



Síndrome Pós-Covid e Sintomas Gastrointestinais

Profa. Dra. Maria do Carmo Friche Passos
CRM-MG: 18.599

Síndrome Pós-Covid e Sintomas Gastrointestinais

Profa. Dra. Maria do Carmo Friche Passos
CRM-MG: 18.599

Professora associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Vice-presidente do Núcleo Brasileiro para Estudo do *H. pylori*
Ex-presidente da Federação Brasileira de Gastroenterologia

O riginado em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, o novo coronavírus (SARS-CoV-2) rapidamente se propagou pelos cinco continentes, tendo sido confirmada a pandemia em março de 2020.^{1,2} Desde então, o mundo enfrenta um dos maiores desafios sanitários dos últimos 100 anos, comparado apenas à gripe espanhola que matou cerca de 25 milhões de pessoas entre 1918 e 1920.³

Até março de 2022, foram confirmados mais de 482 milhões de casos de Covid-19 no mundo, tendo tido evolução fatal cerca de 6,13 milhões (754,8 óbitos/1 milhão de habitantes).⁴ Os Estados Unidos foram o país com o maior número de casos acumulados, seguidos pela Índia, Brasil, França e Reino Unido.⁴ No Brasil, até 29 de março de 2022, foram confirmados 29.882.397 milhões de infectados e 659 mil mortes, com letalidade de 2,2%, sendo o segundo país com maior número de óbitos.⁵

A Covid-19 tem se mostrado uma doença com amplo espectro de gravidade, variando de casos totalmente assintomáticos até quadros que cursam com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e/ou outras complicações significativas que acometem diversos órgãos e sistemas.¹⁻³ A síndrome gripal é a manifestação mais comum da doença, caracterizada por febre, tosse, congestão nasal, coriza, dor de garganta, cefaleia e mialgia. Parcada dos pacientes evolui com formas mais graves, apresentando sintomas de dispneia, hipoxemia, dor torácica e cianose

de extremidades, caracterizando a SRAG.^{2,3} Além das manifestações respiratórias, têm sido também frequentes sintomas relacionados aos sistemas nervoso, cardiovascular e gastrointestinal.^{1,3,6}

Manifestações digestivas da infecção por Covid-19

Cerca de 30% dos pacientes com infecção por Covid-19 apresentam queixas gastrointestinais (3% a 79%) e os sintomas mais comuns incluem diarreia (2% a 50%), anorexia (40% a 50%), vômitos (4% a 67%), náusea (1% a 30%), dor abdominal (2% a 6%) e sangramento gastrointestinal (4% a 14%), associando-se com frequência às formas mais graves da doença.⁷ Além desses sintomas, hiporexia, anosmia, ageusia e sangramento intestinal são relatados com frequência, porém em número menor de casos.^{7,8}

Alguns pacientes podem manifestar sintomas gastrointestinais na ausência de queixas respiratórias, sendo, nesses casos, a diarreia o primeiro sintoma, caracterizada por fezes líquidas ou pastosas, amareladas, sem sangue, com média de três a seis evacuações ao dia.⁸ Acometimento hepático também tem sido verificado, caracterizado por elevação das enzimas hepáticas e das bilirrubinas, o que contribui para um pior prognóstico e formas mais prolongadas da doença.^{9,10} Manifestações biliares e pancreáticas também têm sido descritas¹¹ (**Figura 1**).

