

Probióticos – uma espada ou um escudo no desfecho da COVID-19?

Probiotics – a sword or a shield in COVID-19 outcome?

Probióticos: ¿una espada o un escudo en el resultado de COVID-19?

Recebido: 18/02/2022 | Revisado: 01/03/2022 | Aceito: 06/03/2022 | Publicado: 12/03/2022

Joel Antonio Cordeiro de Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-0806>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: joelabreu1993@gmail.com

Natália Lopes de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4814-7736>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: natalialopes.nfl@gmail.com

Pedro Ricardo G. Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2930-4879>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: pedrorfarmacia@gmail.com

Fabiana Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8358-8062>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: fabianabrandao@unb.br

Resumo

Quanto *frenesi* uma infecção viral poderia causar? O vírus da família de betacoronavirus, SARS-CoV-2, agente da COVID-19, abala estruturas econômica e sanitária em todo o mundo desde final de 2019. São inúmeras as tentativas de impedir a expansão deste vírus, sejam através de medidas sanitárias efetivas, ou na "corrida do ouro" por reposicionamento de fármacos e desenvolvimento acelerado de vacinas. Neste sentido, o uso empírico de fármacos como os antibióticos aumentaram ainda mais em pacientes hospitalizados, na tentativa de evitar coinfeções bacterianas, o que poderia ser um agravante nos desfechos clínicos desfavoráveis. No entanto, o uso não racional destes medicamentos, além de contribuir para o surgimento de micro-organismos multirresistentes, podem contribuir para um quadro preocupante, a disbiose intestinal, um evento com proporções "pleiotrópicas", que pode agravar demasiadamente a infecção por SARS-CoV-2. Diferentes estudos relatam que pacientes hospitalizados com COVID-19 vêm apresentando redução populacional de bactérias probióticas produtoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*, além da redução na razão Firmicute/Bacteroidetes e aumento da proporção de Actinobacterias, entre outros patógenos oportunistas. Este desequilíbrio na microbiota intestinal tem sido relacionado à elevação dos níveis de indicadores bioquímicos pró-inflamatórios e redução dos anti-inflamatórios, os quais contribuem para desfechos desfavoráveis. Destarte, compreender as interações microbianas harmônicas e desarmônicas no contexto da COVID-19, podem auxiliar no desenvolvimento de estratégias não farmacológicas, capazes de modular a resposta do hospedeiro e evitar complicações, particularmente no tocante aos pacientes com comorbidades.

Palavras-chave: Microbiota; Disbiose; COVID-19; Uso racional de antibacterianos.

Abstract

How extensively frenzy could a viral infection cause? The virus of the betacoronavirus family, SARS-CoV-2, agent of COVID-19, has shaken economic and health structures around the world since the end of 2019. There are several attempts to prevent the spread of this virus, from effective sanitary measures, or the "gold rush" for drug repositioning, to the accelerated development of vaccines. In this sense, the empirical use of antibiotics has increased even more in hospitalized patients to avoid bacterial coinfections, which could be an aggravating factor in unfavorable clinical outcomes. However, the non-rational use of these drugs, in addition to contributing to the emergence of multidrug-resistant microorganisms, can contribute to a worrying situation, intestinal dysbiosis, an event with "pleiotropic" proportions, which can significantly worsen SARS-CoV-2. Different studies report that hospitalized patients with COVID-19 have shown a reduction in the population of probiotic butyrate-producing bacteria, such as *Faecalibacterium prausnitzii*, in addition to a reduction in the Firmicute/Bacteroidetes ratio and an increase in the proportion of Actinobacteria, among other opportunistic pathogens. This imbalance in the gut microbiota has been correlated with increased pro-inflammatory biochemical indicators and reduced anti-inflammatory drugs, which contribute to unfavorable outcomes. Thus, understanding the harmonic and disharmonious microbial interactions in the context of COVID-19 can help develop non-pharmacological strategies capable of modulating the host response and avoiding complications, particularly concerning patients with comorbidities.

Keywords: Microbiota; Dysbiosis; COVID-19; Rational use of antibiotics.

Resumen

¿Cuánto frenesí podría causar una infección viral? El virus de la familia de los betacoronavirus, SARS-CoV-2, agente del COVID-19, ha sacudido las estructuras económicas y sanitarias de todo el mundo desde finales de 2019. Son varios los intentos de evitar la propagación de este virus, a partir de medidas sanitarias eficaces, o la "fiebre del oro" por el reposicionamiento de fármacos, hasta el desarrollo acelerado de vacunas. En este sentido, se ha incrementado aún más el uso empírico de antibióticos en pacientes hospitalizados para evitar las coinfecciones bacterianas, lo que podría ser un factor agravante de desenlaces clínicos desfavorables. Sin embargo, el uso no racional de estos fármacos, además de contribuir a la aparición de microorganismos multirresistentes, puede contribuir a una situación preocupante, la disbiosis intestinal, un evento de proporciones "pleiotrópicas", que puede empeorar significativamente el SARS-CoV-2. Diferentes estudios reportan que pacientes hospitalizados con COVID-19 han mostrado una reducción en la población de bacterias probióticas productoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*, además de una reducción en la relación Firmicute/Bacteroidetes y un aumento en la proporción de Actinobacteria, entre otros patógenos oportunistas. Este desequilibrio en la microbiota intestinal se ha correlacionado con un aumento de los indicadores bioquímicos proinflamatorios y una reducción de los fármacos antiinflamatorios, lo que contribuye a resultados desfavorables. Por lo tanto, comprender las interacciones microbianas armónicas y disarmónicas en el contexto de COVID-19 puede ayudar a desarrollar estrategias no farmacológicas capaces de modular la respuesta del huésped y evitar complicaciones, particularmente en pacientes con comorbilidades.

Palabras clave: Microbiota; Disbiosis; COVID-19; Uso racional de antibióticos.

1. Introdução

Um “frenesi” de proporções jamais observadas antes na ciência e na política mundial, incitou estudos e especulações acerca de medidas profiláticas ou curativas poderiam “contornar” os danos econômicos e sanitários, decorrentes da COVID-19 nos países afetados.

Iniciou-se, então, uma demanda exponencial e célere de pesquisas, denominada por alguns como a nova “corrida do ouro”, no tocante ao desenvolvimento de tecnologias biomédicas aplicadas à produção de vacinas (Baden et al., 2021; Folegatti et al., 2020; Logunov et al., 2021; Polack et al., 2020; Sadoff et al., 2021; Y. Zhang et al., 2021). Em consonância a essa ideia, houve também a crescente investigação de abordagens farmacológicas eficazes, que inicialmente se concentrou no reposicionamento de fármacos (Beigel et al., 2020; Borba et al., 2020; B. Cao et al., 2020; Chaccour et al., 2021; Gautret et al., 2020; López-Medina et al., 2021; Spinner et al., 2020; Tomazini et al., 2020; Villar et al., 2020; Wanget al., 2020).

Assim, fármacos com dados prévios de eficácia sobre doenças respiratórias virais, alguns já testados em outros vírus da mesma família do SARS-CoV-2, passaram a ser investigados na tentativa de impedir/reduzir a replicação do vírus, ou para tratamento de sinais e sintomas decorrentes da infecção (Trindade et al., 2020; Zhou et al., 2020). Alguns se encontram em ensaios clínicos e/ou aprovados para uso emergencial contra COVID-19 no Brasil como sofosbuvir, daclastavir, lopinavir, ritonavir, favipiravir, remdesivir e coquetéis de anticorpos (Casirivimabe e Imdevimabe, Banlanivimabe e Etesevimabe) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021c, 2021b, 2021a; B. Cao et al., 2020; Federal Drug Administration, 2021; Sadeghi et al., 2020; Trindade et al., 2020; Udwardia et al., 2020; Y. Wang, Zhou, et al., 2020).

Por outro lado, medicamentos sabidamente antiparasitários, que apresentaram algum efeito antiviral *in vitro*, também foram investigados, como cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina (Abd-Elsalam et al., 2020; Ahmed et al., 2021; Andreani et al., 2020; Caly et al., 2020; Cavalcanti et al., 2020; Keyaerts et al., 2009; Liu et al., 2020; Self et al., 2020; Vallejos et al., 2020; Yao et al., 2020). Embora em testes *in vitro* esses medicamentos tenham mostrado resultados promissores, com boa taxa de inibição da replicação do SARS-CoV-2, até o momento, a eficácia em ensaios clínicos é questionável (Caly et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

Em relação ao tratamento dos sintomas e danos da COVID-19, em casos mais graves em que há a necessidade de internação hospitalar e/ou apresentam progressão da doença para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), sepse e infecções secundárias, um grupo da Universidade de Oxford (The RECOVERY Collaborative Group, 2020) demonstrou que o uso de corticosteróides, particularmente a dexametasona e metilprednisolona, diminuiu a duração do tempo de internação e a morbimortalidade associada a doença (Fadel et al., 2020; Hasan et al., 2020; Lamontagne et al., 2020; Tomazini et al., 2020;

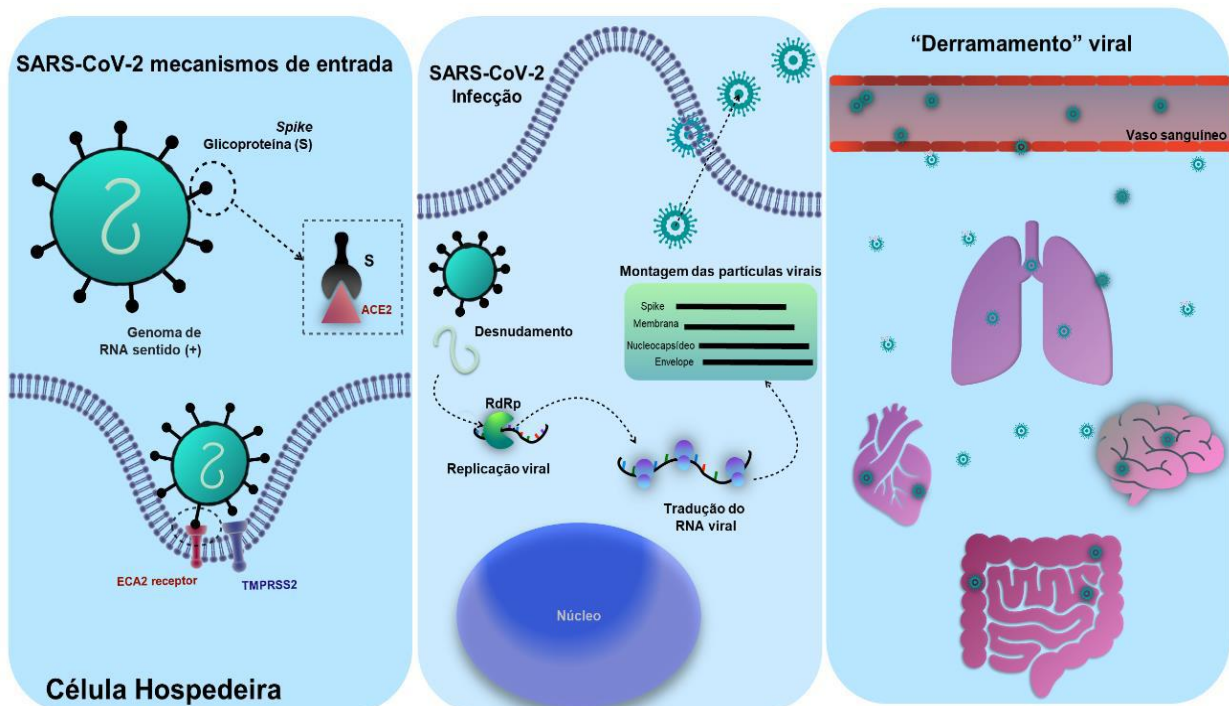
Villar et al., 2020). Contudo, o uso de corticosteroides pode estar associado a infecções secundárias por *Mucormycosis* na Índia (Selarka et al., 2021).

1.1 A biologia por trás da infecção

Estruturalmente, o SARS-CoV-2 revelou-se um vírus envelopado, com genoma viral de cerca de 30 Kb, formado por RNA de fita-simples senso positivo (Classe IV de Baltimore) (Lu et al., 2020). O genoma viral engloba 11 ORFs (*Open Reading Frame*), sendo que uma destas codifica a glicoproteína *Spike* (S), importante por promover a entrada do vírus nas células infectadas. A *Spike* se liga aos receptores celulares da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA2) (Hoffmann et al., 2020). Outro receptor celular usado pelo SARS-CoV-2 é a Serino Protease Transmembrana Tipo II (TMPRSS2), presente nas células hospedeiras e retém papel na endocitose viral, por meio da clivagem da ECA2 e ativação da *Spike* (Figura 1), o que resulta na entrada do vírus nas células (Hoffmann et al., 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta significativo tropismo por essas células, que quando infectadas, possibilitam ao vírus completar o ciclo de replicação, liberando no espaço extracelular milhares de vírions, aptos para infectar novas células ou compor material infeccioso (gotículas, aerossóis e secreções) que promoverão novas transmissões (Figura 1) (Cascella et al., 2020).

