 46, p. e3537, 12 jun. 2020. Revista Eletrônica Acervo Saúde. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e3537.2020>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/3537>. Acesso em: 24 abr. 2022.

ROCHA, J. P. R. da. **Probióticos**: aplicações farmacêuticas. 2015. 34 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5243>. Acesso em: 15 maio 2022.

SALMINEN, S. *et al.* Interaction of probiotics and pathogens - benefits to human health? **Current Opinion In Biotechnology**, [s.l.], v. 21, n. 2, p. 157-167, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.03.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958166910000583?via%3Dihub>. Acesso em: 29 ago. 2022.

SANDERS, M. E. *et al.* Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. **Current Opinion In Biotechnology**, [s.l.], v. 49, p. 207-216, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2017.09.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166917301489>. Acesso em: 11 maio 2022.

SENKARCINOVA, B. *et al.* Probiotic alcohol-free beer made with *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*. **Lwt**, [s.l.], v. 100, p. 362-367, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2018.10.082>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643818309289>. Acesso em: 13 maio 2022.

SILVA, E. C. de S. H. da; BENDER, S. Qualidade e viabilidade de probióticos comercializados em farmácias magistrais de Cascavel-PR. **Research, Society And Development**, [s.l.], v. 10, n. 14, p. e87101421822, 26 out. 2021. Research, Society and Development.

<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21822>. Disponível em:  
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21822>. Acesso em: 24 abr. 2022.

SINGH, K.; RAO, A. Probiotics: a potential immunomodulator in covid-19 infection management. **Nutrition Research**, [s.l.], v. 87, p. 1-12, mar. 2021. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2020.12.014>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531720305984>. Acesso em: 14 out. 2022.  
SONG, Adelene Ai-Lian *et al.* A review on Lactococcus lactis: from food to factory. **Microbial Cell Factories**, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 1-15, 4 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12934-017-0669-x>. Disponível em:  
<https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-017-0669-x>. Acesso em: 14 maio 2022.

SOUZA, C. M. D. de *et al.* Probióticos e a indústria de alimentos: Uma visão geral. **Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 79-101, 2020. Disponível em:  
<https://revistascientificas.ifrj.edu.br/revista/index.php/alimentos/article/view/1435>. Acesso em: 9 abr. 2022.

TURRONI, F. *et al.* Bifidobacterium bifidum as an example of a specialized human gut commensal. **Frontiers In Microbiology**, [s.l.], v. 5, p. 437, 21 ago. 2014. Frontiers Media SA.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00437>. Disponível em:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2014.00437/full#h1>. Acesso em: 14 maio 2022.

VIEGAS, I. M. V.; ALMEIDA, J. S. de; MELO, N. C. de O. Uso de probióticos como terapia adjuvante no manejo nutricional de portadores de COVID-19. **Brazilian Journal Of Health Review**, [s.l.], v. 5, n. 4, p. 14292-14303, 15 ago. 2022. South Florida Publishing LLC.  
<http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv5n4-192>. Disponível em:  
<https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/51154/38400>. Acesso em: 25 ago. 2022.

YANG, Y. *et al.* Antiviral Effects of a Probiotic Metabolic Products against Transmissible Gastroenteritis Coronavirus. **Journal of Probiotics & Health**, [s. l.], v. 5, n. 3, 26 set. 2017. OMICS Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-8901.1000184>. Disponível em:  
<https://www.longdom.org/open-access/antiviral-effects-of-a-probiotic-metabolic-products-against-transmissiblegastroenteritis-coronavirus-2329-8901-1000184.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2022.

ZENDEBOODI, F. *et al.* Probiotic: conceptualization from a new approach. **Current Opinion In Food Science**, [s.l.], v. 32, p. 103-123, abr. 2020. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.009>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221479932030028X>. Acesso em: 14 out. 2022.

ZUO, T. *et al.* Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 159, n. 3, p. 944-955, set. 2020. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508520347016>. Acesso em: 13 out. 2022.