



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

JOEL ANTONIO CORDEIRO DE ABREU

UMA ESPADA DE DOIS GUMES: BACTÉRIAS & COVID-19

A double-edged sword: Bacterias & COVID-19

Brasília – DF

2021

Joel Antonio Cordeiro de Abreu

UMA ESPADA DE DOIS GUMES: BACTÉRIAS & COVID-19

A double-edged sword: Bacterias & COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fabiana Brandão Alves Silva.

Brasília – DF

2021

Joel Antonio Cordeiro de Abreu

UMA ESPADA DE DOIS GUMES: BACTÉRIAS & COVID-19

A double-edged sword: Bacterias & COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em ____ de _____ de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Fabiana Brandão Alves Silva (UnB) - Presidente

Dr^a. Rosane Mansan Almeida (UnB)

Dedico este trabalho a todos os pesquisadores, especialmente àqueles que também trabalham pela divulgação da ciência, que neste momento de pandemia, têm se mostrado essenciais para nossa sociedade.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, prof. Dra. Fabiana Brandão Alves Silva, pela orientação, sugestões e acima de tudo, por depositar força e otimismo na realização deste trabalho, buscando sempre motivar e fazer-nos acreditar que somos capazes!

À UnB por ter me acolhido para mais uma jornada universitária e ter me permitido vivências únicas como discente;

Ao Departamento de Farmácia, professores, secretaria, funcionários e colegas por se fazerem pilares e permitirem a existência da Universidade;

À minha família, que mesmo à distância, compreenderam os momentos de ausência e sempre se mantiveram presentes dando todo apoio e suporte necessário;

Ao David, grande companheiro, por compreender os momentos de ausência, pela paciência e por todo apoio prestado durante esse período;

A todos os meus amigos, em especial à Michelle, que me acompanhou durante grande parte do curso, pelos momentos de estudo e de conversa no amarelinho.

“Somos do tamanho dos nossos sonhos”

Fernando Pessoa

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa do trato respiratório causada pelo vírus SARS-CoV-2 e acometeu até o momento mais de 157 milhões de indivíduos, levando à morte mais de 3,25 milhões. Diferentes medicamentos e terapias vêm sendo avaliados no tratamento e prevenção desta doença, porém, até o momento, apenas anticorpos e um antiviral receberam aprovação do *FDA* e ANVISA para uso emergencial. No entanto, o uso *off-label* de alguns medicamentos vem ocorrendo, inclusive de forma indiscriminada, como no caso dos antibióticos que vêm sendo utilizados de forma empírica na prevenção e tratamento de infecções secundárias. Estudos têm demonstrado uma alta incidência de prescrição de antibióticos para pacientes com COVID-19 mesmo sem avaliação epidemiológica e microbiológica prévia. Essa tomada de decisão sem critérios bem estabelecidos pode resultar em epidemias de micro-organismos multirresistentes aos antimicrobianos em um cenário de pós-pandemia. Além disso, o uso indiscriminado de antibióticos pode resultar em um quadro de **disbiose**, que por sua vez, leva a uma piora que já ocorre em decorrência da COVID-19. A disbiose intestinal pode contribuir para quadros mais críticos da doença devido a alterações no sistema imunológico, desbalanço na produção de ácidos graxos de cadeia curta, translocação bacteriana e expressão de receptores celulares como ECA2 e TMRSS2, que são “porta de entrada” para o SARS-CoV-2. Neste sentido, a utilização de **probióticos** como abordagem terapêutica adjuvante parece uma alternativa interessante, com o intuito de reestabelecer a homeostase da microbiota intestinal e, conseqüentemente, conduzir a um desfecho clínico favorável.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease of the respiratory tract caused by the SARS-CoV-2 virus and has infected more than 157 million people to date, leading to the death of more than 3.25 million. Different drugs and therapies have been evaluated in the treatment and prevention of this disease, however, so far, only antibodies and an antiviral have received approval from the FDA and ANVISA for emergency use. However, the off-label use of some drugs has been occurring indiscriminately, such as antibiotics, which have been applied empirically in the prevention and treatment of secondary infections. Studies have shown a high incidence of antibiotic prescription for patients with COVID-19 even without previous epidemiological and microbiological evaluation, this decision-making can lead to an epidemic of antimicrobial-resistant microorganisms in a post-pandemic scenario. In addition, the indiscriminate use of antibiotics can result in dysbiosis, which leads to a worsening outcome already observed in COVID-19. Intestinal dysbiosis may contribute to more critical conditions of the disease due to changes in the immune system, imbalance in the production of short-chain fatty acids, bacterial translocation, and expression of cellular receptors such as ACE2 and TMPRSS2, which are considered the gateway to SARS -CoV-2. In this sense, probiotics as an adjuvant therapeutic approach seem to be an exciting alternative to re-establish the homeostasis of the intestinal microbiota and, consequently, lead to a favorable clinical outcome.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
SARS-CoV-2 e a COVID-19 – marco histórico.....	9
Problemática - COVID-19 e uso indiscriminado de antibióticos.....	10
COVID-19: biologia molecular e fisiopatologia.....	12
Tratamentos farmacoterapêuticos e uso <i>off-label</i> de medicamentos na COVID-19	15
Uma “faca-de-dois gumes” - antibioticoterapia empírica na COVID-19 e os prováveis impactos na resistência microbiana	16
Probióticos - espada e escudo no tratamento de COVID-19?	22
Disbiose e o uso indiscriminado de antibióticos	22
Microbiota e o seu papel no eixo saúde-doença.....	23
CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38
ANEXO I	56
ANEXO II - Figuras em alta resolução	58

INTRODUÇÃO

SARS-CoV-2 e a COVID-19 – marco histórico.

Em meados de dezembro de 2019 iniciava-se na cidade de Wuhan (Província de Hubei, na China) a descoberta de um surto de “pneumonia”, com a suspeita de se tratar de um novo agente etiológico. Algumas semanas depois, foi identificada uma nova espécie de vírus que seria a responsável pelos casos de uma Síndrome Respiratória Aguda; este foi o marco inicial da maior e mais devastadora pandemia do século XXI (Zhu et al.; 2020).

Por meio de análises moleculares e bioinformáticas, foi observado que o vírus isolado em Wuhan apresentava homologia com a família dos coronavírus, sendo então incluído na linhagem do betacoronavírus 2B. A hipótese é que esta nova virose seja de origem zoonótica e, devido a similaridades genômicas (79,5% de identidade) com outro vírus da mesma família, o SARS-CoV, este novo vírus foi então nomeado **SARS-CoV-2** (Wang et al., 2020).

Além das similaridades genéticas, SARS-CoV-2 compartilha características fisiopatológicas com os agentes causadores de SARS e o MERS outras síndromes respiratórias registradas nos anos de 2002, na Província de Guandong, na China (Drosten et al., 2003; Ksiazek et al., 2003; Zhong et al., 2003) e no Oriente Médio, em 2012 (Zaki et al.; 2012), respectivamente. O processo infeccioso que resulta na doença recebeu o nome de **COVID-19** (Trindade et al., 2020).