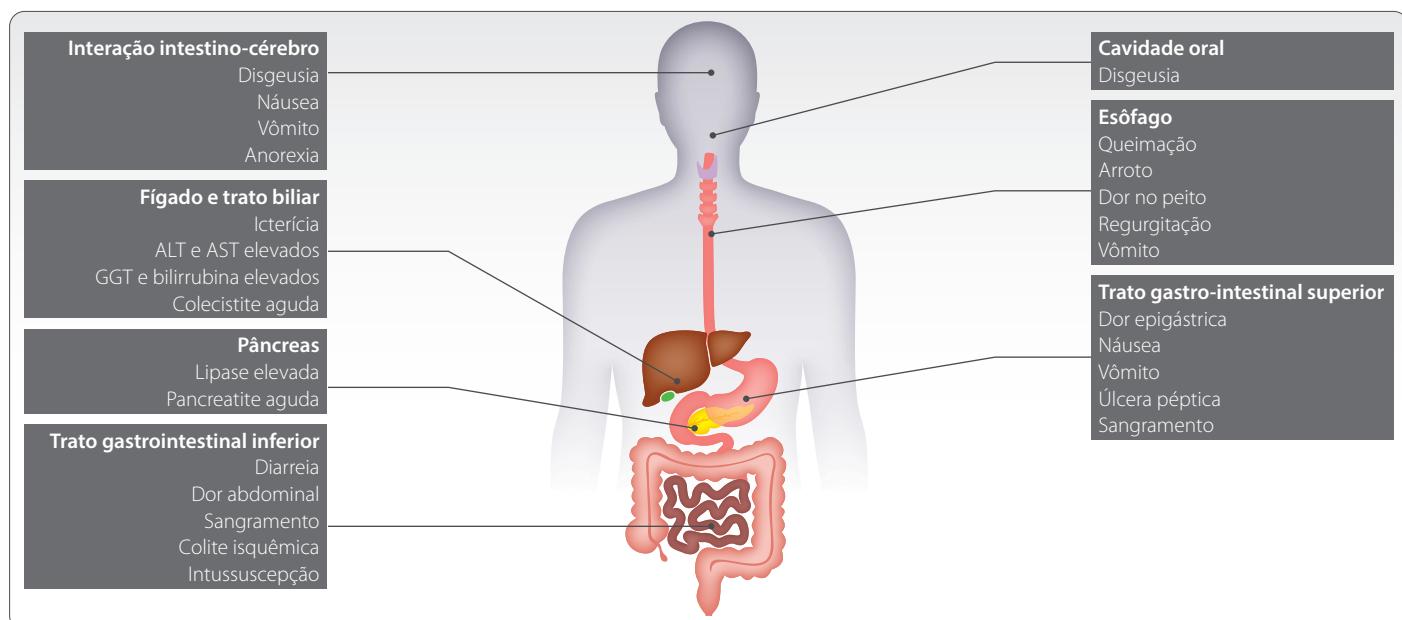


Figura 1. Manifestações gastrointestinais, hepáticas e pancreáticas de Covid-19.

Adaptada de: Marasco G, et al.¹⁰

Em um estudo transversal realizado na China, envolvendo 204 pacientes internados com infecção por Covid-19 e quadro respiratório grave, os autores observaram que sintomas gastrointestinais estavam presentes em 50% deles no momento da admissão hospitalar, caracterizados por ageusia (78,6%), diarreia (34%), vômito (3,9%) e dor abdominal (1,9%).¹¹

Em outro estudo chinês, que incluiu 651 pacientes hospitalizados pela infecção por Covid-19, evidenciaram-se sintomas digestivos em parcela significativa dos pacientes, com relato de diarreia (71,62%), vômitos (14%) e náuseas (13,5%).¹²

Vários pesquisadores demonstraram que sintomas gastrointestinais se associaram à presença de lesões microvasculares no intestino delgado e disbiose, o que pode determinar pior prognóstico da doença.^{10,13} Considera-se que manifestações digestivas são causadas por exacerbação do sistema imunológico, e não por lesão direta do vírus.¹³

Covid-19, microbiota intestinal e disbiose

Até o momento, foi postulado que a natureza multissistêmica da doença está relacionada ao tropismo do vírus pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), bem como à resposta inflamatória associada ao vírus.^{13,14} Trottein e Sokol verificaram que ECA-2 se encontra expressa nos enterócitos, estando em níveis maiores na superfície do intestino delgado e menores nas criptas intestinais e no colôn.¹⁵

Disfunção da ECA-2 pode acarretar redução da absorção de aminoácidos, especialmente do triptofano, com consequente diminuição da produção de nicotinamida e outros derivados do triptofano essenciais à regulação da homeostase intestinal e à manutenção da eubiose.^{11,14,15}

Alteração no padrão da microbiota determina quadro de disbiose, com redução de bactérias benéficas ao intestino (lactobacilos, bifidobactérias, *Faecalibacterium prausnitzii*) e aumento de patógenos oportunistas, como estreptococos, *Clostridioides*, *Actinomyces*, entre tantos outros.¹⁵

O diálogo entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico é essencial nos mecanismos de infecção e expressão da doença, nos casos da síndrome pós-Covid-19. Instalação de disbiose determina polarização das células Th17 no intestino delgado, bem como aumento da produção de IL-17, causando dano imunológico intestinal significativo e, portanto, sintomas intestinais, como diarreia e dor abdominal.¹⁶