Figura 1 - Modelo proposto para processo de infecção pelo vírus da COVID-19. Processo de entrada do SARS-CoV-2 inicia-se com ligação da glicoproteína viral *Spike* ao receptor **ECA 2** (Enzima Conversora de Angiotensina 2) e **TMPRSS2** (Serino Protease de Transmembrana do Tipo II) presente na superfície da célula hospedeira. Na sequência, após adsorção e entrada do vírus no citoplasma da célula, ocorre o processo de desnudamento, no qual o RNA viral com auxílio da enzima RdRp inicia a replicação, seguindo da tradução do genoma viral nos ribossomos da célula infectada. Por fim, após sucessivas etapas de tradução e montagem das partículas virais, os novos virions alcançam o ambiente externo da célula e iniciam um processo de espalhamento ou derramamento viral em diferentes tecidos do organismo.



Fonte: Autores.

1.2 Antibióticos & COVID-19

A falta de um tratamento padrão para COVID-19 e suas complicações reflete na diversidade de protocolos clínicos empíricos. Dentre esses, o “temor” frente a possibilidade de coinfeções, especialmente as bacterianas; ainda que os dados apontem baixa incidência (Lansbury et al., 2020), têm levado a uma prescrição massiva de antibióticos e antifúngicos como profilaxia auxiliar ao tratamento da COVID-19, particularmente nos pacientes que desenvolvem a forma grave da doença (Abelenda-Alonso et al., 2020; Clancy & Nguyen, 2020; Malcolm et al., 2020). O que se observa nessas prescrições é o modelo empírico, muitas vezes empregado para tratamento ou prevenção de IRAs (Infecções Relacionadas à Assistência) (Abreu & Silva, 2021; Araújo et al., 2021). Essa tomada de decisão na clínica do paciente “flerta” com desfecho catastrófico, dado que promove pressão seletiva sobre os micro-organismos, além de favorecer o “surgimento” de resistência microbiana (Abreu & Silva, 2021; Araújo et al., 2021; Nori et al., 2021). A resistência bacteriana e fúngica já é tratada como um grave problema de saúde pública mundial, amplamente discutido (Hsu, 2020; Rawson et al., 2020; Rawson et al., 2020).

Associada à resistência microbiana, os antibióticos também podem causar alguns eventos adversos nos pacientes, como a disbiose, que apresenta evidente modulação das defesas do hospedeiro, influenciando no desfecho clínico (Chunxi et al., 2020; A. N. Costa et al., 2018a; Dumas et al., 2018; Hauptmann & Schaible, 2016). Interessantemente, existem relatos de uma “curiosa” interação entre infecções virais e alterações na composição da microbiota (Baghbani et al., 2020; Chunxi et al., 2020; Hanada et al., 2018; Thibeault et al., 2021).

Assim postulado, estudos com foco na discussão acerca do papel das bactérias no contexto COVID-19 é um tema emergente e iminente, que convida à reflexão sobre a resistência microbiana, a imunomodulação e o eixo microbiota e doenças respiratórias.

1.3 Microbiota e seu papel no eixo saúde-doença

O desenvolvimento da microbiota se inicia já na infância e envolve múltiplos fatores na tentativa de garantir a homeostase imunológica e metabólica (Bhat & Kapila, 2017; Indrio et al., 2017; Tidjani Alou et al., 2016; M. Zhang et al., 2017), que, no que lhe concerne, relaciona-se com a proteção contra patógenos (Belkaid & Harrison, 2017; Pickard et al., 2017). Portanto, alterações na composição da microbiota que resultam em disbiose podem impactar no desenvolvimento, evolução e resultado de infecções mais graves, inclusive de pacientes hospitalizados em UTI (Araújo et al., 2021; Barko et al., 2018; Kitsios et al., 2017; Levy et al., 2017; Thursby & Juge, 2017; Weiss & Hennet, 2017).

A microbiota intestinal é composta por micro-organismos capazes de fermentar fibras provenientes da dieta em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), dentre esses, vale destacar o butirato, da classe dos inibidores da histona deacetilase atuando como fator de controle da epigenética das células hospedeiras, que no que lhe concerne atua como fonte energética primária para o epitélio do cólon, preservando a integridade do tecido (Licciardi et al., 2010; Mahowald et al., 2009; McKenney & Pamer, 2015). Além disso, o butirato tem conhecida ação anti-inflamatória e antioxidante, por aumentar a glutatona celular (GSH), o que reduz os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e regula positivamente as isoformas de glutatona-S-transferase (GSTs) (Mahowald et al., 2009; Mathew et al., 2014; McKenney & Pamer, 2015; Ranganna et al., 2003). Consequentemente, o uso indiscriminado de antibióticos pode levar a uma redução populacional da microbionata intestinal, além de promover alterações na variabilidade e diversidade desses micro-organismos benéficos, implicando na redução da concentração de butirato e consequentemente, ocasionando danos ao tecido, facilitando a translocação de micro-organismos oportunistas e patogênicos (Abreu & Silva, 2021). Além disso, esse dano tecidual dificulta a absorção de nutrientes, culminando na apoptose celular (Demehri et al., 2013; Morowitz et al., 2012).

Estudos sobre a homeostasia da microbiota intestinal e seu papel na promoção da saúde vem crescendo exponencialmente e inquestionáveis são os estudos que atestam essa relação (Costa & Rocha, 2021; Geremia et al., 2021; Moraes

et al., 2014; Pinto, 2016). Por outro lado, dados sobre a perda da homeostasia, ou disbiose, fortemente sugerem interação no desenvolvimento de doenças, além de desfechos desfavoráveis (Borges et al., 2014; Costa & Rocha, 2021; Gomes, 2017; Landeiro, 2016).

Além disso, esses micro-organismos podem utilizar fármacos como substratos para suas reações metabólicas, influenciando na resposta farmacoterapêutica. Em virtude disso, estudos estão sendo conduzidos com objetivo de ampliar o conhecimento a respeito do metabolismo de fármacos pela microbiota intestinal, aplicando esses dados no tratamento individualizado de pacientes (Javdan et al., 2020; Zimmermann et al., 2019).

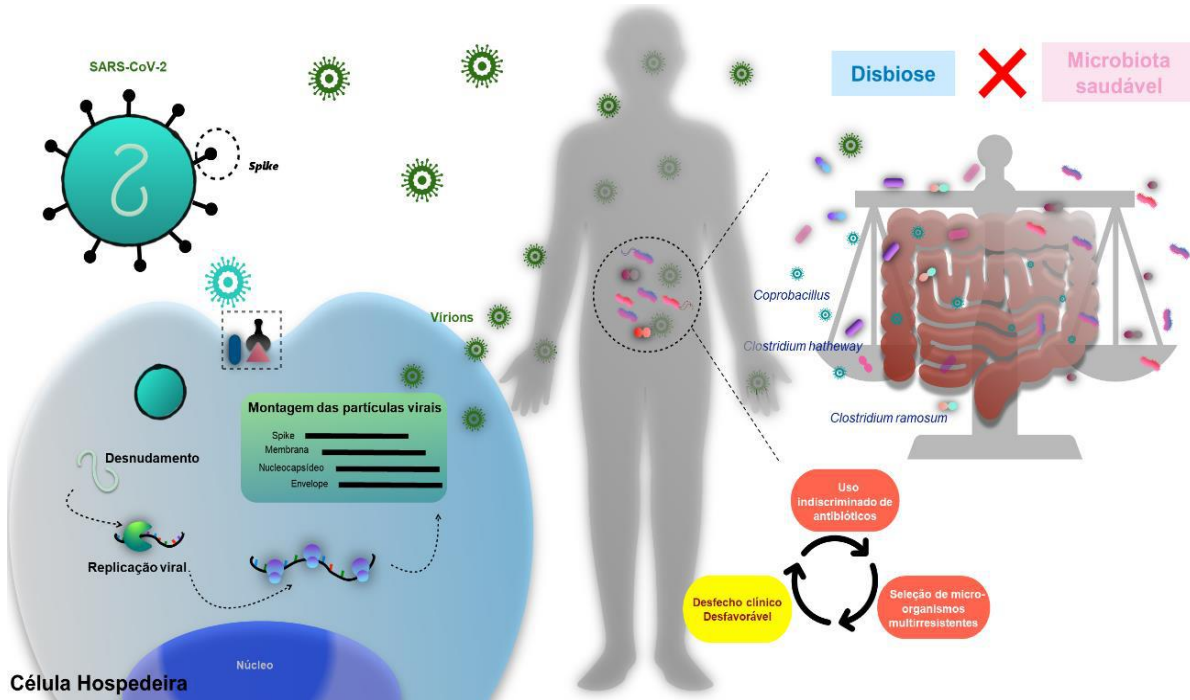
1.4 Uso indiscriminado de antibióticos e a disbiose

Os antibióticos desde sua descoberta "ao acaso" por Alexander Fleming (Ferreira et al., 2008; Kennedy, 2004), são grandes aliados no combate às infecções bacterianas diversas. Estima-se que a inclusão de antibióticos na medicina, bem como sua evolução ao longo das décadas, foi um fator que promoveu longevidade, justamente por permitir melhora na saúde humana e animal frente infecções bacterianas (Lloyd-Sherlock et al., 2012).

Contudo, o enaltecido poder de "combate" às bactérias patogênicas atribuído aos antibióticos, vem se mostrando uma "afiada espada de dois gumes". O uso indiscriminado e irracional desses medicamentos atua como uma pressão evolutiva sobre as bactérias, selecionando linhagens multirresistentes em diversificados micro-ecossistemas, que compreendem desde a microbiota do hospedeiro humano até o uso na veterinária e agricultura (Blaser, 2014; Kumarasamy et al., 2010; Martin, 2013; Schimidt, 2017). Tal fato é preocupante, pois são frequentes os alertas da OMS sobre o tema (Loureiro et al., 2016; World Health Organization, 2020, 2021). O surgimento de micro-organismos multirresistentes e a drástica escassez de fármacos disponíveis para enfrentar essa nova crise sanitária (Loureiro et al., 2016; M. O. da Silva & Aquino, 2018) poderá na próxima década ser o maior desafio para saúde pública mundial.

Além dos eventuais prejuízos decorrentes da seleção e propagação de micro-organismos multirresistentes, vale ainda salientar que os antibióticos conseguem promover um quadro de perda da homeostase da microbiota, a nociva disbiose (Figura 2).

Figura 2 - O uso racional de antibióticos *versus* Antibioticoterapia empírica. A pesquisa do agente infeccioso em processos de coinfeção em paciente COVID-19 inicia com a observação de critérios epidemiológicos, seguindo com rastreamento e identificação do agente coinfeccioso, por métodos de diagnóstico laboratoriais: análise microscópica, cultivo, testes bioquímicos e/ou análise molecular. A correta identificação e perfil do antibiograma conduzem ao tratamento adequado, levando a um desfecho clínico favorável. Por outro lado, a antibioticoterapia empírica, sem critérios de investigação, leva ao uso “irracional” de antimicrobianos, que por sua vez selecionam cepas multirresistentes, resultando em um desfecho clínico desfavorável.



Fonte: Autores.

A disbiose pode ser compreendida como alterações no balanço *intra* e *inter* espécies e domínios que compõe o microecossistema intestinal (Deriu et al., 2016; Dogra et al., 2020; Newell & Douglas, 2014; Opoku-Acheampong et al., 2021). Bactérias intestinais desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase imunológica e metabólica e na proteção contra patógenos. A composição bacteriana intestinal alterada ou disbiose, desempenha um papel na patogênese de muitas doenças inflamatórias e infecções.

Estudos em humanos e modelo animal vêm evidenciando a correlação entre a disbiose intestinal no desenvolvimento e evolução de doenças como ansiedade (Han & Kim, 2019; Jang et al., 2018), depressão (Skonieczna-zydecka et al., 2018), esquizofrenia (Xu et al., 2020), Doença de Alzheimer (Sampson et al., 2016), obesidade (Turnbaugh et al., 2006), diabetes *mellitus* tipo II (J. Wang et al., 2012), dislipidemias (Guimarães et al., 2020), asma (Stokholm et al., 2018) e câncer de colo retal (Coleman & Nunes, 2016; Gagnière et al., 2016; Shen et al., 2010).

1.5 Microbiota e “switching” epigenético

Uma nova vertente de estudos correlaciona microbiota e COVID-19, ponderando o papel de modulações epigenéticas na resposta imunológica e no desfecho clínico (Chlamydas et al., 2020; Miro-Blanch & Yanes, 2019; Pruijboom, 2020). Estudos mostram a plasticidade dos eventos epigenéticos em relação a disponibilidade de nutrientes e metabólitos secundários que atuam como moduladores (Bultman, 2017; Miro-Blanch & Yanes, 2019; Nibali & Brian, 2016; Remely et al., 2014). O *switching* epigenético ocorre particularmente na dinâmica de enzimas que afetam a estrutura da cromatina, como as enzimas DNA

metiltransferases, histona acetiltransferases, histona desacetilases, histona metiltransferases e histona desmetilases (Brandão et al., 2018; Miro-Blanch & Yanes, 2019).

Diferentes modificações epigenéticas já estão sendo relatadas durante a infecção por SARS-CoV-2, como as alterações pós-traducionais das histonas e metilação do DNA em regiões promotoras de genes como o receptor celular para o vírus, ECA2 (Chlamydas et al., 2020; Freitas et al., 2020; Sawalha et al., 2020).

Já em relação à disponibilidade de nutrientes ou alteração de metabolitos, um exemplo é a desacetilação de histonas regulada pelas desacetilases da família da sirtuína é regulada pela razão NAD⁺/NADH, acetil-CoA, O-acetil-ADP-ribose e nicotinamida (Katada et al., 2012; Peleg et al., 2016; Ringel et al., 2018). Ainda, a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como butirato, afetam diretamente a função das histonas desacetilases de classe I e II (T. Cao et al., 2018; Gregoret et al., 2004; He et al., 2020; L. G. Silva et al., 2018; Terova et al., 2016).