O Ciclo de infecção ocorre entre humanos através de gotículas respiratórias e aerossóis, e essa via de contágio permitiu uma assustadora velocidade de disseminação da doença mundialmente. A COVID-19 vem causando grandes impactos socioeconômicos e sanitários, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar estado de emergência de saúde pública de interesse internacional, em janeiro de 2020 (Organização Mundial da Saúde, 2020), elevando para estado de pandemia, em março do mesmo ano (Organização Mundial da Saúde, 2020b).

Segundo dados da OMS, em 10 de maio de 2021, já eram registrados quase 158 milhões de casos e mais de 3,25 milhões de mortes decorrentes de infecções por SARS-CoV-2 em todo o mundo. Deste total, 15,14 milhões de infecções foram registradas no

Brasil, que também contabilizou mais de 421,3 mil mortes (Organização Mundial da Saúde; 2021).

Desde então, um frenesi acerca do melhor método para lidar com a crise sanitária e os efeitos adversos do colapso econômico levaram à discussão de medidas preventivas a serem tomadas e, por outro lado, diversas abordagens profiláticas e curativas vêm sendo estudadas/especuladas. Entre os estudos realizados, buscam-se a prevenção, o tratamento de sinais e sintomas e a cura dessa doença ou controle da infecção por meio do desenvolvimento e produção de vacinas (Baden et al., 2021; Folegatti et al., 2020; Logunov et al., 2021; Polack et al., 2020; Sadoff et al., 2021; Zhang et al., 2021).

Problemática - COVID-19 e uso indiscriminado de antibióticos.

Abordagens farmacológicas e estudos de prevenção da COVID-19 foram o “pontapé” inicial das buscas mundiais, na tentativa de controlar a crise sanitária e econômica. O uso de fármacos já existentes, conhecido como reposicionamento de fármacos é, até o momento, um ponto delicado e que gera muita discussão, tanto no meio científico, quanto no meio clínico (Beigel et al., 2020; Borba et al., 2020; 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; Wang et al., 2020). Pesquisadores de diferentes áreas de saúde debatem sobre a real eficácia que alguns medicamentos, já em uso clínico para tratar doenças parasitárias ou outras viroses, realmente teriam na COVID-19 (Trindade et al., 2020)

Órgãos de vigilância sanitária como o *Federal Drug Administration* (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA- Brasil) aprovaram, até o momento, apenas o uso do antiviral Remdesivir para tratamento da COVID-19 em pacientes adultos e crianças acima de 12 anos e 40 quilogramas, que necessitem de hospitalização; e também os coquetéis de anticorpos REGN-CoV-2[®], composto pelo anticorpos Casirivimab e Imdevimab, e um segundo, composto por bantanivimabe e etesevimabe; indicados para tratamento de indivíduos que apresentem fatores de risco para progredirem para um quadro grave da doença (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021a, 2021b, 2021c; Federal Drug Administration, 2020, 2021).

Além desses medicamentos em estudo, é notório o aumento na quantidade de prescrições e do uso empírico de antibióticos, especialmente em pacientes hospitalizados, a fim de evitar /tratar prováveis infecções secundárias à COVID-19 (Abelenda-Alonso et al. (2020 e Clancy; Nguyen (2020 e Malcolm et al. (2020). O uso de antibióticos de forma empírica é particularmente acentuado nos casos que exigem ventilação mecânica, além de outras eventuais IRAs (Infecções Relacionadas a Assistência) como as do trato urinário ou na corrente sanguínea.

Não obstante, o uso indiscriminado de antibióticos contribui para um problema global já existente, a resistência bacteriana (Hsu, 2020; Rawson et al., 2020). Tendo em vista que muitos antimicrobianos de amplo espectro estão sendo prescritos para pacientes com COVID-19, mesmo com poucas evidências de coinfeção bacteriana, este ponto pode, muito em breve, ser um outro problema, com repercussão prospectiva e de difícil manuseio (Rawson; Moore; et al., 2020).

Aliada à problemática da resistência microbiana, os antibióticos também podem causar alguns eventos adversos nos pacientes, dentre os quais destaca-se a **disbiose**, ou seja, o desequilíbrio de micro-organismos que compõe o micro ecossistema denominado microbiota (humano/animal). A disbiose exerce papel importante na modulação das defesas do hospedeiro, influenciando até mesmo o quadro clínico de doenças, tendo em vista que diferentes estudos discutem a composição da microbiota e os desdobramentos de infecções, inclusive infecções do trato respiratório (Chunxi et al., 2020; Costa et al., 2018; Dumas et al., 2018; Hauptmann & Schaible, 2016). Seguindo esta linha de raciocínio, as infecções virais também podem levar a alterações na composição da microbiota (Baghbani et al., 2020; Hanada et al., 2018).

Como as medidas profiláticas de distanciamento social e *lockdown* têm causados sérios impactos econômicos, somado a escassez de tratamentos comprovadamente eficazes e aprovados contra o SARS-CoV-2, além da problemática relacionada aos atrasos nas produções e entregas de vacinas contra COVID-19, o uso de probióticos sabidamente capazes de modulador do sistema imunológico, surge como uma promissora terapia adjuvante no tratamento da COVID-19 (Baghbani et al., 2020; Morais et al., 2020; Di Renzo et al., 2020)

Embora as vacinas sejam os meios profiláticos mais eficazes, a “luta” contra COVID-19 é arduosa, particularmente no tocante ao surgimento de linhagens variantes. Um estudo realizado por Hitchings et al. (2021), apontou que a vacina CoronaVac é eficaz na neutralização da variante brasileira P.1. Por outro lado, a vacina ChAdOx1 nCoV-19, não apresentou proteção contra COVID-19 leve a moderada sobre a variante sul-africana B.1.351 (Padayachee et al., 2021). Diante disso, justifica-se a necessidade das constantes buscas por terapias preventivas e curativas para COVID-19, tendo em vista que as vacinas podem não funcionar contra algumas variantes. Ainda, algumas das vacinas autorizadas para uso emergencial não apresentam estudos de segurança e eficácia na população abaixo de 18 anos.

Destarte, uma revisão de literatura crítica acerca do papel das bactérias no contexto COVID-19, tanto do ponto de vista relacionado à resistência microbiana, como do possível papel na imunomodulação, atuando como abordagem terapêutica complementar no tratamento de COVID-19, é um tema emergente e emente

COVID-19: biologia molecular e fisiopatologia.

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, apresentando um genoma viral de cerca de 30 Kb (relativamente grande para vírus). Seu genoma é de RNA fita-simples senso positivo (Classe IV de Baltimore), e sua taxonomia está inserida na família *Coronaviridae*, linhagem dos Beta-Coronavírus (Zhu et al., 2020). Essa classe de vírus pode ser encontrados em humanos e diversos outros mamíferos, a exemplo do SARS-CoV e MERS-CoV, responsáveis por outras pandemias no início do século.

Em seu genoma foram encontradas 11 ORFs (*Open Reading Frame*), dentre as quais, uma *ORF* que sintetiza a glicoproteína *spike* (S), que é capaz de se ligar aos receptores celulares da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) (no inglês Angiotensin Converting Enzyme 2 - ACE2) (Zhang et al., 2020; Lu et al., 2020). A Serina Protease de Transmembrana do Tipo II (no inglês *type 2 Transmembrane Serine Protease* - TMPRSS2), também presente nas células alvo, promove a captação viral através da clivagem da ECA2 e ativação da proteína S (**Figura 1** – SARS-CoV-2 Mecanismos de entrada), resultando assim na entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (Hoffmann et al., 2020). No processo de entrada há fusão de transmembrana,

principalmente nos epitélios alveolares do tipo II e células epiteliais nasais do trato respiratório superior, tecidos com alta expressão de receptores ECA2 e TMPRSS2 (Sungnak et al., 2020; Zou et al., 2020), justificando-se a infecção pelo trato respiratório.