Vários autores correlacionam disbiose intestinal com a gravidade da infecção por Covid-19, por meio do chamado eixo intestino-pulmão.^{11,12,15} O processo inflamatório, decorrente dessa infecção associada ao uso frequente de antibióticos, é capaz de determinar grave disbiose. Esse desequilíbrio da microbiota pode resultar na diminuição de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e de butirato, contribuindo provavelmente para apoptose epitelial do intestino (Figura 2).^{13,16,17}

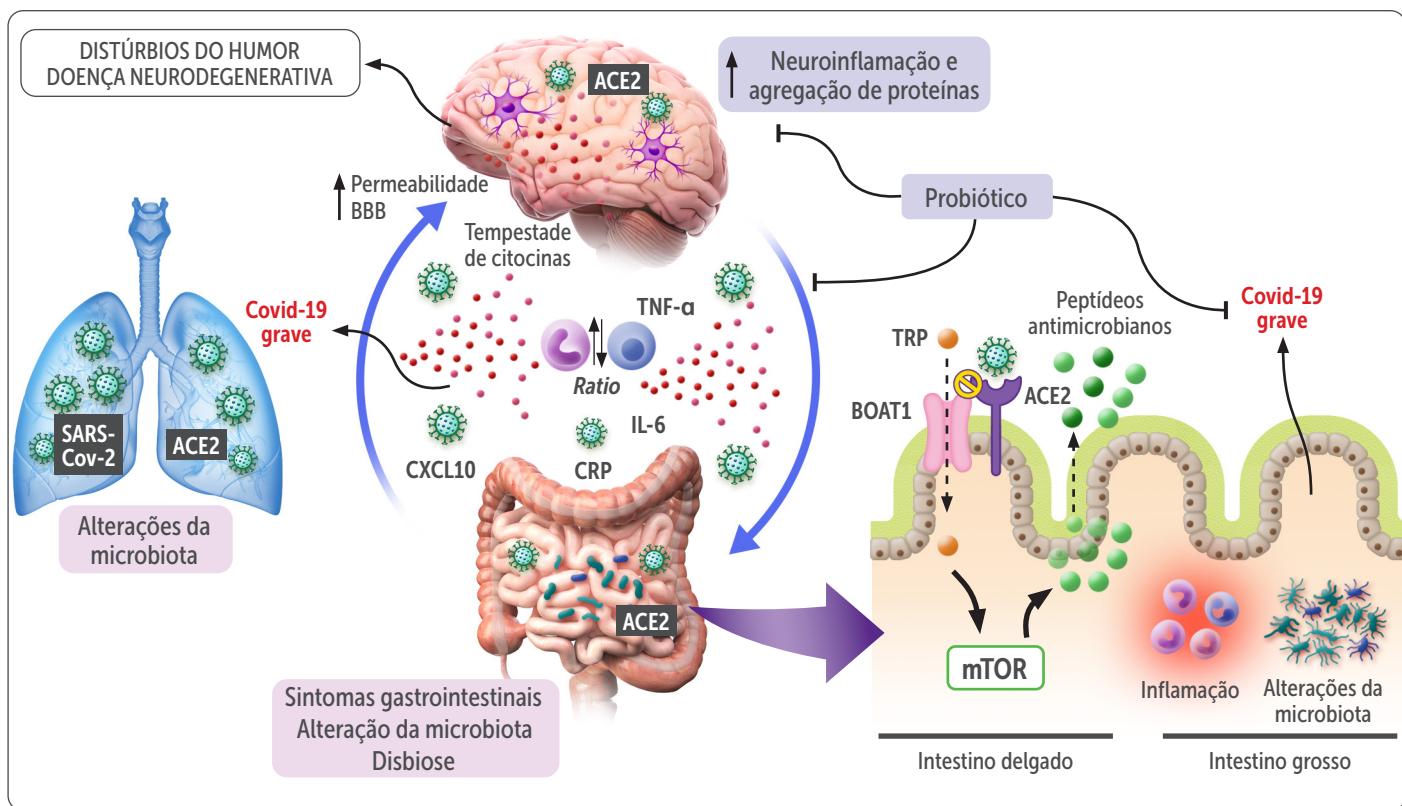


Figura 2. Eixo cérebro-intestino-microbiota na infecção por SARS-CoV-2.