Considerando que o metabolismo intestinal está sendo regulado pela concentração e atividade de metabólitos que são produzidos (Aleksandrova et al., 2017; Krautkramer et al., 2017; Romano et al., 2017), a composição da microbiota associado a dieta passam a ter papel relevante (Krautkramer et al., 2017). Observa-se que a regulação dos níveis altos de acetilação de histonas promove a descondensação e o relaxamento da cromatina, deixando a cromatina mais ativa para a transcrição em regiões “chave” envolvidas na resposta inflamatória (Bolduc et al., 2017).

Um estudo conduzido em camundongos infectados com Vírus da Influenza A, indicou que as infecções secundárias podem ser favorecidas pela alteração temporária da composição da microbiota intestinal, levando à uma redução na atividade fermentativa e, conseqüentemente, na redução da produção de AGCC. O que acaba afetando negativamente a atividade bactericida dos macrófagos alveolares (Sencio et al., 2020).

A plasticidade dos fenótipos pró e anti-inflamatórios dos macrófagos (M1 e M2) é um evento que envolve mecanismos Epigenéticos de remodelagem da cromatina, podendo estes mecanismos serem diretamente afetados pela composição da microbiota intestinal e seus subprodutos (Chen et al., 2020). Deste modo, é indubitavelmente plausível inferir que o uso de antibióticos em pacientes com infecções virais do trato respiratório, pode acarretar em maiores chances de desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias, pois esses fármacos contribuem para alterações na microbiota intestinal, afetando relações ecológicas, como “competição” *intra* e *inter* espécies bem como a relação comensal/patógeno oportunista (Figura 2).

1.6 Microbiota, disbiose e o eixo intestino-pulmão.

A microbiota intestinal é um campo rico de estudos sobre saúde e doença humana, exercendo um papel descrito até mesmo em doenças do trato respiratório, como a asma, uma doença caracterizada por dispneia, tosse, sibilos e compressão torácica, decorrentes do estreitamento dos bronquíolos, resultante de um processo inflamatório que ocorre por diferentes agentes etiológicos (A. N. Costa et al., 2018b; Shahbazi et al., 2020; Vouloumanou et al., 2009).

Sendo possível a identificação de um eixo intestino-pulmão, que correlaciona as modificações existentes do intestino com a inflamação que ocorre no pulmão, pois esse está em contato direto com o meio ambiente, apresentando micro-organismos em todo o trato (Beck, 2014; Marsland & Gollwitzer, 2014; Rogers et al., 2015). Pois os determinantes da microbiota pulmonar e intestinal estão intimamente ligados a partir da associação de fatores ambientais, resposta imune do hospedeiro, características genéticas e a característica anatômica de ambos os sistemas. Assim, havendo microaspirações e a modulação da resposta imune a partir da produção de metabólitos bacterianos, que interagem com as células inflamatórias do hospedeiro (Bassis et al., 2015; Costa et al., 2018; Dickson et al., 2015).

Dessa forma, é possível correlacionar a pandemia atual causada pelo SARS-CoV-2 com a disbiose intestinal e a inflamação pulmonar (Figura 3). À vista que a COVID-19 causa disbiose intestinal, com a supressão de micro-organismos benéficos, gerando o crescimento de patógenos oportunistas que são capazes de se multiplicar no trato respiratório e intestinal,

lesionando a anatomia e fisiologia de ambas as áreas. Além de que, estudos sugerem que a microbiota intestinal está associada à resposta imunológica dos pacientes e as alterações metabólicas já podem existir por conta do estresse (Costa & Rocha, 2021).

2. Metodologia

O presente trabalho constitui-se de uma revisão de escopo com base na descrição JBI, de caráter descritivo e discursivo, acerca da relação entre a microbiota intestinal, disbiose e desfecho da COVID-19. A coleta de dados foi realizada no período de fevereiro a maio de 2021, consultando as seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Online Library* (SciELO), *Nacional Library of Medicine* (PUBMED) e *Google Scholar*. Todos os descritores utilizados seguiram segundo os termos MESH (Medical Subject Heading).

O processo de seleção de artigos para análise se deu em três etapas: triagem, seleção e inclusão.

a) Triagem

O processo de triagem consistiu na simples aplicação das palavras-chave com o operador booleano "AND" entre cada descritor nos mecanismos de busca avançada das plataformas de indexação de artigos científicos supracitados. Todos os artigos duplicados foram automaticamente excluídos após a triagem. O objetivo da triagem foi obter um conjunto de dados potencialmente elegíveis para análise.

b) Seleção

Nesta etapa o objetivo foi reduzir o número de artigos para se obter um conjunto de dados tangíveis e específicos para o objetivo geral da pesquisa. Para se alcançar tal intento, foram empregados critérios de inclusão e exclusão. Nem todos os artigos considerados como “não-elegíveis” para análise foram descartados, alguns foram realocados na introdução do presente estudo.

c) Inclusão

Foi definido como critérios de elegibilidade e inclusão trabalhos científicos publicados após o ano de 2019 e que discutisse a interação entre a disbiose intestinal e COVID-19. Além disso, as referências dos artigos selecionados foram consultadas a fim de correlacionar os estudos que não houvesse sido localizado conforme os critérios acima, mas que contribuíssem de forma efetiva para sustentar as hipóteses e discussão do tema.

Por fim, foi realizada a leitura exploratória e seletiva, seguida de seleção do material que contemplasse o objetivo deste estudo. Por fim, após análise dos dados, foi realizada a leitura interpretativa e a redação desta revisão.

3. Resultados e Discussão

Em indivíduos com COVID-19 foram observadas alterações na composição da microbiota intestinal em relação a indivíduos saudáveis. Houve redução de micro-organismos simbiotes e aumento de patógenos oportunistas, que persistiram mesmo após a eliminação do SARS-CoV-2 (Araújo et al., 2021; Gu et al., 2020; Tang et al., 2020; Yeoh et al., 2021; Zuo et al., 2020) podendo levar a alterações no eixo intestino-pulmão (Aktas & Aslim, 2020).

Um estudo realizado em Hong Kong avaliou o perfil microbiológico das fezes de 15 pacientes hospitalizados com COVID-19, de 7 pacientes com pneumonia e de 15 indivíduos saudáveis. Entre os pacientes com COVID-19, encontravam-se pacientes em estado leve (1), moderado (9), grave (3) e crítico (2). Os autores observaram que pacientes com COVID-19 apresentavam alterações consideráveis na composição da sua microbiota intestinal em relação aos controles e, que bactérias do filo Firmicutes, pertencentes ao gênero *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* e *Clostridium hathewayi*, são as que estão mais

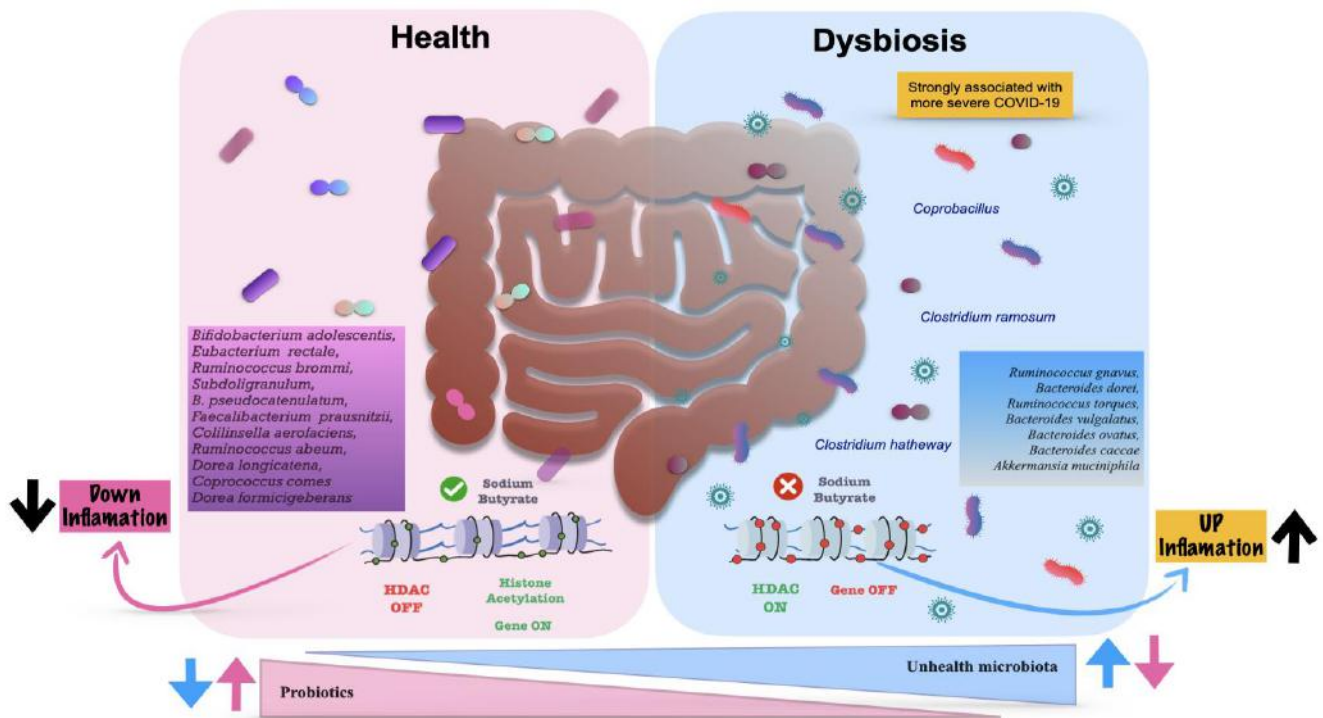
fortemente associadas à casos mais severos de COVID-19 (Zuo et al., 2020). Inclusive, *C. hathewayi* apresenta potencial de causar bacteremia (Elsayed & Zhang, 2004), que pode levar a complicações nesses pacientes.

Diferenças na composição da microbiota intestinal também foram observadas, pois análises de qPCR indicaram que houve redução de bactérias probióticas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e anti-inflamatórias *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum*, *Enterococcus rectale* em todos os pacientes com COVID-19 (Tang et al., 2020). No entanto, a abundância de *Bacteroides* não era significativamente diferente entre os três grupos de diferentes níveis de gravidade de COVID-19. Por outro lado, com aumento da gravidade da COVID-19, foram observados aumento na proporção *Enterococcus/Enterobacteriaceae* em pacientes críticos (Tang et al., 2020). Reduções significativas na diversidade bacteriana ao analisar amostras de fezes de pacientes acometidos por COVID-19, além de uma depleção de bactérias simbiotes benéficas como membros das famílias Ruminococcaceae e Lachnospiraceae (gêneros *Anaerostipes*, *Agathobacter*, *Lechnospiraceae* não classificadas e do grupo *Eubacterium hallii*) e aumento de patógenos oportunistas como *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* e *Actinomyces* (Gu et al., 2020).

Ao avaliar a composição da microbiota fecal de indivíduos saudáveis e com COVID-19, foi observado, em nível de Filo, um maior aumento relativo na proporção de Bacteroidetes em pacientes com COVID-19, em relação aos indivíduos saudáveis (23,9% e 12,8%, respectivamente) (Yeoh et al., 2021). A gravidade da COVID-19 também pode ser associada à disbiose ao observar uma redução na razão Firmicute/Bacteroidete decorrente da redução populacional de *F. prausnitzii*, *B. plebeus* e *Provetella*, fermentadores de fibra, associadas ao aumento de Bacteroidetes (Khan et al., 2021). Por outro lado, foi observado um maior aumento relativo de Actinobacterias entre os indivíduos saudáveis em comparação ao grupo doente (26,1% e 19,0%) (Yeoh et al., 2021), corroborando com os dados encontrados por Khan et al. (2021), que observaram um aumento de 130% de Actinobacterias em pacientes graves com COVID-19.

Avançando para nível de espécies bacterianas, em análises realizadas sem controle de antibióticos, os autores observaram que *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides dorei*, *Ruminococcus torques*, *Bacteroides vulgalatus*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides caccae* e *Akkermansia muciniphila* tiveram sua população proporcionalmente aumentada em pacientes hospitalizados com COVID-19, desta forma associadas à COVID-19 (Figura 3). Por outro lado, as espécies *Bifidobacterium adolescentis*, *E. rectale*, *Ruminococcus brommi*, *Subdoligranulum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *F. prausnitzii*, *Colilinsella aerofaciens*, *Ruminococcus abeum*, *Dorea longicatena*, *Coprococcus comes* e *Dorea formicigiberans* tiveram suas populações proporcionalmente reduzidas em pacientes com COVID-19 (Figura 3), em relação aos indivíduos saudáveis (Yeoh et al., 2021).

Figura 3 - Relação entre composição da microbiota e desfecho da COVID-19. O cenário microbiológico e sua composição, como a presença de micro-organismos probióticos, parece exercer efeito protetor, ou mesmo, evitar efeitos adversos graves da COVID-19. Por outro lado, a presença de micro-organismos relacionados a processos de disbiose, foram evidenciados em indivíduos com COVID-19 severa.



Fonte: Autores.