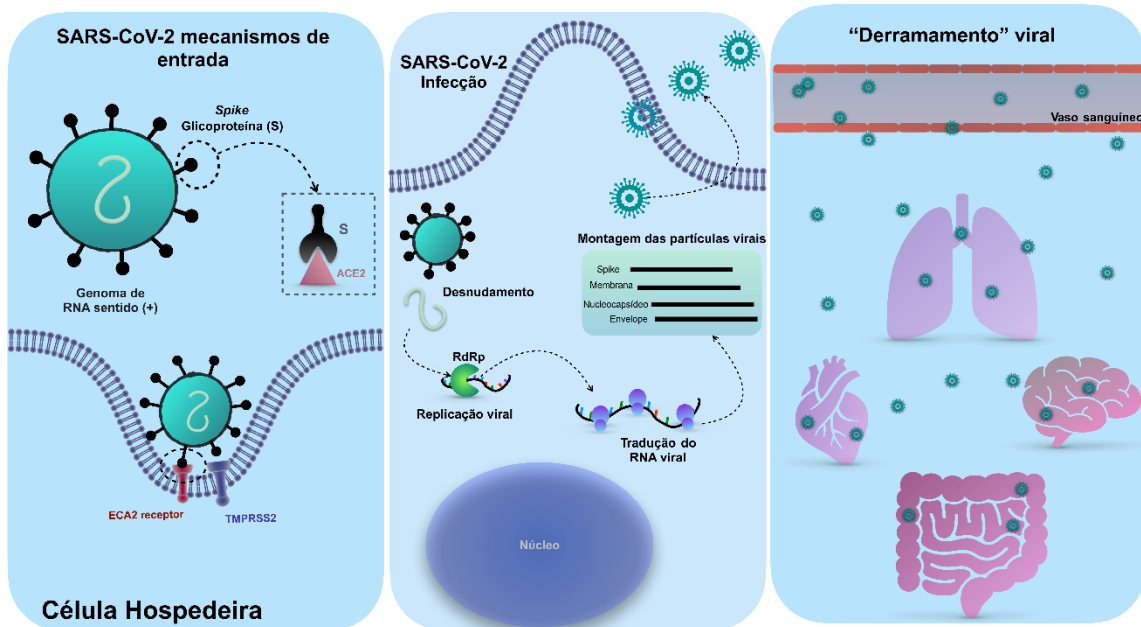


Figura 1 – Processo de entrada, replicação e infecção viral do SARS-CoV-2. ECA2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2; TMPRSS2 - Serina Protease de Transmembrana do Tipo II. “Derramamento” viral (espalhamento). **Fonte:** próprio autor.

Na fase assintomática, o vírus dá entrada nas células epiteliais do trato respiratório superior, através de sua dispersão por meio de gotículas e aerossóis liberados por indivíduos doentes. Então, inicia sua replicação com a tradução das poliproteínas pp1 e pp1b do seu RNA genômico fita simples senso positivo, que possui uma estrutura 5’CAP e 3’-poli A. Após traduzidas, as poliproteínas sofrem clivagem proteolítica, gerando 16 proteínas que terão função no processo de replicação do coronavírus. Com isso, essas proteínas não estruturais, juntamente com a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) acabam formando o complexo de Replicação e Transcrição (**Figura 1 – SARS-CoV-2 Infecção**). A partir deste ponto são sintetizadas fitas simples de RNA de senso negativo, que por sua vez geram novas fitas de RNA fita simples de senso positivo, que por fim servirão de molde para a tradução das proteínas estruturais no citoplasma da célula infectada (Simabuco et al., 2021). Essas proteínas formam os nucleocapsídeos no retículo endoplasmático rugoso e posteriormente são transportadas para o lúmen e seguem para a membrana celular, pelas vesículas de Golgi e, por fim, por exocitose, para o espaço extracelular (Parasher, 2021) (**Figura 1 – SARS-CoV-2 Infecção**).

Já no espaço extracelular, os então denominados vírions estão aptos a infectar novas células ou fazer parte do material infeccioso (gotículas e aerossóis de origem respiratória) para transmissão a outros indivíduos (**Figura 1** – Derramamento viral) (Cascella et al., 2020).

No contato com pessoas infectadas, indivíduos suscetíveis inalam as gotículas contaminadas, e, posteriormente, ocorre a migração do vírus do epitélio nasal para o trato respiratório superior pelas vias aéreas condutoras, iniciando novo ciclo de infecção e replicação nos pneumócitos do tipo II, presentes no tecido pulmonar. Os pneumócitos são células pulmonares responsáveis pelas trocas gasosas, que após infectados pelo coronavírus, passam a liberar uma série de marcadores inflamatórios, esses por sua vez recrutam células do sistema imunitário residentes que liberam: IL-1, IL-6, IL-8, IL-120, IL-12, TNF- α , IFN- β , IFN- λ , CXCL10, MCP-1 e MIP-1 α , resultando no fenômeno conhecido “tempestade de citocinas”: (Parasher, 2021). Nessa fase, classicamente a doença manifesta com febre, mal-estar e tosse seca.

Os marcadores do sistema imunológico realizam quimiotaxia, recrutando neutrófilos, células TCD4 auxiliares, células TCD8 citotóxicas, que irão atuar no combate ao vírus, porém, também acabam causando danos teciduais. Como resultado, ocorre apoptose de células alveolares durante a liberação de novas partículas virais, aliada às lesões celulares decorrentes da tempestade de citocina, resultando em um espessamento difuso da parede alveolar com infiltrados de células mononucleares e macrófagos, promovendo um dano alveolar, que acaba prejudicando as trocas gasosas, culminando na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (Parasher, 2021).

Alguns pacientes podem vir a apresentar outras complicações como falência respiratória aguda, sepse, coagulação intravascular disseminada, injúrias agudas no fígado e rins, embolia pulmonar, rabdomiólise, síndrome inflamatória multissistêmica, aspergilose, pancreatite, anemia hemolítica autoimune e complicações neurológica (Parasher, 2021).

Tratamentos farmacoterapêuticos e uso *off-label* de medicamentos na COVID-19.

Baseadas em experiências anteriores, com doenças respiratórias virais causadas por coronavírus, como as recentes epidemias causadas por SARS e MERS, diversos

medicamentos foram propostos para o tratamento da COVID-19 em diversas fases da doença, seja na tentativa de impedir a replicação do vírus, ou para tratamento de sinais e sintomas decorrentes da infecção.

Com isso, alguns antivirais foram apresentados como possíveis aliados no combate à COVID-19, devido à sua capacidade de inibir a replicação viral, e assim, impedir a multiplicação do vírus no organismo e evitando que novas células sejam afetadas. Dentre esses medicamentos, diversos foram testados em ensaios clínicos, como sofosbuvir, daclastavir, lopinavir, ritonavir, favipiravir e remdesivir (Trindade et al., 2020; Cao et al., 2020; Sadeghi et al., 2020; Udhwadia et al., 2020; Wang et al., 2020).