Adaptada de: Manosso LM, et al.¹⁷

Nos pacientes, também tem se observado incremento de microrganismos capazes de aumentar a expressão da ECA2 e, desse modo, retardar a eliminação viral.¹⁷ Todo esse conjunto de fatores pode agravar e prolongar o quadro, com mais predisposição ao desenvolvimento de bacteremia e outras infecções secundárias.^{16,17}

Síndrome pós-Covid e sintomas gastrointestinais

A maioria dos pacientes com Covid-19 se recupera totalmente do quadro infeccioso agudo, mas tem se observado número crescente de indivíduos que mantêm sintomas duradouros ou passam a manifestar novos sintomas antes não presentes.¹⁸ De forma persistente, essa síndrome, chamada de *long Covid* ou *late Covid* (Covid longa ou Covid tardia), tem afetado a qualidade de vida de milhares de pacientes.^{18,19}

A doença pode se manifestar em qualquer pessoa que teve contato com o vírus, mesmo as que não apresentaram sintomas durante a infecção aguda, embora tenha sido descrita, sobretudo, em pacientes com quadros graves que necessitaram de internação hospitalar.¹⁹

Foram descritos três grupos principais de pacientes com síndrome pós-Covid:²⁰

1. Pacientes que tiveram SRAG e persistem com sintomas predominantemente respiratórios, especialmente dispneia. Esse grupo inclui também aqueles com síndrome pós-terapia intensiva (*post-intensive care syndrome*).
2. Pacientes com doença multissistêmica, com acometimentos cardíaco, respiratório, neurológico, gastrointestinal e/ou de outros órgãos, com manifestações clínicas muito variáveis. Alguns deles não chegaram a ser internados.
3. Pacientes com sintomas persistentes, muitas vezes dominados por fadiga, mas sem evidências de lesões orgânicas.

Alguns fatores são considerados de risco para a evolução prolongada e complicações, a saber: viremia persistente, reações inflamatórias e imunológicas exacerbadas, idosos, presença de comorbidades, além de fatores psicológicos, como estresse pós-traumático.^{19,21} As sequelas da Covid-19 podem ser de natureza pulmonar, gastrointestinal, cardiológica, neurológica, dermatológica ou hematológica (**Figura 3**).²¹

Sintomas gastrointestinais persistentes pós-Covid-19 ocorrem quando a infecção se associa ao eixo pulmão-intestino-cérebro, onde o vírus ativa os receptores intestinais, induzindo inflamação nos tecidos e alteração da microbiota intestinal (disbiose).^{18,19,21} A infecção causa alteração do padrão da microbiota com aumento das colônias de microrganismos patógenos, que podem ativar células imunes e provocar a liberação de citocinas pró-inflamatórias.¹⁹

Dessa forma, manifestações gastrointestinais prolongadas têm sido associadas a alterações na microbiota intestinal e ao sistema imunológico e estão, pelo menos em parte, relacionadas a comorbidades preexistentes.^{19,21} Infecção por SARS-CoV-2 também pode alterar a permeabilidade da barreira intestinal às bactérias e aos metabólitos microbianos, favorecendo sua saída do intestino, que, por via hematológica, acomete outros órgãos.^{13,19} A persistência da disbiose após o desaparecimento dos principais sintomas pode explicar a longa e difícil recuperação dos sintomas associados (diarreia, artralgia, cefaleia, alergia, perda de paladar e olfato, ansiedade e depressão).¹⁹⁻²¹

Manifestações gastrointestinais mais comuns associadas à síndrome pós-Covid incluem diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos. Mais raramente, foram descritos sintomas como sinais de refluxo gastresofágico, constipação e dor abdominal.²¹ Alterações das enzimas hepáticas estão presentes em 26% dos pacientes com Covid-19 e até em 41% daqueles hospitalizados.²²

Casos de colestase crônica também foram descritos. Essa condição é reconhecida atualmente como colangiopatia pós-Covid-19, semelhante a quadros de colangite esclerosante secundária associada à terapia intensiva.²² Esses pacientes apresentam-se ictericos e com elevação persistente de fosfatase alcalina e gama-GT, mesmo após recuperação dos danos pulmonar e renal.²²