Além disso, mesmo com poucos dados, deve ser dada a devida atenção a coinfeção por *S. aureus* em pacientes COVID-19. Pois mesmo com baixas taxas de coinfeção reportadas, quando presente, pode desdobrar em complicações levando a COVID-19 de forma grave e aumenta a chance de morte do paciente em decorrência de tal coinfeção (Adeiza et al., 2020; Araújo et al., 2021; Garcia-Vidal et al., 2021; Mahmoudi, 2020).

Sendo essas correlações encontradas em nível de espécies por consequência de associações com a doença e o uso de antibióticos, mas não para carga viral fecal, uso de antivirais, corticosteroides (Yeoh et al., 2021). Já entre os pacientes que fizeram uso de antibiótico (amoxicilina/clavulanato, cefalosporina e tetraciclina) antes de darem entrada no hospital, foi observado uma maior heterogeneidade da população bacteriana e redução adicional de bactérias simbióticas benéficas para a imunidade do hospedeiro, quando comparadas com o grupo COVID-19 positivo sem uso de antibióticos, apresentando redução de *F. prausnitzii*, *E. rectale*, *R. obeum* e *D. formicigenenerans* (Zuo et al., 2020).

Em outro estudo, os autores observaram um enriquecimento de grupos taxonômicos como *Parabacteroides*, *Sutterella wadsworthensis* e *Bacteroides caccae* e depleção de *Adlercreutzia equolifaciens*, *D. formicigenenerans* e *C. leptum* em pacientes com COVID-19 em relação à pacientes saudáveis (Yeoh et al., 2021). Importante ressaltar que em entre pacientes do grupo moderado, Yeoh et al. (2021), observaram que o uso de antibióticos por pacientes internados com COVID-19 não estava associado à melhores resultados da doença, pois não observaram diferenças no tempo de internação hospitalar.

Interessante salientar que a persistência de alguns sintomas apresentados durante a COVID-19 continua sendo relatada pelos pacientes, mesmo após apresentarem resultados negativos para a presença do vírus (Carfi et al., 2020). Os autores observaram que a disbiose desses pacientes com COVID-19 persistiu por bastante tempo, mesmo após a eliminação do SARS-

CoV-2 (Yeoh et al., 2021; Zuo et al., 2020). Com relação ao uso de corticosteróides, terapia frequentemente utilizada por pacientes que evoluíram para o quadro de SDRA, embora Yeoh et al. (2021) não tenha encontrado correlação entre o uso de corticosteróides por pacientes com COVID-19 e a disbiose, a dexametasona foi capaz de promover a disbiose em camundongos, além de promover uma regulação negativa na expressão do gene *Muc2* (Huang et al., 2015).

Ao avaliar a relação entre bactérias presentes nas fezes com a carga viral, observaram que 14 espécies bacterianas possuíam relação com a carga viral fecal (Zuo et al., 2020). Destas, 4 espécies de *Bacteroides* que apresentaram relação inversamente proporcional com a carga viral, a saber *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* e *Bacteroides ovatus* como destacado pelos autores, apresentam atividade supressora na expressão do gene *ECA2* do cólon de murinos, enquanto bactérias do gênero *Coprobacillus*, associadas positivamente à casos severos de COVID-19, regulam positivamente a expressão de *ECA2* neste tecido (Geva-Zatorsky et al., 2017). Ao avaliar a expressão de *ECA2* em camundongos, também foi possível observar que a microbiota intestinal é capaz de regular a expressão de *ECA2* (Yang et al., 2020). Dados corroboram, e demonstram que mesmo após apresentarem negativos para amostras coletadas do trato respiratório, pacientes recuperados de COVID-19 apresentam diferenças na composição de sua microbiota em comparação com indivíduos saudáveis tendo sido observado enriquecimento de espécies como *B. dentium* e *L. ruminis* e depleção de *E. rectale*, *R. bromii*, *F. prausnitzii* e *B. longum* (Yeoh et al., 2021).

Avaliando pacientes com COVID-19, foi observado uma relação entre as bactérias produtoras de butirato com marcadores inflamatórios. Foram encontradas correlações negativas entre *C. butyricum* com níveis de Proteína C reativa tanto no grupo geral como grupo crítico (Tang et al., 2020). Além disso, no grupo grave, foi observada uma relação positiva entre os níveis de neutrófilos com *F. prausnitzii* e *C. leptum* (Tang et al., 2020). Sabendo que o butirato é um inibidor de histona desacetilase, o papel desse AGCC foi investigado na regulação da expressão gênica no tecido epitelial intestinal de camundongos a fim de estabelecer relações entre o risco aumentado de COVID-19 em hipertensos com a disbiose intestinal e notaram que houve redução da expressão de genes como *ECA2* e *Tmprss2* e aumento de *Adam17* no epitélio intestinal em camundongos tratados com butirato (Li et al., 2021). Como foi observada redução na população de bactérias produtoras de butirato, análises complementares podem ser realizadas a fim de observar a integridade do epitélio intestinal e possíveis consequências como bacteremias, resultantes de translocação bacteriana.

Ao avaliarem marcadores bioquímicos em pacientes com COVID-19 e H1N1, observaram-se diferenças significativas para contagem de plaquetas, AST, IL-4 e TNF- α ; mas ao comparar os pacientes com COVID-19 com o grupo de indivíduos saudáveis, foram encontradas diferenças significativas para contagem de linfócitos, IL-6, e TNF- α (Gu et al., 2020). Ao compararem marcadores bioquímicos de pacientes com COVID-19 e indivíduos saudáveis, foi possível correlacionar negativamente a redução *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Roseburia* e *Ruminococcaceae UCG-013* com níveis de Proteína C Reativa, procalcitonina e D-dímero. Além disso, níveis mais altos de Proteína C Reativa e D-dímeros estavam positivamente associados ao enriquecimento bacteriano encontrado em pacientes com COVID-19 (Gu et al., 2020).

Com base nesses achados, é possível observar que a existência de uma relação entre a disbiose intestinal com a gravidade da COVID-19, através do chamado eixo intestino-pulmão devido ao SARS-CoV-2. O próprio processo inflamatório decorrente da COVID-19 é capaz de causar disbiose intestinal nesses indivíduos, que pode ser agravada pelo uso de antibióticos. Esse desbalanço pode resultar na redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e também de butirato, que podem contribuir para a apoptose epitelial do intestino. Além disso, foram relatados, em pacientes com COVID-19, que há enriquecimento de bactérias que promovem o aumento da expressão da *ECA2* e consequente retardo na eliminação viral. Todo esse conjunto de fatores podem levar ao agravamento do quadro, inclusive à maior predisposição pelo desenvolvimento de bacteremias e outras infecções secundárias.

Devido a capacidade de a microbiota intestinal estimular o sistema imune inato e adaptativo, pode-se afirmar que a microbiota também é capaz de apresentar efeitos à longas distâncias, como nos pulmões, através do eixo intestino-pulmão (Enaud et al., 2020).

Por fim, Magalhães et al. (2021), propõem em sua revisão que pacientes idosos, diabéticos e hipertensos, população esta que apresenta as comorbidades mais comuns associadas à morte por COVID-19, também apresentam disbiose, com aumento da proporção de bactérias pró-inflamatórias.

Com base em dados de experimentos e de ensaios clínicos obtidos com outras doenças virais e/ou do trato respiratório, diferentes autores vêm propondo o uso de probióticos como terapia complementar no tratamento de pacientes com COVID-19 e até mesmo na sua prevenção. O intuito seria de modular o sistema imune e tratar os sinais e sintomas decorrentes da infecção, reduzindo o processo inflamatório e seus respectivos marcadores bioquímicos, carga viral e riscos de coinfeções por bactérias oportunistas. Além disso, os probióticos mostraram-se capazes de promover o aumento da proporção de bactérias simbiotes benéficas, da fermentação de carboidrato e produção de butirato e conseqüentemente, fortalecimento dos enterócitos (Baud et al., 2020; Bottari et al., 2020; Gohil et al., 2021; Lopez-Santamarina et al., 2021; Mirzaei et al., 2021; Patra et al., 2021; Singh & Rao, 2021).

Os estudos acerca da microbiota e os mecanismos envolvidos nos processos de homeostasia e modulação do sistema imunológico, são um campo “fértil”; todavia ainda carecem de mais análises. Embora ainda não se tenham bem estabelecidos os mecanismos de ação dos probióticos em doenças virais do trato respiratório, alguns mecanismos já foram propostos por (Mirzaei et al., 2021):

- Ativação das reações imunológicas através de interleucinas, células NK, células T Helper 1, e produção de IgA;
- Indução de proteção da mucosa através das mucinas, que são proteínas que podem se fixar aos vírus e impedir sua replicação;
- Produção de componentes antivirais, bem como a produção de bacteriocinas e peróxido de hidrogênio;
- Indução de geração de baixos níveis de óxido nítrico por células hospedeiras e produção de desidrogenase;
- Indução da diferenciação de Linfócitos T citotóxicos a partir de células T CD8⁺, que irão matar as células infectadas
- Diferenciação de células T CD4⁺ em células Th1 e Th2.

Aliado aos probióticos, poderia ser administrado em conjunto aos pacientes com COVID-19, uma suplementação oral contendo carboidratos fermentescíveis, a fim de favorecer a produção de ácidos graxos de cadeia curta pela microbiota e assim melhorar a função da barreira intestinal (Arhcer & Kramer, 2020).

Portanto, conforme todo o exposto, há a necessidade de investigar o papel dos probióticos e entender os pormenores da sua ação, podendo ser proposto como abordagem terapêutica adjuvante no tratamento da COVID-19. Justamente, devido às propriedades conhecidas na modulação da resposta inflamatória, da carga viral, no fortalecimento do sistema imunológico e no fortalecimento da barreira intestinal e conseqüente papel nas infecções secundárias. Além disso, os probióticos apresentam-se normalmente seguros, o que permite financiamento e execução de estudos em larga escala (Reuben et al., 2021).

Conforme pode ser observado na tabela a seguir (Tabela 1), atualmente, 14 ensaios clínicos relacionados ao uso de probióticos e COVID-19, estão cadastrados na plataforma *Clinical Trials*. Os ensaios estão sendo conduzidos em diversos países, como Espanha, Itália e Estados Unidos da América, e diferentes desfechos estão sendo avaliados tanto na prevenção como no tratamento da COVID-19: redução no tempo de internação, evolução da gravidade da doença e carga viral. Importante destacar que alguns desses estudos programaram avaliar também alguns desfechos secundários importantes na elucidação da relação da manutenção do equilíbrio microbiano com a resposta inflamatória da COVID-19 ao monitorarem marcadores inflamatórios.

No entanto, mais estudos deverão ser feitos, especialmente, os que envolvem uma abordagem multicêntrica, com um “n” amostral maior e mais bem controlado, evitando vieses.

A microbiota intestinal pode ser influenciada por diferentes hábitos alimentares e culturais (Senghor et al., 2018), além disso, os benefícios são específicos das cepas, portanto é necessário estabelecer cientificamente quais as espécies seriam benéficas no contexto COVID-19 (Mirzaei et al., 2021). É indubitável, no entanto, que se apresenta como uma abordagem terapêutica promissora e que poderá mudar a forma como as doenças infecciosas são compreendidas e tratadas.

Tabela 1 - Ensaios clínicos em desenvolvimento registrados na plataforma *ClinicalTrials*, avaliando o uso de probióticos no tratamento e prevenção de COVID-19.

Título do estudo	Tipo de estudo	Intervenções	Desfechos primários avaliados	Desfechos secundários avaliados	Período de tempo avaliado	Código do Ensaio Clínico
Efficacy of Probiotics in Reducing Duration and Symptoms of COVID-19 (PROVID-19)	Ensaio clínico controlado, duplo cego e randomizado.	- Suplemento dietético com probióticos (2 cepas 10×10^9 UFC); - Suplemento dietético placebo (amido de batata e estereato de magnésio).	- Duração dos sintomas de COVID-19.	- Severidade da COVID-19; - Avaliação da microbiota oral e fecal nos dias 1 e 10.		NCT04621071
Study to Evaluate the Effect of a Probiotic in COVID-19	Ensaio clínico randomizado.	- Não tratados; - Suplemento dietético contendo 1×10^9 UFC, administradas por 30 dias	- Pacientes com alta da UTI em até 30 dias.	- Pacientes com alta domiciliar em até 30 dias; - Mortalidade, em até 30 dias; - Segurança do tratamento – número de eventos adversos; - Novos casos de infecção de SARS-CoV-2 entre profissionais da saúde; - Pacientes com resultados negativos para infecção por SARS-CoV-2.		NCT04390477
Efficacy of Intranasal Probiotic Treatment to Reduce Severity of Symptoms in COVID-19 Infection	Estudo clínico prospectivo, randomizado, mono-cego.	- Irrigação nasal com Probiomrise (2,4 bilhões UFC) de <i>Lactococcus lactis</i> W136, duas vezes ao dia, durante 14 dias; - Irrigação nasal com solução salina, duas vezes ao dia, durante 14 dias.	- Alteração na gravidade da infecção por COVID-19, avaliado durante um período de 4 semanas;	-Número de dias com sintomas de anosmia (perda de olfato); - Intensidade máxima alcançada na avaliação geral de sintomas de infecção por COVID-19, conforme avaliação pela Escala Visual Analógica (EVA); - Número de dias em que a medicação de resgate é necessária.	4 semanas	NCT04458519
Changes in Viral Load in COVID-19 After Probiotics	Ensaio clínico randomizado, mono-cego	- Apenas medicamentos aprovados pelo comitê hospitalar; - Medicamentos aprovados pelo comitê hospitalar e suplementação nutricional.	- Avaliação da carga viral, através do esfregaço nasofaríngeo, durante o período de internação.	- Indicadores clínicos na admissão e a cada 48 h: - Necessidade ou não de ventilação mecânica, - Níveis de Il-6; - Tempo de internação em UTI; - Tempo de internação hospitalar; - Análise do microbioma das fezes.		NCT04666116