Além dos já conhecidos antivirais, outros medicamentos como cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, também apresentaram atividade antiviral contra Coronavírus em experimentos *in vitro* ou em modelo de animal (Andreani et al., 2020; Caly et al., 2020; Keyaerts et al., 2009; Vincent et al., 2005; Yao et al., 2020) e tiveram sua eficácia e segurança avaliada em ensaios clínicos para tratamento de pacientes COVID-19 (Abd-El Salam et al., 2020; Ahmed et al., 2021; Cavalcanti et al., 2020; Liu et al., 2020; Self et al., 2020; Vallejos et al., 2020). Porém, destes, até o momento apenas o remdesivir, inicialmente desenvolvido para combate ao vírus Ebola, recebeu aprovação na FDA e ANVISA para uso hospitalar em pacientes internados com COVID-19, a fim de conter a replicação do vírus no organismo (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021; Federal Drug Administration, 2020).

Por outro lado, alguns medicamentos vêm tendo seu uso avaliado no tratamento e sintomas de casos mais graves da doença, especialmente quando os pacientes necessitam de internação hospitalar e/ou apresentam progressão da doença para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), sepse e infecções secundárias. Nesse sentido, estudos tem demonstrado que o uso de corticosteroides, especialmente a dexametasona e metilprednisolona, tem demonstrado ser uma boa alternativa no tratamento de pacientes em internação hospitalar com SDRA (Fadel et al., 2020; Hasan et al., 2020; Lamontagne et al., 2020; Tomazini et al., 2020; Villar et al., 2020).

O antibiótico azitromicina também vem sendo empregada no tratamento da COVID-19, pois alguns estudos indicaram a capacidade dos macrolídeos em evitar uma resposta exacerbada do sistema imunológico, como observado em alguns estudos para outras doenças respiratórias, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (Blasi

et al., 2010; Naderi et al., 2018; O'Reilly et al., 2013; Vermeersch et al., 2019), e Asma (Piacentini et al., 2007); além de atividade antiviral *in vitro* (Gielen et al., 2010). No entanto, não foram observados desfechos satisfatórios com o uso de azitromicina associada ou não à cloroquina, em pacientes hospitalizados em estado grave com COVID-19 (Cavalcanti et al., 2020; Furtado et al., 2020) e nem de macrolídeos em MERS (Arabi et al., 2019).

Os antibióticos e antifúngicos também vêm sendo prescritos como profilaxia e no tratamento de infecções secundárias de pacientes com COVID-19, especialmente os que se encontram em estado grave, nas unidades de terapia intensiva (UTI). No entanto, as prescrições dessa classe de medicamentos vêm ocorrendo de forma indiscriminada, podendo resultar em efeitos catastróficos no futuro, ao acelerar o processo de resistência microbiana (Nori et al., 2021).

Uma “faca-de-dois gumes” - antibioticoterapia empírica na COVID-19 e o impacto na resistência microbiana.

A prescrição excessiva e inadequada de antibióticos para tratamento de infecções do trato respiratório é um fenômeno crescente e vem sendo constantemente avaliada devido ao seu risco na geração de linhagens multirresistentes a antimicrobianos. Tal fato levou a OMS a publicar um documento, em 2017, destacando a urgência no desenvolvimento de novos antibióticos para uma lista de bactérias, entre as quais destacam-se *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* resistentes à carbapemênicos (World Health Organization, 2017). Diversos autores têm apontado que muitas dessas prescrições são realizadas de forma inadequada, gerando um uso excessivo e muitas vezes desnecessário de antibióticos.

Um estudo realizado com Clínicas de Atenção Primária na Holanda, indicou que as taxas de prescrições de antibióticos para indicações do trato respiratório foram de 38%, das quais quase a metade não foram indicadas pelas diretrizes holandesas (Dekker et al., 2015). Já nos EUA, utilizando-se de dados de 2010-2011, cerca de 12,6% das visitas de atendimento ambulatorial resultaram em prescrições de antibióticos, e as condições respiratórias agudas levaram a 221 prescrições para cada 1000 habitantes, porém destas,

apenas 111 foram consideradas adequadas (Fleming-Dutra et al., 2016). Tratando-se especificamente de pacientes com influenza, nos EUA, um estudo realizado entre 2005 e 2009 indicou que 21,65% dos pacientes receberam antibioticoterapia, dos quais 99% não tiveram um diagnóstico de infecção respiratória bacteriana e 79% não apresentavam infecções secundárias nem evidências de comorbidades que justificassem a prescrição de antibióticos (Misurski et al., 2011).

Além da preocupação existente com a possibilidade de geração de cepas resistentes devido ao uso excessivo e inapropriado de antimicrobianos (**Figura 2 – Antibioticoterapia Empírica**), essa prática também resulta em maior incidência de falhas de tratamento, maiores taxas de mortalidade e tempo de internação, bem como maior custo hospitalar médio (Bassetti et al., 2020; Battle et al., 2017).