Potenciais fatores fisiopatológicos incluem dano citopático direto por SARS-CoV-2 e isquemia biliar por fenômenos próprios do vírus e pela instabilidade hemodinâmica, bem como efeitos dos tratamentos intensivos.²² O manejo clínico desses sintomas consiste em tratamento da causa subjacente, se houver, hidratação e uso de medicação sintomática, a fim de reduzir complicações.^{19,20}

A modulação da microbiota (dieta, prebióticos e probióticos) tem se mostrado um caminho promissor para reverter disbiose em pacientes com Covid-19. Nesses casos, efeitos benéficos dos probióticos são mediados por múltiplos mecanismos, incluindo inibição da adesão bacteriana, melhora na função da barreira mucosa e modulação da resposta imune.²⁴

Alguns probióticos mostraram papel importante na modulação da microbiota e na imunidade. Cepas probióticas de *L. gasseri* SBT2055, *L. casei* DK128, *B. subtilis* 3, *L. rhamnosus* CRL1505 e *B. bifidum* indicaram alto potencial para desenvolvimento de terapias anti-Covid-19, com resultados relacionados à sobrevida aumentada e à poderosa resposta anti-inflamatória. Outras cepas (*L. rhamnosus* GG, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. casei* cepa Shirota, *B. lactis* Bb-12 e *B. longum*) reduziram infecções respiratórias, sintomas gripais e diarreia associada ao uso de antibióticos em 40% a 70% dos casos.²⁵

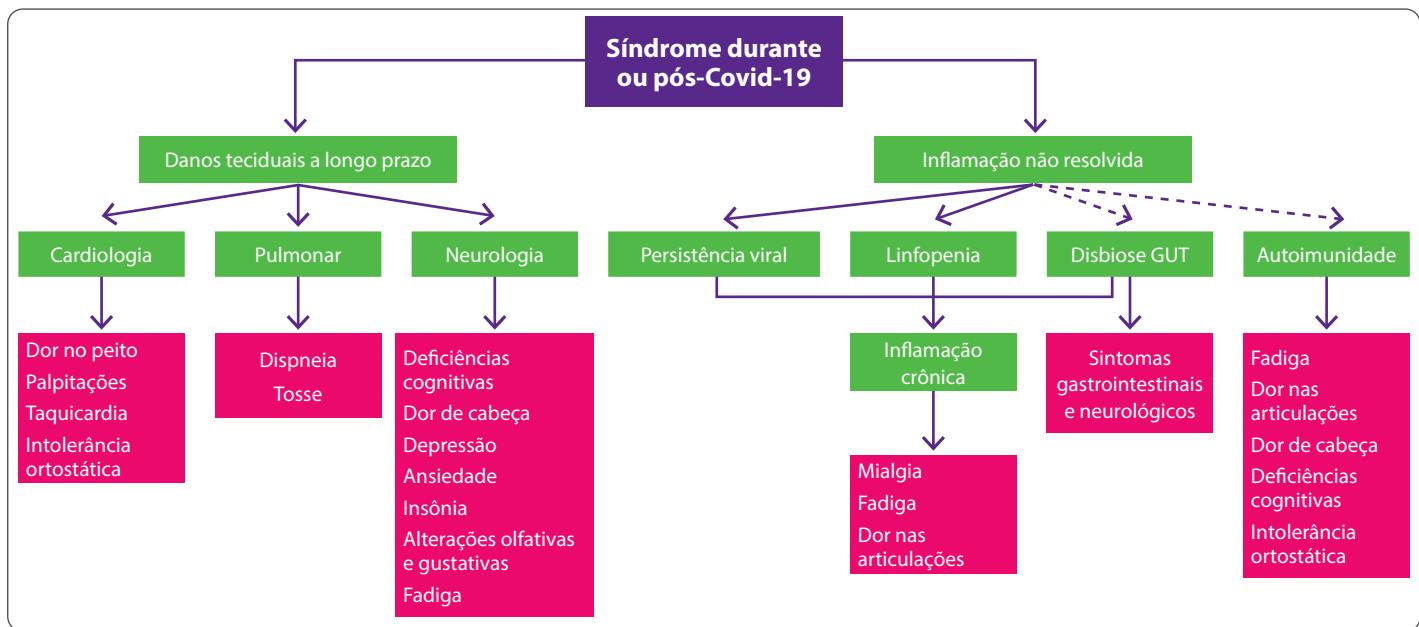


Figura 3. Manifestações clínicas da infecção da síndrome pós-Covid.