<p>Evaluation of the Probiotic <i>Lactobacillus coryniformis</i> K8 on COVID-19 Prevention in Healthcare Workers</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, mascaramento quádruplo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Uma cápsula por dia, contendo 3×10^9 CFU/dia, durante dois meses; - Uma cápsula placebo por dia, durante 12 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidência de infecções por SARS-CoV-2 em trabalhadores da saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidência de admissões hospitalares causadas por infecção por SARS-CoV-2; - Incidência de admissões em UTI causadas por infecção por SARS-CoV-2; - Incidência de pneumonia decorrente de infecção por SARS-CoV-2; - Incidência de necessidade de suporte de oxigênio causada por infecção por SARS-CoV-2; - Incidência de sintomas gastrointestinais decorrentes da infecção por SARS-CoV-2; - Número de dias com temperatura corporal acima de 37,5 °C; - Número de dias com tosse; - Número de dias com fadiga; - Necessidade de tratamento farmacológico para COVID-19. 	<p>8 semanas.</p>	<p>NCT04366180</p>
<p>The Effect of Probiotic Supplementation on SARS-CoV-2 Antibody Response After COVID-19</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, mascaramento quádruplo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação dietética com 10^8 UFC de <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 + 10 µg de vitamina D3 durante 6 meses. - Suplementação dietética com placebo + 10 µg de vitamina D3 durante 6 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpos específicos para SARS-CoV-2 	<ul style="list-style-type: none"> - Manutenção da soroconversão em indivíduos soropositivos (IgG e IgM específicos para SARS-CoV-2); - Duração de sintomas de COVID-19 avaliados em um questionário semanal; - Gravidade dos Sintomas de COVID-19; - Mudança dos níveis de IgA presentes na saliva; - Alteração dos níveis de anticorpos anti-A, anti-B e anti-Tn; - Ativação do sistema imune inato, <ul style="list-style-type: none"> - Citocinas, - Anticorpos totais, - Ativação de células T, - Ativação de células B; - Inflamação intestinal; - Função da barreira intestinal; - Marcadores indiretos da permeabilidade intestinal. 	<p>Avaliações ocorrerão por 3 meses + 6 meses</p>	<p>NCT04734886</p>

<p>Effect to the Consumption of a <i>Lactobacillus</i> strain on the incidence of COVID-19 in the Elderly</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, com mascaramento quádruplo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação dietética com uma cápsula de placebo por dia, a ser administrada junto à uma das principais refeições, durante 3 meses; - Suplementação dietética com uma cápsula por dia, contendo a cepa probiótica (3×10^9 UFC) junto à uma das principais refeições, durante 3 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidência de infecções por SARS-CoV-2. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidência de admissões hospitalares causadas por infecção por SARS-CoV-2; - Incidência de admissões em UTI causadas por infecção por SARS-CoV-2; - Incidência de pneumonia decorrente de infecção por SARS-CoV-2; - Incidência de necessidade de suporte de oxigênio causada por infecção por SARS-CoV-2; - Incidência de sintomas gastrointestinais decorrentes da infecção por SARS-CoV-2; - Número de dias com temperatura corporal acima de 37,5 °C; - Número de dias com tosse; - Número de dias com fadiga; - Uso de tratamento farmacológico em caso de infecção por COVID-19; - Níveis séricos anticorpos IgG para SARS-CoV-2 (6 semanas após segunda dose da vacina); - Níveis séricos de anticorpos IgA para SARS-CoV-2 (6 semanas após segunda dose da vacina). 	<p>3 meses</p>	<p>NCT04756466</p>
<p>Oxygen-Ozone as Adjuvant Treatment in Early Control of COVID-19 Progression and Modulation of the Gut Microbial Flora (PROBIOZOVID)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento suporte: Azitromicina (500 mg/dia), alternativamente lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2x/dia ou darunavir 800mg/dia + ritonavir 100 mg/dia ou darunavir/cobicistat 800/150 mg 1x/dia. - Hidroxicloroquina 200mg, 2x/dia. - Tratamento experimental: Auto-hemoterapia sistêmica com 30 mcg de ozônio/ml – 250 mL, 2x ao dia, durante 7 dias. - Suplementação dietética com SivoMixx (200 bilhões). - Tratamento de suporte. 	<ul style="list-style-type: none"> - Variação no número de pacientes que requerem intubação orotraqueal, apesar do tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Variação na mortalidade; - Variação no tempo de internação hospitalar; - Variação nos níveis de IL-1; - Variação nos níveis de IL-6; - Variação nos níveis de IL-10; - Variação nos níveis de TBF-α; - Variação nos valores de diferenciação de CD4+ e CD38; - Variação no valor de CD8+ e CD38; - Variação nos valores de calprotectina; - Variação nos valores de lipopolissacarídeos (LPS); - Variação nos valores de zonulina; - Variação nos níveis de $\alpha 1$ anti-tripsina. 	<p>21 dias</p>	<p>NCT04366089</p>

Efficacy of <i>L. plantarum</i> e <i>P. acidilactici</i> in Adults With SARS-CoV-2 and COVID-19	Ensaio clínico randomizado, controlado.	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação dietética com uma combinação de <i>L. plantarum</i> CECT 30292, <i>L. plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485, <i>P. acidilactici</i> CECT 7483, em uma cápsula de hidróxi-metil-propil celulose contendo maltodextrina como adjuvante. - Cápsula de hidróxi-metil-propil celulose contendo maltodextrina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Severidade da progressão de COVID-19; - Tempo de internação em UTI; - Taxa de mortalidade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Carga viral; - Anormalidades pulmonares; - Níveis de imunoglobulinas; - Manifestações do trato gastrointestinal; - Microbioma fecal; - Eventos adversos; - Alteração em biomarcadores séricos: PCR e D-dímero; - Duração de sintomas individuais, como febre, tosse, mialgia, dispnéia e dores de cabeça; 	30 dias	NCT 04517422
Reduction of COVID-19 Transmission to Health Care Professionals	Ensaio clínico não-randomizado	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes positivos para COVID-19 à determinação do grupo sanguíneo e titulação de anticorpos - Pacientes negativos para COVID-19 à determinação do grupo sanguíneo e titulação de anticorpos; - Voluntários saudáveis, não-testados, titulação de anticorpos e suplementação dietética com probióticos (Probiactiol Plus – Metagenics). 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentração de anticorpos Anti-A com 0, 4 dias e 1, 2 e 3 semanas; - Concentração de anticorpos Anti-B com 0 e 4 dias e, 1, 2 e 3 semanas; - Grupo sanguíneo. 	-		NCT 04462627
Efficacy and Tolerability of ABBC1 in Volunteers Receiving the Influenza or COVID-19 Vaccine	Ensaio clínico randomizado, monocêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação dietética com ABBC1 Immuoessencial + Vacina para Influenza; - Suplementação dietética com placebo + Vacina para Influenza; - Suplementação dietética com ABBC1 Immuoessencial + Vacina para COVID-19; - Suplementação dietética com placebo + Vacina para COVID-19. 	<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria na resposta imunológica aguda e retardada à vacina para Influenza após a suplementação; - Melhoria na resposta imunológica aguda e retardada à vacina para COVID-19 após a suplementação; - Variação nos níveis sanguíneos de selênio e zinco. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidência de Influenza; - Incidência de COVID-19; - Mudança média na escala ordinal da OMS; - Febre; - Número de indivíduos com tosse, durante o estudo; - Número de indivíduos com mialgia, durante o estudo; - Número de indivíduos com dispnéia, durante o estudo; - Número de indivíduos com anosmia/ageusia, durante o estudo; - Taxas de readmissão hospitalar durante o tempo de estudo; - Variação nos níveis de glicose no sangue; - Incidência de eventos adversos ao produto em estudo; - Histórico da dieta. 	COVID-19: 35 dias e, Influenza: 30 dias.	NCT 04798677

<p>Synbiotic Therapy of Gastrointestinal Symptoms During COVID-19 Infection (SynCov)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.</p>	<p>- Suplementação dietética duas vezes ao dia com Omnibiotic-Biotic®10 AAD contendo <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W55, <i>Lactobacillus paracasei</i> W20, <i>Lactobacillus plantarum</i> W1, <i>Lactobacillus plantarum</i> W62, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> W71 e <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 além de amido de milho, maltodextrina, inulina, cloreto de potássio, hidrolisados de proteína de arroz, sulfato de magnésio, frutooligosacarídeo, amilases, sulfato de manganês e flavorizante de baunilha</p> <p>- Suplementação dietética, duas vezes ao dia, com placebo (amido de milho, maltodextrina, inulina, cloreto de potássio, hidrolisados de proteína de arroz, sulfato de magnésio, frutooligosacarídeo, amilases, sulfato de manganês e flavorizante de baunilha).</p>	<p>- Calprotectina nas fezes.</p>	<p>- Frequência de evacuação; - Consistência das fezes; - Sintomas gastrointestinais; - Duração da COVID-19; - Severidade da COVID-19; - Diarreia; - Zonulina nas fezes; - Composição do da microbiota.</p>	<p>30 dias</p>	<p>NCT 04420676</p>
<p>Microbiome Therapy in COVID-19 Primary Care Support (MiCel)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.</p>	<p>- Uso de spray contendo 3 diferentes linhagens benéficas de <i>Lactobacillus</i>, durante 2 semanas; - Uso de spray placebo, durante 2 semanas; - Ausência de uso do spray.</p>	<p>- Alteração na gravidade dos sintomas da infecção de COVID-19 após uso do spray com microbioma.</p>	<p>- Alteração na duração os sintomas da infecção de COVID-19 após uso do spray com microbioma; - Variação no número absoluto de SARS-CoV-2 após uso do spray com microbioma; - Variação no número absoluto de bactérias patogênicas específicas após uso do spray com microbioma; - Variação do microbioma de nariz e garganta após uso do spray com microbioma; - Índice de prevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 nos membros da família dos pacientes; - Prevalência de COVID-19 entre os familiares dos pacientes.</p>	<p>3 semanas</p>	<p>NCT04793997</p>

Effect of <i>Lactobacillus</i> on the Microbiome of Household Contacts Exposed to COVID-19	Ensaio clínico randomizado de atribuição paralela	- Ingestão de 2 cápsulas por dia contendo <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, durante 28 dias. - Ingestão de 2 cápsulas por dia, de placebo, durante 28 dias.	- Variação na diversidade de Shannon.	- Variação na diversidade de Shannon em pacientes que desenvolveram COVID-19.	Dias 7 e 28.	NCT04399252
Bacteriotherapy in the Treatment of COVID-19 (BACT-ovid)	Estudo observacional, retrospectivo de caso-controle.	<p>- Tratamento suporte: Azitromicina (500 mg/dia), alternativamente lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2x/dia ou darunavir 800mg/dia + ritonavir 100 mg/dia ou darunavir/cobicistat 800/150 mg 1x/dia. Hidroxicloroquina 200mg, 2x/dia.</p> <p>- Tratamento experimental: Suplementação dietética com SivoMixx (200 bilhões) - <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM322245, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSM 32246, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSM 32247, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 32241, <i>Lactobacillus helveticus</i> DSM 32242, <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 32243, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 32244, <i>Lactobacillus brevis</i> DSM 27961. Tratamento suporte.</p>	- Diferença no tempo de desaparecimento da diarreia aguda.	-Diferença no número de pacientes que requerem intubação orotraqueal; - Diferença na mortalidade bruta; - Diferença no tempo de internação, para pacientes internados no hospital.		NCT04368351

* Maiores detalhes destes estudos podem ser consultados no site da plataforma (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>) utilizando o código do ensaio clínico. Fonte: Autores.

4. Conclusão

Abordagens terapêuticas para COVID-19 é um tema “espinhoso”, contudo, urgente e requer crescente demanda de estudos.

É indubitavelmente necessário o desenvolvimento de estratégias de manejo do uso de antibióticos em pacientes com COVID-19, na tentativa de reduzir/eliminar o uso empírico destes medicamentos, além do incentivo ao emprego de metodologias para detecção e identificação de patógenos, aliadas a dados epidemiológicos locais, de modo a permitir uma antibioticoterapia adequada. O uso de antimicrobianos, de forma não racional, no tratamento da COVID-19 é um ponto crítico que poderá resultar em desfechos desfavoráveis e surgimento de micro-organismos multirresistentes.

Neste contexto, surge a ideia de propostas inovadoras que buscam modular a resposta do hospedeiro contra o vírus, de forma segura e não farmacológica, algo que inicialmente parecem “soar” intangível. Entretanto, a possibilidade do uso de probióticos, como “armas” que possam atuar na imunomodulação a fim de evitar complicações da COVID-19, com base nos estudos disponíveis para doenças respiratórias, parecem uma abordagem terapêutica promissora. Todavia, ensaios clínicos com desenho experimental baseado no modelo PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” - desfecho) e com “robustez” estatísticas devem ser realizados, necessário que os resultados destes ensaios clínicos sejam aguardados, antes de inferir conclusões.