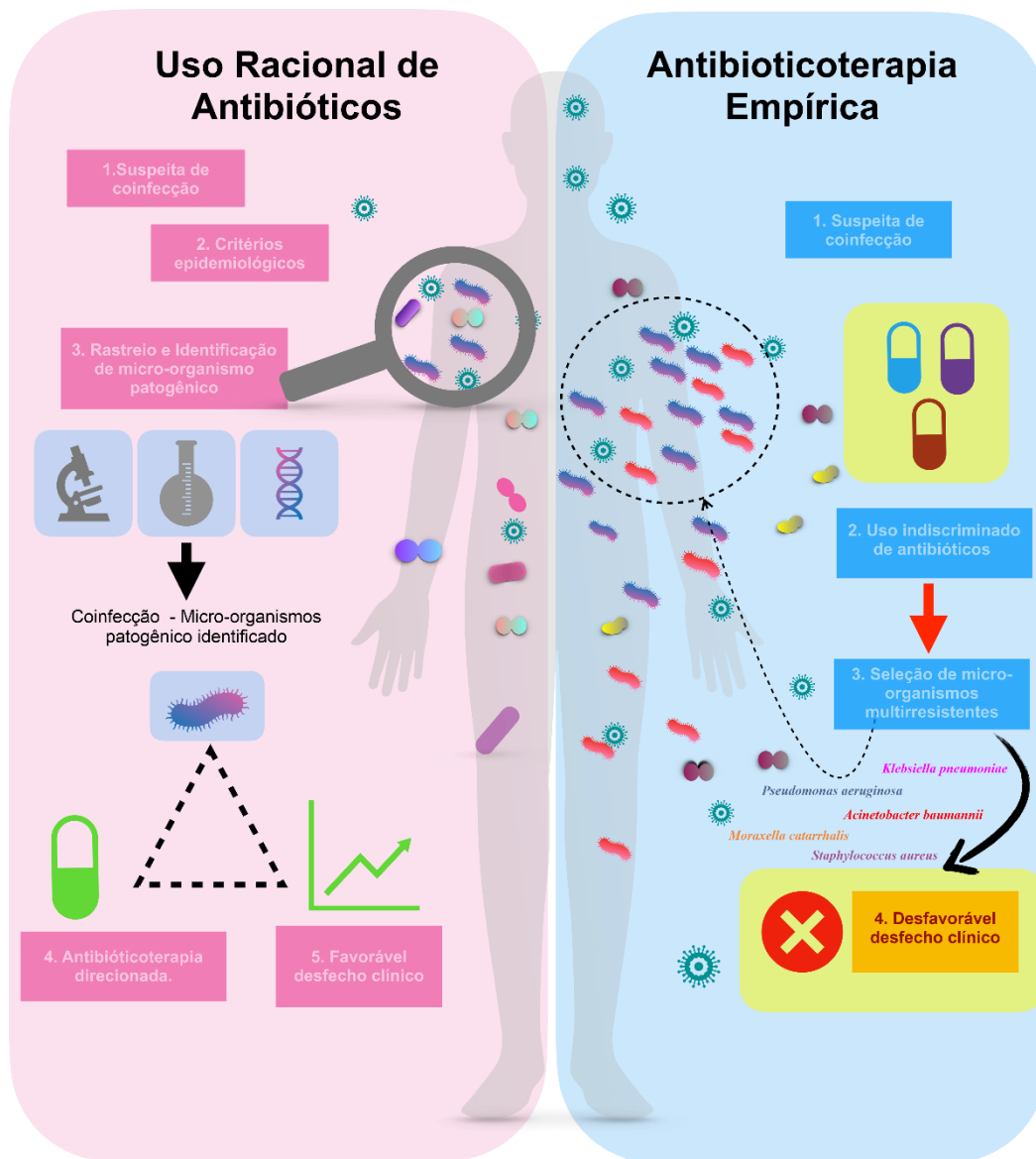


Figura 2 – O uso racional de antibióticos versus Antibioticoterapia empírica. A pesquisa do agente infeccioso em processos de coinfeção em pacientes COVID-19 inicia com a observação de critérios epidemiológicos, seguindo com rastreamento e identificação do agente coinfeccioso, por métodos de diagnóstico laboratoriais: análise microscópicas, 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:** próprio autor.

Uma meta-análise indicou baixa proporção de pacientes com COVID-19 que apresentam coinfeção bacteriana, não justificando o uso rotineiro e o elevado número de prescrições de antibióticos (Lansbury et al., 2020). Um estudo realizado em Wuhan avaliou a presença de coinfeção bacteriana a partir de amostras de escarro e aspirados endotraqueais, obtidas de 99 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, e encontrou

culturas de *Acinetobacter baumannii* altamente resistente a antibióticos e *Klebsiella pneumoniae* em amostras de um dos pacientes (Chen et al., 2020).

Embora baixos índices de coinfeção tenham sido encontrados, diferentes autores têm relatado alta incidência de infecção hospitalar entre pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Um estudo realizado em Madrid, mostrou que os índices de coinfeção estão de acordo com as baixas taxas que vêm sendo relatadas na literatura (8,4%), no entanto, há grande incidência de infecção hospitalar entre esses pacientes hospitalizados em UTI (51,2%), chegando a 93,3% entre os que fizeram uso de ventilação mecânica por pelo menos 5 dias. Neste caso, eles justificam que essa baixa taxa de coinfeção pode estar subestimada devido à alta incidência na prescrição de azitromicina para tratamento de COVID-19. Além disso, eles ressaltaram que a taxa de mortalidade entre os pacientes que apresentaram coinfeção era superior à de pacientes que não tinha coinfeção bacteriana no momento da admissão hospitalar, destacando a importância do monitoramento do paciente a fim de prescrever uma antibioticoterapia apropriada (**Figura 2** – Uso racional de antibióticos) o mais rápido possível (Soriano et al., 2021) Influenza associada coinfeções bacterianas ou virais também são responsáveis por altos níveis de mortalidade (Joseph et al., 2013).

Um estudo conduzido em um hospital francês em UTI, avaliou, por meio de um painel de PCR multiplex, a presença de bactérias, vírus e genes de resistência antimicrobiana em amostras do trato respiratório inferior de 32 pacientes com COVID-19, que se encontravam internados há um dia, em média, na UTI. Esse painel indicou que 40,6% dos pacientes apresentavam coinfeções bacterianas, sendo detectadas *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Sreptococcus agalactiae* e *Staphylococcus aureus*. Em amostras de dois pacientes foi detectada a presença do gene *mecA/C*, que confere resistência à meticilina para *S. aureus* (Verroken et al., 2020). Como mencionado pelos autores, uma das vantagens do emprego dessa metodologia de detecção de micro-organismos é o rápido conhecimento dos resultados, permitindo ao médico a prescrição adequada de antibióticos, evitando assim o seu uso empírico.

Já um trabalho realizado na China avaliou a presença de coinfeção viral e bacteriana, por meio da técnica de PCR em tempo real, a partir de amostras de ácidos nucleicos obtidas a partir de esfregaço de garganta de 89 pacientes com COVID-19 em estado leve, moderado, grave e crítico, entre os quais 9 encontravam-se em estado grave

ou crítico. Os resultados mostraram que 18 pacientes apresentavam coinfeção bacteriana para *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *Streptococcus* do grupo A. Destes pacientes, 6 apresentavam coinfeção para mais de uma bactéria. Já entre os pacientes em estado grave/crítico, *M. catarrhalis* foi detectada em amostras de dois destes pacientes, enquanto *A. baumannii* em um desses pacientes (Song et al., 2021). Importante destacar que foram encontradas coinfeções bacterianas em pacientes com casos leves e/ou moderados de COVID-19, portanto, presume-se que os estes devem receber antibioticoterapia apropriada, pois casos de coinfeção bacteriana estão associados à maior taxa de mortalidade (Soriano et al., 2021). Contudo, também foi observado que o uso de **meropenem** e **penicilina** por pacientes com COVID-19, que não apresentavam evidências de coinfeção bacteriana, no momento de entrada em unidade hospitalar de Wuhan, estava associado ao aumento da mortalidade entre esses pacientes que não apresentavam evidências de coinfeção (Liu et al. 2021).

Importante ressaltar que entre pacientes com pneumonia associada à ventilação (PAV) é alta a prevalência de infecção por *A. baumannii*, inclusive de cepas resistentes à **carbapemênicos**, muitos desses pacientes já estavam recebendo antibióticos de forma empírica, com isso, o uso de prévio de antibióticos, neste contexto, foi associado ao desenvolvimento de PAV por *A. baumannii* (Chaari et al., 2013; Nhu et al., 2014). Também foi relatada a presença de *A. baumannii* resistente à **imipenem** em pacientes com PAV, e a infecção por esta bactéria está associada ao uso prévio de antibióticos e à exposição à **imipenem** e **fluoroquinolonas** (Garnacho-Montero et al., 2005). A PAV causada por *A. baumannii* também foi associada à maior mortalidade (Chaari et al., 2013).

Ainda no contexto do uso racional de antibióticos, é importante ressaltar que um número considerável de pacientes em UTI com COVID-19 fazem uso da corticoterapia, que tem sido empregada especialmente entre pacientes que apresentam Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), graças a suas propriedades anti-inflamatórias. Entretanto, estudos têm demonstrado uma associação dessa terapia em pacientes com infecções virais do trato respiratório, inclusive por SARS-CoV-2, com maior incidência de casos de coinfeção bacteriana (Martin-Loeches et al., 2011; Wang et al., 2020; Yang et al., 2020; Yang, et al., 2020), e maior demanda de uso de antibióticos (Van Paassen et al., 2020). Tal fato poderia explicar a maior taxa de incidência de coinfeção observada em pacientes em estado grave e crítico.