Adaptada de: Yong SJ.²¹

Conclusão

Por suas ações benéficas na imunomodulação e na promoção da saúde humana, *L. rhamnosus* GG tem sido um dos probióticos mais pesquisados, tanto para tratar como para prevenir infecção por Covid-19.²⁶ Novos conhecimentos demonstram claramente a importância da modulação da microbiota intestinal também na síndrome pós-Covid e o uso de probióticos tem se mostrado uma terapia extremamente promissora.^{26,27}

- Referências bibliográficas:**
1. Chams N, Chams S, Badran R, et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health*. 2020;8:383.
 2. Gulati A, Pomeranz C, Qamar Z, et al. A comprehensive review of manifestations of novel coronaviruses in the context of deadly Covid-19 global pandemic. *Am J Med Sci*. 2020;360(1):5-34.
 3. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, et al. The origins of SARS-CoV-2: a critical review. *Cell*. 2021;184(19):4848-56.
 4. Our World in Data. Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>. Acesso em: 31 mar 2022.
 5. Coronavírus/Brasil. Painel coronavírus. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 31 mar 2022.
 6. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929-36.
 7. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69:997-1001.
 8. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology*. 2020;5085:30564-73.
 9. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(3):309-11.
 10. Marasco G, Lenti MV, Cremon C, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14104.
 11. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:766-73.
 12. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9.
 13. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, et al. COVID-19 pandemic: pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4579-88.
 14. White-Dzuro G, Gibson LE, Zazzeron L, et al. Multisystem effects of COVID-19: a concise review for practitioners. *Postgrad Med*. 2021;133(1):20-7.
 15. Trottein F, Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep*. 2020;32(3):107915.
 16. Ye Q, Wang B, Zhang T, et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;319(2):G245-G252.
 17. Manosso LM, Arent CO, Borba LA, et al. Microbiota-gut-brain communication in the SARS-CoV-2 infection. *Cells*. 2021;10(8):1993.
 18. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of persistent post-COVID syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;1-9.
 19. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(11):102947.
 20. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1144.
 21. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-74.
 22. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS 4th, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):348-64.
 23. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1077-82.
 24. Alharbi KS, Singh Y, Almalki WH, et al. Gut microbiota disruption in COVID-19 or post-COVID illness association with severity biomarkers: a possible role of pre/probiotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact*. 2022;358:109898.
 25. Singh K, Rao A. Probiotics: a potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutr Res*. 2021;87:1-12.
 26. Hu J, Zhang L, Lin W, et al. Review article: probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol*. 2021;108:187-96.
 27. Chhibber-Goel J, Gopinathan S, Sharma A. Interplay between severities of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections? *Gut Pathog*. 2021;13(1):14.
 28. Tang H, Bohannon L, Lew M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Probiotics to Eliminate COVID-19 Transmission in Exposed Household Contacts (PROTECT-EHC): a clinical trial protocol. *BMJ Open*. 2021;11(5):e047069.

Material científico destinado à classe médica



CULTIVE
SEU MELHOR

Culturelle® é a marca de probiótico mais vendida do mundo.¹ Contém o *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®), a cepa probiótica com maior sustentação científica do mundo.²

Estudos demonstraram segurança para o uso em bebês, crianças e adultos, incluindo gestantes e idosos.²

Embalagens com 10 comprimidos mastigáveis, sabor frutas vermelhas, a partir de 3 anos.



Embalagens com 6 e 30 sachês, a partir de 1 ano.



Uso adulto, embalagens com 10 e 30 cápsulas vegetais.



Referências bibliográficas: 1. Nicholas Hall's global OTC database DB6 (MSP), 2020. 2. Based on the number of *Lactobacillus rhamnosus* GG clinical studies, as of January, 2021. Culturelle®, Culturelle Saúde Digestiva® e Culturelle Junior® são marcas da DSM. LGG® é uma marca registrada da Chr. Hansen A/S. Reg. MS: 6.7222.0002/6.7222.0003/6.7222.0005. O MINISTÉRIO DA SAÚDE INFORMA: APÓS OS 6 (SEIS) MESES DE IDADE, CONTINUE AMAMENTANDO O SEU FILHO E OFEREÇA NOVOS ALIMENTOS. 56273282.