Portanto, se evidencia a necessidade de estudos multicêntricos, a fim de caracterizar a disbiose associada à COVID-19 nas mais diversas populações, especialmente as mais vulneráveis aos piores desfechos, como obesos, diabéticos e hipertensos. A elucidação do papel da microbiota neste processo inflamatório “abre portas” para estudo de desenvolvimento de novos probióticos.

Agradecimentos

A Universidade de Brasília, ao laboratório de Análises Clínicas, ao Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica (LabMIC) e ao grupo do projeto Superbug.UnB.

Conflito de interesse

Os autores afirmam não haver conflito de interesses.

Referências

- Abd-Elsalam, S., Esmail, E. S., Khalaf, M., Abdo, E. F., Medhat, M. A., El Ghafar, M. S. A., Ahmed, O. A., Soliman, S., Serangawy, G. N., & Alborai, M. (2020). Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(4), 1635–1639. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0873>
- Abelenda-Alonso, G., Padullés, A., Rombauts, A., Gudiol, C., Pujol, M., Alvarez-Pouso, C., Jodar, R., & Carratalà, J. (2020). Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 41(11), 1371–1372. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.381>
- Abreu, J. A. C. de, & Silva, F. B. A. (2021). A double-edged sword: bacterias & Covid-19. *Brazilian Journal of Development*, 7(5), 53750–53769. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n5-670>
- Adeiza, S. S., Shuaibu Bello, A., & Shuaibu, M. G. (2020). Random Effects Meta-Analysis of COVID-19/S. Aureus Partnership in Co-Infection. *SSRN Electronic Journal*, 15, 1–10. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3724705>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021a). *Anvisa aprova o uso emergencial de mais uma associação de anticorpos contra o novo coronavírus*. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/anvisa-aprova-o-uso-emergencial-de-mais-uma-associacao-de-anticorpos-contra-o-novo-coronavirus>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021b). *Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contra-o-coronavirus>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021c). *Aprovado uso emergencial de anticorpos para tratamento de COVID-19*. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aprovado-uso-emergencial-de-anticorpos-para-tratamento-de-covid-19>

- Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K., Phru, C. S., Rahman, M., Zaman, K., Somani, J., Yasmin, R., Hasnat, M. A., Kabir, A., Aziz, A. B., & Khan, W. A. (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 214–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
- Aktas, B., & Aslim, B. (2020). Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turkish Journal of Biology*, 44(Special issue 1), 265–272. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>
- Aleksandrova, K., Romero-Mosquera, B., & Hernandez, V. (2017). Diet, gut microbiome and epigenetics: Emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*, 9(9), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu9090962>
- Andreani, J., Le, M., Du, I., Jardot, P., & Rolland, C. (2020). In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microbial Pathogenesis*, 145. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104228>
- Araújo, L. O., Freitas, P. J. F. de, Abreu, J. A. C. de, Freitas, N. L. de, & Brandão, F. (2021). Coinfecção Com Staphylococcus Aureus Como Agravante Da Covid-19. *Revista Unimontes Científica*, 23(1), 1–20. <https://doi.org/10.46551/ruc.v23n1a03>
- Arhcer, D. L., & Kramer, D. C. (2020). The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrates as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00292>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
- Baghbani, T., Nikzad, H., Azadbakht, J., Izadpanah, F., & Haddad Kashani, H. (2020). Dual and mutual interaction between microbiota and viral infections: a possible treat for COVID-19. *Microbial Cell Factories*, 19(1), 1–25. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01483-1>
- Barko, P. C., McMichael, M. A., Swanson, K. S., & Williams, D. A. (2018). The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 9–25. <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>
- Bassis, C. M., Erb-Downward, J. R., Dickson, R. P., Freeman, C. M., Schmidt, T. M., Young, V. B., Beck, J. M., Curtis, J. L., & Huffnagle, G. B. (2015). Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*, 6(2), 1–10. <https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>
- Baud, D., Dimopoulou Agri, V., Gibson, G. R., Reid, G., & Giannoni, E. (2020). Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Frontiers in Public Health*, 8(May), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>
- Beck, J. M. (2014). ABCs of the lung microbiome. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(SUPPL. 1), 5–8. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-188MG>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., ... Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
- Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017). Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*, 46(4), 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Bhat, M. I., & Kapila, R. (2017). Dietary metabolites derived from gut microbiota: Critical modulators of epigenetic changes in mammals. *Nutrition Reviews*, 75(5), 374–389. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux001>
- Blaser, M. J. (2014). *Missing Microbes : How the Overuse of Antibiotics Is Fueling Our Modern Plagues*. Henry Holt and Company.
- Bolduc, J.-F., Hany, L., Barat, C., Ouellet, M., & Tremblay, M. J. (2017). Epigenetic Metabolite Acetate Inhibits Class I/II Histone Deacetylases, Promotes Histone Acetylation, and Increases HIV-1 Integration in CD4 + T Cells. *Journal of Virology*, 91(16). <https://doi.org/10.1128/jvi.01943-16>
- Borba, M. G. S., Val, F. F. A., Sampaio, V. S., Alexandre, M. A. A., Melo, G. C., Brito, M., Mourão, M. P. G., Brito-Sousa, J. D., Baía-da-Silva, D., Guerra, M. V. F., Hajjar, L. A., Pinto, R. C., Balieiro, A. A. S., Pacheco, A. G. F., Santos, J. D. O., Naveca, F. G., Xavier, M. S., Siqueira, A. M., Schwarzbald, A., & Lacerda, M. V. G. (2020). Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 3(4), e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Borges, F. M., Paula, T. O. de, Gameiro, J., Silva, V. L. da, & Diniz, C. G. (2014). O papel da microbiota na modulação da homeostase dos hospedeiros: correlação entre micobioma intestinal e obesidade. *HU Revista*, 40(1 e 2), 107–116. <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2452/932>
- Bottari, B., Castellone, V., & Neviani, E. (2020). Probiotics and Covid-19. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 0(0), 1–7. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1807475>
- Brandão, F., Esher, S. K., Ost, K. S., Pianalto, K., Nichols, C. B., Fernandes, L., Bocca, A. L., Poças-Fonseca, M. J., & Alspaugh, J. A. (2018). HDAC genes play distinct and redundant roles in *Cryptococcus neoformans* virulence. *Scientific Reports*, 8(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21965-y>
- Bultman, S. J. (2017). Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(1), 1–12. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500902>
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178(March), 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., ... Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787–1799. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>

- Cao, T., Zhang, X., Chen, D., Zhang, P., Li, Q., & Muhammad, A. (2018). The epigenetic modification during the induction of Foxp3 with sodium butyrate. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 40(4), 309–318. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1480631>
- Carfi, A., Bernabei, R., & Landi, F. (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Napoli, R. Di. (2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C. P., Veiga, V. C., Avezum, A., Damiani, L. P., Marcadenti, A., Kawano-Dourado, L., Lisboa, T., Junqueira, D. L. M., de Barros e Silva, P. G. M., Tramujas, L., Abreu-Silva, E. O., Laranjeira, L. N., Soares, A. T., Echenique, L. S., Pereira, A. J., Freitas, F. G. R., ... Berwanger, O. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041–2052. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2019014>
- Chaccour, C., Casellas, A., Blanco-Di Matteo, A., Pineda, I., Fernandez-Montero, A., Ruiz-Castillo, P., Richardson, M.-A., Rodríguez-Mateos, M., Jordán-Iborra, C., Brew, J., Carmona-Torre, F., Giráldez, M., Laso, E., Gabaldón-Figueira, J. C., Dobaño, C., Moncunill, G., Yuste, J. R., Del Pozo, J. L., Rabinovich, N. R., ... Fernández-Alonso, M. (2021). The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*, 32, 100720. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>
- Chen, X., Liao, B., Cheng, L., Peng, X., Xu, X., Li, Y., Hu, T., Li, J., Zhou, X., & Ren, B. (2020). The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(18), 7777–7785. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
- Chlamydas, S., Papavassiliou, A. G., & Piperi, C. (2020). Epigenetic mechanisms regulating COVID-19 infection. *Epigenetics*, 16(3), 263–270. <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1796896>
- Chunxi, L., Haiyue, L., Yanxia, L., Jianbing, P., & Jin, S. (2020). The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *Journal of Immunology Research*. <https://doi.org/10.1155/2020/2340670>
- Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2020). COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? *Clinical Infectious Diseases*, 71(10), 2736–2743. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa524>
- Coleman, O. I., & Nunes, T. (2016). Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications. *BioResearch Open Access*, 5(1), 279–288. <https://doi.org/10.1089/biores.2016.0028>
- Costa, A. N., Costa, F. M. da, Campos, S. V., Salles, R. K., & Athanazio, R. A. (2018a). The pulmonary microbiome: Challenges of a new paradigm. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(5), 424–432. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000209>
- Costa, A. N., Costa, F. M. da, Campos, S. V., Salles, R. K., & Athanazio, R. A. (2018b). The pulmonary microbiome: Challenges of a new paradigm. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(5), 424–432. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000209>
- Costa, M. G. M., & Rocha, J. S. (2021). Modulação Da Microbiota Intestinal Como Estratégia De Resposta Imunológica À Covid-19. *Revista Multidisciplinar Em Saúde*, 2(2). <https://doi.org/10.51161/rem/s/1192>
- De Sousa-Majer, M. J., Hardie, D. C., Turner, N. C., & Higgins, T. J. V. (2007). Bean alpha-amylase inhibitors in transgenic peas inhibit development of pea weevil larvae. *Journal of Economic Entomology*, 100(4), 1416–1422. [https://doi.org/10.1603/0022-0493\(2007\)100\[1416:BAITP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1603/0022-0493(2007)100[1416:BAITP]2.0.CO;2)
- Demehri, F. R., Barrett, M., Ralls, M. W., Miyasaka, E. A., Feng, Y., & Teitelbaum, D. H. (2013). Intestinal epithelial cell apoptosis and loss of barrier function in the setting of altered microbiota with enteral nutrient deprivation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 3(DEC), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00105>
- Deriu, E., Boxx, G. M., He, X., Pan, C., Benavidez, S. D., Cen, L., Rozengurt, N., Shi, W., & Cheng, G. (2016). Influenza Virus Affects Intestinal Microbiota and Secondary Salmonella Infection in the Gut through Type I Interferons. *PLoS Pathogens*, 12(5), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005572>
- Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., & Huffnagle, G. B. (2015). Homeostasis and its disruption in the lung microbiome. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 309(10), L1047–L1055. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00279.2015>
- Dogra, S. K., Doré, J., & Damak, S. (2020). Gut Microbiota Resilience: Definition, Link to Health and Strategies for Intervention. *Frontiers in Microbiology*, 11(September), 2014–2021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.572921>
- Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., Lugo-Villarino, G., & Neyrolles, O. (2018). The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology*, 20(12), 1–9. <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>
- Elsayed, S., & Zhang, K. (2004). Human infection caused by *Clostridium haethewayi*. *Emerging Infectious Diseases*, 10(11), 1950–1952. <https://doi.org/10.3201/eid1011.040006>
- Enaud, R., Prevel, R., Ciarlo, E., Beaufile, F., Wieërs, G., Guery, B., & Delhaes, L. (2020). The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(February), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>
- Fadel, R., Morrison, A. R., Vahia, A., Smith, Z. R., Chaudhry, Z., Bhargava, P., Miller, J., Kenney, R. M., Alandagen, G., & Ramesh, M. S. (2020). Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2114–2120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
- Federal Drug Administration. (2021). *Emergency Use Authorization (EUA) of Casirivimab and Imdevimab* (p. 27). <https://www.fda.gov/media/143892/download>
- Ferreira, M. V. C., Paes, V. R., & Lichtenstein, A. (2008). Penicilina: oitenta anos. *Rev. Med.*, 87(4), 272–276. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v8i4p272-276>

- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., Dold, C., Faust, S. N., Finn, A., Flaxman, A. L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., ... Yau, Y. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, *396*(10249), 467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Freitas, N. L. de, Azevedo, P. R. G., & Brandão, F. (2020). A glance upon epigenetic and COVID-19. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, *92*(4), 1–3. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020201451>
- Gagnière, J., Raisch, J., Veziant, J., Barnich, N., Bonnet, R., Buc, E., Bringer, M. A., Pezet, D., & Bonnet, M. (2016). Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(2), 501–518. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.501>
- Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafia, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., ... Torres, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
- Gautret, P., Lagier, J., Parola, P., & Hoang, V. T. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *56*(1). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Geremia, D. A. A., Peixe, J. B., Barreto, B. S. P., Frohlich, F., Tossatti, I. P. B., De Sene, M. R. I., Meier, L. F. S., & Feitosa, I. B. (2021). O papel do intestino na homeostase imunológica. *Brazilian Journal of Development*, *7*(6), 55181–55191. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-091>
- Geva-Zatorsky, N., Sefik, E., Kua, L., Pisman, L., Tan, T. G., Ortiz-Lopez, A., Yanortsang, T. B., Yang, L., Jupp, R., Mathis, D., Benoist, C., & Kasper, D. L. (2017). Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell*, *168*(5), 928–943.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.022>
- Gohil, K., Samson, R., Dastager, S., & Dharne, M. (2021). Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. *3 Biotech*, *11*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02554-1>
- Gomes, A. P. P. (2017). *A microbiota intestinal e os desenvolvimentos recentes sobre o seu impacto na saúde e na doença* [Universidade de Lisboa]. https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36100/1/MICF_Ana_Patricia_Gomes.pdf
- Gregoret, I. V., Lee, Y. M., & Goodson, H. V. (2004). Molecular evolution of the histone deacetylase family: Functional implications of phylogenetic analysis. *Journal of Molecular Biology*, *338*(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.02.006>
- Gu, S., Chen, Y., Wu, Z., Chen, Y., Gao, H., Lv, L., Guo, F., Zhang, X., Luo, R., Huang, C., Lu, H., Zheng, B., Zhang, J., Yan, R., Zhang, H., Jiang, H., Xu, Q., Guo, J., Gong, Y., ... Li, L. (2020). Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(10), 2669–2678. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>
- Guimarães, K. S. de L., Braga, V. de A., Noronha, S. I. S. R. de, Costa, W. K. A. da, Makki, K., Cruz, J. de C., Brandão, L. R., Junior, D. A. C., Meugnier, E., Leulier, F., Vidal, H., Magnani, M., & Alves, J. L. de B. (2020). Lactiplantibacillus plantarum WJL administration during pregnancy and lactation improves lipid profile, insulin sensitivity and gut microbiota diversity in dyslipidemic dams and protects male offspring against cardiovascular dysfunction in later life. *Food & Function*, *11*(10), 8939–8950. <https://doi.org/10.1039/d0fo01718c>
- Han, S. K., & Kim, D. H. (2019). Lactobacillus mucosae and Bifidobacterium longum Synergistically Alleviate Immobilization Stress-Induced Anxiety/Depression in Mice by Suppressing Gut Dysbiosis. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, *29*(9), 1369–1374. <https://doi.org/10.4014/jmb.1907.07044>
- Hanada, S., Pirzadeh, M., Carver, K. Y., & Deng, J. C. (2018). Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Frontiers in Immunology*, *9*(NOV), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02640>
- Hasan, S. S., Capstick, T., Ahmed, R., Kow, C. S., Mazhar, F., Merchant, H. A., & Zaidi, S. T. R. (2020). Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 1–15. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1804365>
- Hauptmann, M., & Schaible, U. E. (2016). Linking microbiota and respiratory disease. *FEBS Letters*, *590*(21), 3721–3738. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12421>
- He, H., Xu, H., Xu, J., Zhao, H., Lin, Q., Zhou, Y., & Nie, Y. (2020). Sodium Butyrate Ameliorates Gut Microbiota Dysbiosis in Lupus-Like Mice. *Frontiers in Nutrition*, *7*(November), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.604283>
- Hoffmann, M., Kleine-weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrier, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, *181*, 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hsu, J. (2020). How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *The BMJ*, *369*(May), 18–19. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1983>
- Huang, E. Y., Inoue, T., Leone, V. A., Dalal, S., Touw, K., Wang, Y., Musch, M. W., Theriault, B., Higuchi, K., Donovan, S., Gilbert, J., & Chang, E. B. (2015). Using corticosteroids to reshape the gut microbiome: Implications for inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *21*(5), 963–972. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000332>
- Indrio, F., Martini, S., Francavilla, R., Corvaglia, L., Cristofori, F., Mastroli, S. A., Neu, J., Rautava, S., Spena, G. R., Raimondi, F., & Loverro, G. (2017). Epigenetic matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. *Frontiers in Pediatrics*, *5*(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00178>
- Jang, H. M., Lee, K. E., Lee, H. J., & Kim, D. H. (2018). Immobilization stress-induced Escherichia coli causes anxiety by inducing NF-κB activation through gut microbiota disturbance. *Scientific Reports*, *8*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31764-0>

- Javdan, B., Lopez, J. G., Chankhamjon, P., Lee, Y. C. J., Hull, R., Wu, Q., Wang, X., Chatterjee, S., & Donia, M. S. (2020). Personalized Mapping of Drug Metabolism by the Human Gut Microbiome. *Cell*, *181*(7), 1661-1679.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.001>
- Katada, S., Imhof, A., & Sassone-Corsi, P. (2012). Connecting threads: Epigenetics and metabolism. *Cell*, *148*(1-2), 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.001>
- Kennedy, M. T. (2004). *A Brief History of Disease, Science and Medicine: from the Ice Age to the Genome Project*. Asklepiad Press.
- Keyaerts, E., Li, S., Vijgen, L., Rysman, E., Verbeeck, J., Van Ranst, M., & Maes, P. (2009). Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *53*(8), 3416-3421. <https://doi.org/10.1128/AAC.01509-08>
- Khan, M., Mathew, B. J., Gupta, P., Garg, G., Khadanga, S., Vyas, A. K., & Singh, A. K. (2021). Gut dysbiosis and il-21 response in patients with severe covid-19. *Microorganisms*, *9*(6), 1-16. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061292>
- Kitsios, G. D., Morowitz, M. J., Dickson, R. P., Huffnagle, G. B., Mcverry, B. J., Morris, A., & Chair, V. (2017). Dysbiosis in the ICU: Microbiome science coming to the bedside. *Journal of Critical Care*, *38*, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.029>
- Krautkramer, K. A., Rey, F. E., & Denu, J. M. (2017). Chemical signaling between gut microbiota and host chromatin: What is your gut really saying? *Journal of Biological Chemistry*, *292*(21), 8582-8593. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.761577>
- Kumarasamy, K. K., Toleman, M. A., Walsh, T. R., Bagaria, J., Butt, F., Balakrishnan, R., Chaudhary, U., Doumith, M., Giske, C. G., Irfan, S., Krishnan, P., Kumar, A. V., Maharjan, S., Mushtaq, S., Noorie, T., Paterson, D. L., Pearson, A., Perry, C., Pike, R., ... Woodford, N. (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*, *10*(9), 597-602. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70143-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70143-2)
- Lamontagne, F., Agoritsas, T., Macdonald, H., Leo, Y., Diaz, J., Agarwal, A., Appiah, J. A., Arabi, Y., Blumberg, L., & Calfee, C. S. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *The BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
- Landeiro, J. A. V. R. (2016). *Impacto da Microbiota Intestinal na Saúde Mental* [Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz]. https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17565/1/Landeiro_Joana_Almeida_Vilão_Raposo.pdf
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-Infections in People with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection*, *81*, 266-275. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3594598>
- Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, *17*(4), 219-232. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>
- Li, J., Richards, E. M., Handberg, E. M., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2021). Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. *Hypertension*, *77*, e13-e17. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16647>
- Licciardi, P. V., Wong, S. S., Tang, M. L. K., & Karagiannis, T. C. (2010). Epigenome targeting by probiotic metabolites. *Gut Pathogens*, *2*(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-2-24>
- Liu, X., Chen, H., Shang, Y., Zhu, H., Chen, G., Chen, Y., Liu, S., Zhou, Y., Huang, M., Hong, Z., & Xia, J. (2020). Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study. *Trials*, *21*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04478-w>
- Lloyd-Sherlock, P., McKee, M., Ebrahim, S., Gorman, M., Greengross, S., Prince, M., Pruchno, R., Gutman, G., Kirkwood, T., O'Neill, D., Ferrucci, L., Kritchevsky, S. B., & Vellas, B. (2012). Population ageing and health. *The Lancet*, *379*(9823), 1295-1296. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60519-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60519-4)
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. V., Dzharullaeva, A. S., Kovyrshina, A. V., Lubenets, N. L., Grousova, D. M., Erokhova, A. S., Botikov, A. G., Izhayeva, F. M., Popova, O., Ozharovskaya, T. A., Esmagambetov, I. B., Favorskaya, I. A., Zrelkin, D. I., Voronina, D. V., Shcherbinin, D. N., ... Gintsburg, A. L. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, *397*(10275), 671-681. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00234-8)
- López-Medina, E., López, P., Hurtado, I. C., Dávalos, D. M., Ramirez, O., Martínez, E., Díazgranados, J. A., Oñate, J. M., Chavarriaga, H., Herrera, S., Parra, B., Libreros, G., Jaramillo, R., Avendaño, A. C., Toro, D. F., Torres, M., Lesmes, M. C., Rios, C. A., & Caicedo, I. (2021). Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 1-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>
- Lopez-Santamarina, A., Lamas, A., del Carmen Mondragón, A., Cardelle-Cobas, A., Regal, P., Rodriguez-Avila, J. A., Miranda, J. M., Franco, C. M., & Cepeda, A. (2021). Probiotic Effects against Virus Infections: New Weapons for an Old War. *Foods*, *10*(1). <https://doi.org/10.3390/foods10010130>
- Loureiro, R. J., Roque, F., Teixeira Rodrigues, A., Herdeiro, M. T., & Ramalheira, E. (2016). O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saude Publica*, *34*(1), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, *395*(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Magalhães, N. S., Savino, W., Silva, P. M. R., Martins, M. A., & Carvalho, V. F. (2021). Gut Microbiota Dysbiosis Is a Crucial Player for the Poor Outcomes for COVID-19 in Elderly, Diabetic and Hypertensive Patients. *Frontiers in Medicine*, *8*(May), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.644751>
- Mahmoudi, H. (2020). Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hygiene and Infection Control*, *15*, Doc35. <https://doi.org/10.3205/dgkh000370>
- Mahowald, M. A., Rey, F. E., Seedorf, H., Turnbaugh, P. J., Fulton, R. S., Wollam, A., Shah, N., Wang, C., Magrini, V., Wilson, R. K., Cantarel, B. L., Coutinho,

- P. M., Henrissat, B., Crock, L. W., Russell, A., Verberkmoes, N. C., Hettich, R. L., & Gordon, J. I. (2009). Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(14), 5859–5864. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901529106>
- Malcolm, W., Seaton, R. A., Haddock, G., Baxter, L., Thirlwell, S., Russell, P., Cooper, L., Thomson, A., & Sneddon, J. (2020). Impact of the COVID-19 pandemic on community antibiotic prescribing in Scotland. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 2(4), 1–4. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa105>
- Marsland, B. J., & Gollwitzer, E. S. (2014). Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nature Reviews Immunology*, 14(12), 827–835. <https://doi.org/10.1038/nri3769>
- Martin, M. O. (2013). Overuse of Antibiotics: A Voice (with Multiple Agendas) Crying Out in the Microbial Wilderness. *Journal of Microbiology & Biology Education*, 15(2), 337–338. <https://doi.org/10.1128/jmbe.v15i2.793>
- Mathew, O. P., Ranganna, K., & Milton, S. G. (2014). Involvement of the antioxidant effect and anti-inflammatory response in butyrate-inhibited vascular smooth muscle cell proliferation. *Pharmaceuticals*, 7(11), 1008–1027. <https://doi.org/10.3390/ph7111008>
- McKenney, P. T., & Pamer, E. G. (2015). From Hype to Hope: The Gut Microbiota in Enteric Infectious Disease. *Cell*, 163(6), 1326–1332. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.032>
- Miro-Blanch, J., & Yanes, O. (2019). Epigenetic regulation at the interplay between gut microbiota and host metabolism. *Frontiers in Genetics*, 10(JUL), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00638>
- Mirzaei, R., Attar, A., Papizadeh, S., Jeda, A. S., Hosseini-Fard, S. R., Jamasbi, E., Kazemi, S., Amerkani, S., Talei, G. R., Moradi, P., Jalalifar, S., Yousefimashouf, R., Hossain, M. A., Keyvani, H., & Karampoor, S. (2021). The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Archives of Virology, Mar 20*, 1–22. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05036-8>
- Moraes, A. C. F. de, Silva, I. T. da, Almeida-Pititto, B. de, & Ferreira, S. R. G. (2014). Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: Mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 58(4), 317–327. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002940>
- Morowitz, M. J., Carlisle, E., & Alverdy, J. C. (2012). Contributions of Intestinal Bacteria to Nutrition and Metabolism in the Critically Ill. *Surgical Clinics of North Amer*, 91(4), 771–785. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.05.001>
- Newell, P. D., & Douglas, A. E. (2014). Interspecies Interactions Determine the Impact of the Gut Microbiota on Nutrient Allocation in *Drosophila melanogaster*. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(2), 788–796. <https://doi.org/10.1128/AEM.02742-13>
- Nibali, L., & Brian, H. (2016). *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology* (L. Nibali & H. Brian (eds.)). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118982907.ch3>
- Nori, P., Cowman, K., Chen, V., Bartash, R., Szymczak, W., Madaline, T., Punjabi Katiyar, C., Jain, R., Aldrich, M., Weston, G., Gialanella, P., Corpuz, M., Gendlina, I., & Guo, Y. (2021). Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 42(1), 84–88. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>
- Opoku-Acheampong, I., McLaud, T., & Anderson, O. S. (2021). Fecal Microbiota Transplantation to Prevent and Treat Chronic Disease: Implications for Dietetics Practice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2021.08.112>
- Patra, S., Saxena, S., Sahu, N., Pradhan, B., & Roychowdhury, A. (2021). Systematic Network and Meta-analysis on the Antiviral Mechanisms of Probiotics: A Preventive and Treatment Strategy to Mitigate SARS-CoV-2 Infection. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09748-w>
- Peleg, S., Feller, C., Ladurner, A. G., & Imhof, A. (2016). The Metabolic Impact on Histone Acetylation and Transcription in Ageing. *Trends in Biochemical Sciences*, 41(8), 700–711. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.05.008>
- Pickard, J. M., Zeng, M. Y., Caruso, R., & Núñez, G. (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*, 279(1), 70–89. <https://doi.org/10.1111/imr.12567>
- Pinto, C. T. (2016). *Homeostase da microbiota intestinal: saúde ou doença no homem* [Universidade de Coimbra]. <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/40869>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>
- Pruimboom, L. (2020). Methylation Pathways and SARS-CoV-2 Lung Infiltration and Cell Membrane-Virus Fusion Are Both Subject to Epigenetics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(May), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00290>
- Ranganna, K., Yousefipour, Z., Yatsu, F. M., Milton, S. G., & Hayes, B. E. (2003). Gene expression profile of butyrate-inhibited vascular smooth muscle cell proliferation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 254(1–2), 21–36. <https://doi.org/10.1023/A:1027383710582>
- Rawson, T. M., Ming, D., Ahmad, R., Moore, L. S. P., & Holmes, A. H. (2020). Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 18(8), 409–410. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>
- Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
- Remely, M., Aumueller, E., Jahn, D., Hippe, B., Brath, H., & Haslberger, A. G. (2014). Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity. *Beneficial Microbes*, 5(1), 33–43. <https://doi.org/10.3920/BM2013.006>