Um ensaio clínico multicêntrico realizado no Brasil, indicou que a azitromicina não apresentou resultados satisfatórios entre pacientes hospitalizados com COVID-19 (Furtado et al., 2020). Além disso, seu uso entre indivíduos que apresentam quadro leve e moderado ainda é controverso (Gyselinck et al., 2021; Sultana et al., 2020). No entanto, no Brasil, o uso de azitromicina no “tratamento precoce” e profilático de COVID-19 vem sendo amplamente empregado, fazendo parte do chamado “Kit-COVID”, que consiste em diferentes combinações de medicamentos que podem incluir também antiparasitários como a hidroxicloroquina, cloroquina e ivermectina (Santos-Pinto et al., 2021).

A fim de driblar o uso excessivo e inapropriado da antibioticoterapia, medidas podem ser tomadas, sem descuidar da saúde do paciente. Embora os exames de cultura sejam o padrão ouro na identificação de agentes microbianos, muitas vezes a demora nos seus resultados leva às prescrições precoces e desnecessárias de antibióticos. Fato observado na atualidade, uma vez que, poucos pacientes com COVID-19 apresentam coinfeção bacteriana ou fúngica.

Alguns marcadores bioquímicos estão sendo avaliados no contexto COVID-19 e coinfeção. A procalcitonina pode ser empregada como um marcador inflamatório, pois, em pacientes com COVID-19 apresenta maior especificidade para infecções bacterianas do que a proteína C reativa (PCR), podendo ser uma “ferramenta” para auxiliar na suspeita de coinfeções bacterianas, submetidos à cuidados intensivos (Heesom et al., 2020; Williams et al., 2021).

Uma outra opção para nortear o uso racional de antimicrobianos seria a utilização de testes rápidos de elevada acurácia. Trata-se de uma alternativa rápida, podendo ser empregada em *point-of-care* que auxilia na identificação do agente etiológico da infecção. Um exemplo são estudos que demonstraram o uso de testes rápidos para rastreamento de *Streptococcus* do grupo A (Hendi et al., 2021).

Dessarte, o emprego de testes rápidos e testes moleculares, bem como campanhas que orientam quanto a relevância do uso racional de antimicrobianos e o impacto na saúde pública, também são efetivas na redução de prescrições e uso inadequado de antibióticos. Como exemplo do efeito positivo dessas medidas, vale destacar o que ocorreu na França, a partir de 2002, que experienciou uma redução de cerca de 22% entre os anos de 2001 e 2004, seguidas por taxas de prescrições estáveis até 2009, justificadas por redução de

cerca de 33% nas prescrições de antibióticos para infecções do trato respiratório, no período de 2001-2009 (Chahwakilian et al., 2011).

Por fim e não menos importante, a vacinação para COVID-19 pode ser uma aliada na redução do uso de antibióticos, a exemplo do que ocorreu nos Estados Unidos com a vacinação para Influenza. Após uma análise retrospectiva, os autores observaram que um aumento de 10 pontos percentuais na cobertura vacinal para Influenza está associado à uma redução de 6,5% nas taxas de prescrição de antibióticos, comparando entre os anos de 2010 e 2017 (Klein et al., 2020).

Nesse sentido, a classe de profissionais farmacêuticos tem um papel importante no uso racional de medicamentos, especialmente de antimicrobianos, atuando na equipe multidisciplinar hospitalar. As expertises farmacêuticas transitam em áreas centrais como: Comissões de Controle de Infecção Hospitalar e Farmácia e Terapêutica, além de ser uma “peça chave” na auditoria e *feedback* de prescrições ambulatoriais de antibióticos para UTIs (Choi et al., 2021). No tocante a farmacovigilância do uso antimicrobianos e no desenvolvimento e implantação de intervenções para combater a resistência antimicrobiana no contexto da pandemia de COVID-19, o farmacêutico também exerce papel importante (Goff et al., 2020)

Probióticos - espada e escudo no tratamento de COVID-19?

Probiotics - Sword and shield in COVID-19 treatment?

Disbiose e o uso indiscriminado de antibióticos.

Além dos eventuais prejuízos à saúde pública mundial decorrentes da seleção e propagação de bactérias resistentes à antimicrobianos, é importante ressaltar que os antibióticos são capazes de promover a **disbiose** nos usuários dessa classe de medicamentos (**Figura 2**), podendo impactar no desenvolvimento, evolução e resultado de doenças críticas, inclusive de pacientes hospitalizados em UTI (Kitsios et al., 2017).

Os micro-organismos presentes no intestino são capazes de fermentar as fibras ingeridas em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), entre estes, o butirato, que vai servir de fonte energética primária para o epitélio do cólon, preservando a integridade do tecido

(Mahowald et al., 2009; McKenney & Pamer, 2015). No entanto, o uso indiscriminado de antibióticos pode levar a uma redução populacional desses micro-organismos benéficos, implicando na redução da concentração de butirato e consequente degradação deste tecido, facilitando a translocação de micro-organismos patogênicos e dificultando a absorção de nutrientes, que acaba culminando na apoptose celular (Demehri et al., 2013; Morowitz et al., 2012).

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 (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).

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).

Microbiota e seu papel no eixo saúde-doença.

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, que é 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 (Shahbazi et al., 2020; Vouloumanou et al., 2009).

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 ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Esses eventos afetam 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.

Em indivíduos com COVID-19 também foram observadas alterações na composição da microbiota intestinal em relação à indivíduos saudáveis. Foi observada uma redução de micro-organismos simbiotes e aumento de patógenos oportunistas, que persistiram mesmo após a eliminação do SARS-CoV-2 (Gu et al., 2020; Tang et al., 2020; Yeoh et al., 2021; Zuo et al., 2020) podendo levar à 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 por Tang et al. (2020), que, por meio de 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. No entanto, a abundância de *Bacterioides* 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). Gu et al. (2020) também observaram 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*.

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). 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).

Avançando para nível de espécies bacterianas, em análises realizadas sem controle de antibióticos, os autores observaram que *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides dorei*, *Ruminococcus torques*, *Bacteroides vulgatus*, *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 formicigebans* tiveram suas populações proporcionalmente reduzidas em pacientes com COVID-19 (**Figura 3**), em relação aos indivíduos saudáveis (Yeoh et al. 2021).

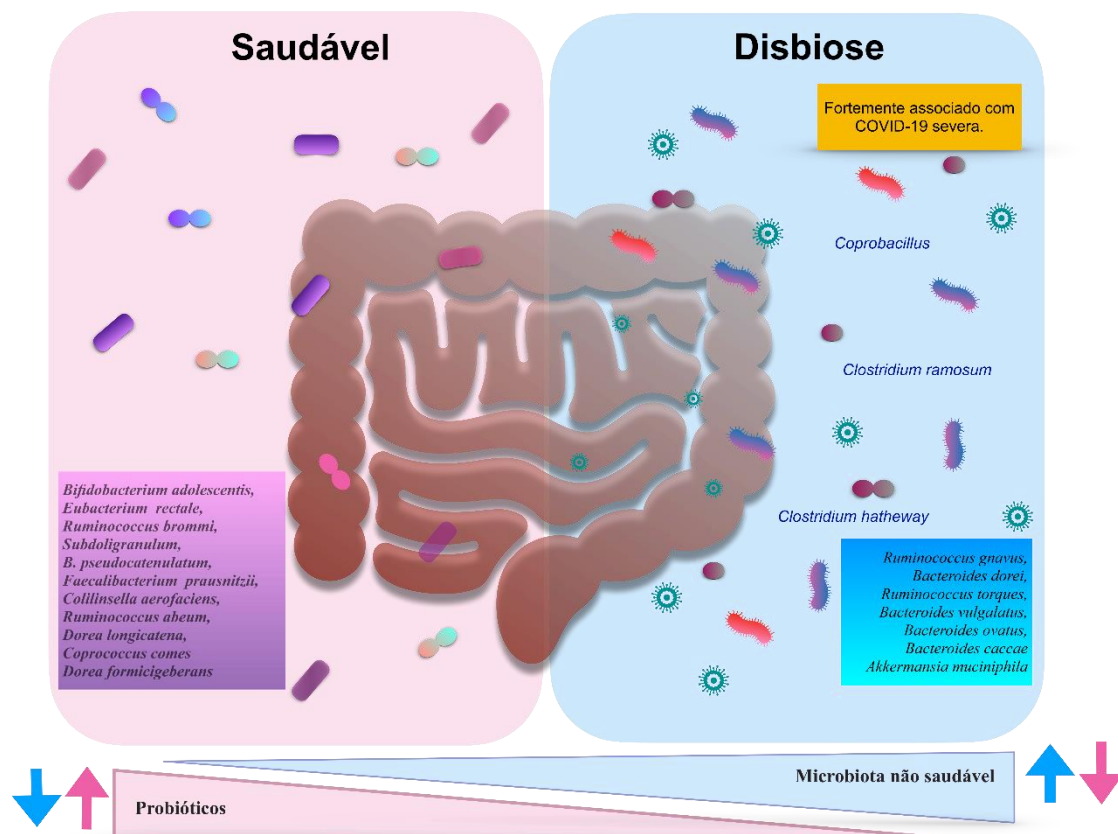


Figura 3 – Relação entre composição da microbiota e desfecho da COVID-19. O cenário microbiológico e sua composição, como a presença de micro-organismos probióticos, parece exercer efeito protetor, ou mesmo, evitar efeitos adversos graves da COVID-19. Por outro lado, presença de micro-organismos relacionados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

Em nível de espécies, foram encontradas 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 simbiotes 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. formicigenerans* (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. formicigenerans* 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 continuam sendo relatados 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 corticosteroides, 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 avaliarem a relação entre bactérias presentes nas fezes com a carga viral, Zuo et al. (2020) observaram que 14 espécies bacterianas possuíam relação com a carga viral fecal. 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 (Zuo et al., 2020), 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, T. 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, Tang et al (2020), revelaram 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. 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, Li et al. (2021) investigaram o papel desse AGCC 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 *ADAMI7* no epitélio intestinal em camundongos tratados com butirato. 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, Gu et al. (2020) observaram 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 . Ao compararem marcadores bioquímicos de pacientes com COVID-19 e indivíduos saudáveis, foi possível correlacionar negativamente a redução *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Roseburia* e *Ruminococaceae* 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 há uma relação entre a disbiose intestinal e o agravamento da COVID-19, através do chamado eixo intestino-pulmão. É notório que o próprio processo inflamatório decorrente da COVID-19 é capaz de causar disbiose intestinal nesses indivíduos, que pode ser intensificada pelo uso de antibióticos. Esse desbalanço pode resultar na redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta como o **butirato**, que podem contribuir para apoptose epitelial do intestino. O butirato exerce um papel importante na manutenção da saúde da microbiota, devido as suas conhecidas propriedades anti-inflamatórias e por inibir as histonas desacetilases do hospedeiro humano. Além disso, foram relatados em paciente com COVID-19, um enriquecimento de bactérias que promovem o aumento da expressão da *ECA2*, e, conseqüentemente, retardo na eliminação viral. Em conjunto esses fatores podem levar ao agravamento do quadro, inclusive à maior predisposição pelo desenvolvimento de bacteremias e outras infecções secundárias (Enaud et al., 2020; Archer & Kramer, 2020).

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).

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 carboidratos e produção de butirato, resultando em 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; Sundararaman et al., 2020).

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 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, poderiam ser administrados 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, dessa forma, podendo ser proposto como abordagem terapêutica adjuvante no tratamento da COVID-19. Justamente, devido as propriedades conhecidas na modulação da resposta inflamatória, da carga viral, no fortalecimento do sistema imunológico e no fortalecimento da barreira intestinal e consequente 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 apresentam 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 ProBionrise (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 3x10⁹ 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 10⁸ 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>	<p>- 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 (3x10⁹ UFC) junto à uma das principais refeições, durante 3 meses.</p>	<p>- Incidência de infecções por SARS-CoV-2.</p>	<p>- 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>	<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>	<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. - 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 suporte.</p>	<p>- Variação no número de pacientes que requerem intubação orotraqueal, apesar do tratamento.</p>	<p>- 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 α_1 anti-tripsina.</p>	<p>21 dias</p>	<p>NCT04366089</p>

<p>Efficacy of <i>L. plantarum</i> e <i>P. acidilactici</i> in Adults With SARS-CoV-2 and COVID-19</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, controlado.</p>	<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; 	<p>30 dias</p>	<p>NCT 04517422</p>
<p>Reduction of COVID-19 Transmission to Health Care Professionals</p>	<p>Ensaio clínico não-randomizado</p>	<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. 	<p>-</p>	<p>NCT 04462627</p>	
<p>Efficacy and Tolerability of ABBC1 in Volunteers Receiving the Influenza or COVID-19 Vaccine</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, monocêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação dietética com ABBC1 Immunoessential + Vacina para Influenza; - Suplementação dietética com placebo + Vacina para Influenza; - Suplementação dietética com ABBC1 Immunoessential + 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. 	<p>COVID-19: 35 dias e, Influenza: 30 dias.</p>	<p>NCT 04798677</p>

Synbiotic Therapy of Gastrointestinal Symptoms During COVID-19 Infection (SynCov)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - 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). 	<ul style="list-style-type: none"> - Calprotectina nas fezes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência de evacuação; - Consistência das fezes; - Sintomas gastrointestinais; - Duração da COVID-19; - Severidade da COVID-19; <ul style="list-style-type: none"> - Diarreia; - Zonulina nas fezes; - Composição do da microbiota. 	30 dias	NCT 04420676
Microbiome Therapy in COVID-19 Primary Care Support (MiCel)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteração na gravidade dos sintomas da infecção de COVID-19 após uso do spray com microbioma. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	3 semanas	NCT04793997
Effect of <i>Lactobacillus</i> on the Microbiome of Household Contacts Exposed to COVID-19	Ensaio clínico randomizado de atribuição paralela	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Variação na diversidade de Shannon. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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-control.