- Reuben, R. C., Makut, M. D., & Adogo, L. Y. (2021). Probiotics potentials in mitigating coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Pan African Medical Journal*, 38(186). <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.186.27953>
- Ringel, A. E., Tucker, S. A., & Haigis, M. C. (2018). Chemical and Physiological Features of Mitochondrial Acylation. *Molecular Cell*, 72(4), 610–624. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.023>
- Rogers, G. B., Shaw, D., Marsh, R. L., Carroll, M. P., Serisier, D. J., & Bruce, K. D. (2015). Respiratory microbiota: Addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax*, 70(1), 74–81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205826>
- Romano, K. A., Martinez-del Campo, A., Kasahara, K., Chittim, C. L., Vivas, E. I., Amador-Noguez, D., Balskus, E. P., & Rey, F. E. (2017). Metabolic, Epigenetic, and Transgenerational Effects of Gut Bacterial Choline Consumption. *Cell Host and Microbe*, 22(3), 279-290.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.021>
- Sadeghi, A., Asgari, A. A., Norouzi, A., Kheiri, Z., Anushirvani, A., Montazeri, M., Hosamirudisai, H., Afhami, S., Akbarpour, E., Aliannejad, R., Radmard, A. R., Davarpanah, A. H., Levi, J., Wentzel, H., Qavi, A., Garratt, A., Simmons, B., Hill, A., & Merat, S. (2020). Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): A randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(11), 3379–3385. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa334>
- Sadoff, J., Le Gars, M., Shukarev, G., Heerwegh, D., Truyers, C., de Groot, A. M., Stoop, J., Tete, S., Van Damme, W., Leroux-Roels, I., Berghmans, P.-J., Kimmel, M., Van Damme, P., de Hoon, J., Smith, W., Stephenson, K. E., De Rosa, S. C., Cohen, K. W., McElrath, M. J., ... Schuitemaker, H. (2021). Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1–12. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034201>
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M. F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- Sawalha, A. H., Zhao, M., Coit, P., & Lu, Q. (2020). Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clinical Immunology*, 215, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>
- Schmidt, D. B. (2017). *Pressão seletiva antimicrobiana e a expressão da resistência à oxacilina em Staphylococcus aureus* [Universidade Federal Fluminense]. <https://app.uff.br/riuff/handle/1/6139#:~:text=nativas de S.,aureus foram associadas às mudanças relacionadas às demais amostras,sobre indivíduos colonizados por S.>
- Selarka, L., Sharma, S., Saini, D., Sharma, S., Batra, A., Waghmare, V. T., Dileep, P., Patel, S., Shah, M., Parikh, T., Darji, P., Patel, A., Goswami, G., Shah, A., Shah, S., Lathiya, H., Shah, M., Sharma, P., Chopra, S., ... Ong, J. J. Y. (2021). Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India. *Mycoses*, 64(10), 1253–1260. <https://doi.org/10.1111/myc.13353>
- Self, W. H., Semler, M. W., Leither, L. M., Casey, J. D., Angus, D. C., Brower, R. G., Chang, S. Y., Collins, S. P., Eppensteiner, J. C., Filbin, M. R., Files, D. C., Gibbs, K. W., Ginde, A. A., Gong, M. N., Harrell, F. E., Hayden, D. L., Hough, C. L., Johnson, N. J., Khan, A., ... Brown, S. M. (2020). Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(21), 2165–2176. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22240>
- Sencio, V., Barthelemy, A., Tavares, L. P., Machado, M. G., Soulard, D., Cuinat, C., Queiroz-Junior, C. M., Noordine, M. L., Salomé-Desnoulez, S., Deryuter, L., Foligné, B., Wahl, C., Frisch, B., Vieira, A. T., Paget, C., Milligan, G., Ulven, T., Wolowczuk, I., Faveeuw, C., ... Trottein, F. (2020). Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. *Cell Reports*, 30(9), 2934-2947.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.013>
- Senghor, B., Sokhna, C., Ruimy, R., & Lagier, J. C. (2018). Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Human Microbiome Journal*, 7–8(December 2017), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2018.01.001>
- Shahbazi, R., Yasavoli-Sharahi, H., Alsadi, N., Ismail, N., & Matar, C. (2020). Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(21), 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules25214891>
- Shen, X. J., Rawls, J. F., Randall, T., Burcal, L., Mpande, C. N., Jenkins, N., Jovov, B., Abdo, Z., Sandler, R. S., & Keku, T. O. (2010). Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes*, 1(3), 138–147. <https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.12360>
- Silva, M. O. da, & Aquino, S. (2018). Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 8(4), 472–482. <https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11580>
- Silva, L. G., Ferguson, B. S., Avila, A. S., & Faciola, A. P. (2018). Sodium propionate and sodium butyrate effects on histone deacetylase (HDAC) activity, histone acetylation, and inflammatory gene expression in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Animal Science*, 96(12), 5244–5252. <https://doi.org/10.1093/jas/sky373>
- Singh, K., & Rao, A. (2021). Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutrition Research*, 87, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.12.014>
- Skonieczna-zydecka, K., Grochans, E., Maciejewska, D., Szkup, M., Schneider-Matyka, D., Jurczak, A., Łoniewski, I., Kaczmarczyk, M., Marlicz, W., Czerwińska-Rogowska, M., Pełka-Wysiecka, J., Dec, K., & Stachowska, E. (2018). Faecal short chain fatty acids profile is changed in Polish depressive women. *Nutrients*, 10(12), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu10121939>
- Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., Arribas López, J. R., Cattelan, A. M., Soriano Viladomiu, A., Ogbuagu, O., Malhotra, P., Mullane, K. M., Castagna, A., Chai, L. Y. A., Roestenberg, M., Tsang, O. T. Y., Bernasconi, E., Le Turnier, P., Chang, S. C., Sengupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., ... Marty, F. M. (2020). Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(11), 1048–1057. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
- Stokholm, J., Blaser, M. J., Thorsen, J., Rasmussen, M. A., Waage, J., Vinding, R. K., Schoos, A. M. M., Kunøe, A., Fink, N. R., Chawes, B. L., Bønnelykke, K., Brejnrod, A. D., Mortensen, M. S., Al-Soud, W. A., Sørensen, S. J., & Bisgaard, H. (2018). Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood.

Nature Communications, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>

Tang, L., Gu, S., Gong, Y., Li, B., Lu, H., Li, Q., Zhang, R., Gao, X., Wu, Z., Zhang, J., Zhang, Y., & Li, L. (2020). Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering*, 6, 1178–1184. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.05.013>

Terova, G., Díaz, N., Rimoldi, S., Ceccotti, C., Gliozheni, E., & Piferer, F. (2016). Effects of sodium butyrate treatment on histone modifications and the expression of genes related to epigenetic regulatory mechanisms and immune response in European Sea Bass (*Dicentrarchus Labrax*) fed a plant-based diet. *PLoS ONE*, 11(7), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160332>

The RECOVERY Collaborative Group. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>

Thibeault, C., Suttorp, N., & Opitz, B. (2021). The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition. *Science Translational Medicine*, 13(576), 33441423. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba0501>

Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

Tidjani Alou, M., Lagier, J. C., & Raoult, D. (2016). Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Human Microbiome Journal*, 1, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2016.09.001>

Tomazini, B. M., Maia, I. S., Cavalcanti, A. B., Berwanger, O., Rosa, R. G., Veiga, V. C., Avezum, A., Lopes, R. D., Bueno, F. R., Silva, M. V. A. O., Baldassare, F. P., Costa, E. L. V., Moura, R. A. B., Honorato, M. O., Costa, A. N., Damiani, L. P., Lisboa, T., Kawano-Dourado, L., Zampieri, F. G., ... Azevedo, L. C. P. (2020). Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 324(13), 1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>

Trindade, G. G., Caxito, S. M. C., Xavier, A. R. E. O., Xavier, M. A. S., & Brandão, F. (2020). COVID-19: Therapeutic approaches description and discussion. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 92(2), 1–15. <https://doi.org/10.1590/0001-376520202000466>

Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>

Udwadia, Z. F., Singh, P., Barkate, H., & Patil, S. (2020). Efficacy and safety of favipiravir , an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19 : A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.142>

Vallejos, J., Zoni, R., Bangher, M., Villamandos, S., Bobadilla, A., Plano, F., Campias, C., Chaparro Campias, E., Achinelli, F., Guglielmone, H. A., Ojeda, J., Medina, F., Farizano Salazar, D., Andino, G., Ruiz Diaz, N. E., Kawerin, P., Meza, E., Dellamea, S., Aquino, A., ... Aguirre, M. G. (2020). Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1), 10–13. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04813-1>

Villar, J., Añón, J. M., Ferrando, C., Aguilar, G., Muñoz, T., Ferreres, J., Ambrós, A., Aldecoa, C., Suárez-Sipmann, F., Thorpe, K. E., Jüni, P., Slutsky, A. S., Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Fernández, J., Hernández, M., Castellá, M., Castro, P., Badia, J. R., ... Juando-Prats, C. (2020). Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: Study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials*, 21(717). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04643-1>

Vouloumanou, E. K., Makris, G. C., Karageorgopoulos, D. E., & Falagas, M. E. (2009). Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34(3), 197.e1-197.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.11.005>

Wang, J., Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., ... Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>

Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Meli, C., Wang, Y., ... Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 395, 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

Wang, Y., Zhou, F., Zhang, D., Zhao, J., Du, R., Hu, Y., Cheng, Z., Gao, L., Jin, Y., Luo, G., Fu, S., Lu, Q., Du, G., Wang, K., Lu, Y., & Fan, G. (2020). Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19 : study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials*, 21(244), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04352-9>

Weiss, G. A., & Hennem, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(16), 2959–2977. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>

Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Journal of American Medical Association*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

World Health Organization. (2020). *World Antimicrobial Awareness Week 2020 - Handle with care: United to preserve antimicrobials*. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/11/18/default-calendar/world-antimicrobial-awareness-week-2020>

World Health Organization. (2021). *Call to Action on Antimicrobial Resistance 2021*. <https://www.who.int/news/item/30-07-2021-call-to-action-on-antimicrobial-resistance-2021>

Xu, R., Wu, B., Liang, J., He, F., Gu, W., Li, K., Luo, Y., Chen, J., Gao, Y., Wu, Z., Wang, Y., Zhou, W., & Wang, M. (2020). Altered gut microbiota and mucosal immunity in patients with schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 85, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.039>

Yang, T., Chakraborty, S., Saha, P., Mell, B., Cheng, X., Yeo, J. Y., Mei, X., Zhou, G., Mandal, J., Golonka, R., Yeoh, B. S., Putluri, V., Piyaarathna, D. W. B., Putluri, N., McCarthy, C. G., Wenceslau, C. F., Sreekumar, A., Gewirtz, A. T., Vijay-Kumar, M., & Joe, B. (2020). Gnotobiotic Rats Reveal That Gut Microbiota Regulates Colonic mRNA of Ace2, the Receptor for SARS-CoV-2 Infectivity. *Hypertension*, 76(1), 1–3. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15360>

- Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., & Liu, D. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 732–739. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y. L., Chung, A. C. K., Cheung, C. P., Tso, E. Y. K., Fung, K. S. C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D. S. C., Chow, K. M., Ng, S. S. S., Li, T. C. M., Ng, R. W. Y., Yip, T. C. F., ... Ng, S. C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut Microbiota*, 70(4), 698–706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>
- Zhang, M., Sun, K., Wu, Y., Yang, Y., Tso, P., & Wu, Z. (2017). Interactions between Intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, 8(AUG), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00942>
- Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., Han, W., Chen, Z., Tang, R., Yin, W., Chen, X., Hu, Y., Liu, X., Jiang, C., Li, J., Yang, M., Song, Y., Wang, X., Gao, Q., & Zhu, F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(2), 181–192. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
- Zhou, Y., Wang, F., Tang, J., Nussinov, R., & Cheng, F. (2020). Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *The Lancet Digital Health*, 2(12), e667–e676. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30192-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30192-8)
- Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., & Goodman, A. L. (2019). Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*, 570(7762), 462–467. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3>
- Zuo, T., Zhang, F., Lui, G. C. Y., Yeoh, Y. K., Li, A. Y. L., Zhan, H., Wan, Y., Chung, A. C. K., Cheung, C. P., Chen, N., Lai, C. K. C., Chen, Z., Tso, E. Y. K., Fung, K. S. C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D. S. C., Chan, F. K. L., & Ng, S. C. (2020). Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944–955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>