- 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: Suplementação dietética com SivoMixx (200 bilhões) - *Streptococcus thermophilus* DSM322245, *Bifidobacterium lactis* DSM 32246, 32247, *Lactobacillus acidophilus* DSM 32241, *Lactobacillus helveticus* DSM 32242, *Lactobacillus paracasei* DSM 32243, *Lactobacillus plantarum* DSM 32244, *Lactobacillus brevis* DSM 27961.
Tratamento suporte.

- 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.

CONCLUSÃO

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

O desenvolvimento de estratégias de manejo do uso de antibióticos em pacientes com COVID-19, reduzindo seu uso empírico e estimulando metodologias para detecção e identificação de patógenos, aliadas à dados epidemiológicos locais, a fim de permitir uma antibioticoterapia adequada, é um tema, indubitavelmente, necessário. 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.

Propostas inovadoras que buscam modular a resposta do hospedeiro contra o vírus, de forma segura e não farmacológica, parecem, em um primeiro momento, algo intangível. Entretanto, a possibilidade do uso de probióticos, como “armas” que possam atuar na imunodulação 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, e os resultados destes ensaios clínicos devem ser aguardados, antes de inferir conclusões.

REFERÊNCIAS

ABD-ELSALAM, S.; ESMAIL, E. S.; KHALAF, M.; et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 4, p. 1635–1639, 2020.

ABELENDALONSO, G.; PADULLÉS, A.; ROMBAUTS, A.; et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 11, p. 1371–1372, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Aprovado uso emergencial de anticorpos para tratamento de COVID-19. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aprovado-uso-emergencial-de-anticorpos-para-tratamento-de-covid-19>>. Acesso em: 24/4/2021a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa aprova o uso emergencial de mais uma associação de anticorpos contra o novo coronavírus. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/anvisa-aprova-o-uso-emergencial-de-mais-uma-associação-de-anticorpos-contr-o-novo-coronavirus>>. Acesso em: 14/5/2021b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus — Português (Brasil). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contr-o-coronavirus>>. .

AHMED, S.; KARIM, M. M.; ROSS, A. G.; et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 214–216, 2021.

AKTAS, B.; ASLIM, B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. **Turkish Journal of Biology**, v. 44, n. Special issue 1, p. 265–272, 2020.

ANDREANI, J.; LE, M.; DU, I.; JARDOT, P.; ROLLAND, C. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS- CoV-2 shows synergistic effect. **Microbial Pathogenesis**, v. 145, 2020.

ARABI, Y. M.; DEEB, A. M.; AL-HAMEED, F.; et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 81, p. 184–190, 2019.

ARHCER, D. L.; KRAMER, D. C. 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**, v. 7, 2020.

BADEN, L. R.; EL SAHLY, H. M.; ESSINK, B.; et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 403–416, 2021.

BAGHBANI, T.; NIKZAD, H.; AZADBAKHT, J.; IZADPANAH, F.; HADDAD KASHANI, H. Dual and mutual interaction between microbiota and viral infections: a possible treat for COVID-19. **Microbial Cell Factories**, v. 19, n. 1, 2020.

BASSETTI, M.; RELLO, J.; BLASI, F.; et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 6, 2020.

BATTLE, S. E.; BRANDON BOOKSTAVER, P.; JUSTO, J. A.; et al. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and hospital length of stay in Gram-negative bloodstream infections: Stratification by prognosis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 1, p. 299–304, 2017.

BAUD, D.; DIMOPOULOU AGRI, V.; GIBSON, G. R.; REID, G.; GIANNONI, E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. **Frontiers in Public Health**, v. 8, n. 186, 2020.

BEIGEL, J. H.; TOMASHEK, K. M.; DODD, L. E.; et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 2020.

BLASI, F.; BONARDI, D.; ALIBERTI, S.; et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. 3, p. 200–207, 2010.

BORBA, M. G. S.; VAL, F. F. A.; SAMPAIO, V. S.; et al. 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**, v. 3, n. 4, p. e208857, 2020.

BOTTARI, B.; CASTELLONE, V.; NEVIANI, E. Probiotics and Covid-19. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 293–299, 2020.

CALY, L.; DRUCE, J. D.; CATTON, M. G.; JANS, D. A.; WAGSTAFF, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, p. 3–6, 2020.

CAO, B.; WANG, Y.; WEN, D.; et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1787–1799, 2020.

CARFI, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 2020.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A.; DULEBOHN, S. C.; NAPOLI, R. DI. Features , Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). **StatPearls [Internet]**, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.2020.

CAVALCANTI, A. B.; ZAMPIERI, F. G.; ROSA, R. G.; et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2041–2052, 2020.

CHAARI, A.; MNIF, B.; BAHLOUL, M.; et al. Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: Epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. e1225–e1228, 2013.

CHACCOUR, C.; CASELLAS, A.; BLANCO-DI MATTEO, A.; et al. 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**, v. 32, 2021.

CHAHWAKILIAN, P.; HUTTNER, B.; SCHLEMMER, B.; HARBARTH, S. Impact of the

French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 12, p. 2872–2879, 2011.

CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.

CHEN, S.; YANG, J.; WEI, Y.; WEI, X. Epigenetic regulation of macrophages: from homeostasis maintenance to host defense. **Cellular & Molecular Immunology**. v.17 p. 36-49, 2020.

CHOI, P. W.; BENZER, J. A.; COON, J.; EGWUATU, N. E.; DUMKOW, L. E. Impact of pharmacist-led selective audit and feedback on outpatient antibiotic prescribing for UTIs and SSTIs. **American Journal of Health-System Pharmacy**, 2021.

CHUNXI, L.; HAIYUE, L.; YANXIA, L.; JIANBING, P.; JIN, S. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. **Journal of Immunology Research**, v. 2020, 2020.

CLANCY, C. J.; NGUYEN, M. H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? **Clinical infectious diseases**. v.71, n. 10, p. 2736-2743, 2020.

COLEMAN, O. I.; NUNES, T. Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications. **BioResearch Open Access**, v. 5, n. 1, p. 279–288, 2016.

COSTA, A. N.; DA COSTA, F. M.; CAMPOS, S. V.; SALLES, R. K.; ATHANAZIO, R. A. The pulmonary microbiome: Challenges of a new paradigm. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 5, p. 424–432, 2018.

DEKKER, A. R. J.; VERHEIJ, T. J. M.; VAN DER VELDEN, A. W. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: Most prominent in adult patients. **Family Practice**, v. 32, n. 4, p. 401–407, 2015.

DEMEHRI, F. R.; BARRETT, M.; RALLS, M. W.; et al. 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, v. 3, n. 105, 2013.

DROSTEN, C.; GÜNTHER, S.; PREISER, W.; et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1967–1976, 2003.

DUMAS, A.; BERNARD, L.; POQUET, Y.; LUGO-VILLARINO, G.; NEYROLLES, O. The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases. **Cellular Microbiology**, v. 20, n. 12, 2018.

ELSAYED, S.; ZHANG, K. Human infection caused by *Clostridium haetheawayi*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 11, p. 1950–1952, 2004.

ENAUD, R.; PREVEL, R.; CIARLO, E.; et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. 9, 2020.

FADEL, R.; MORRISON, A. R.; VAHIA, A.; et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 16, p. 2114–2120, 2020.

FEDERAL DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research - Application Number 214787Orig1s000. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214787Orig1s000Approv.pdf>. Acesso em: 23/3/2021.

FEDERAL DRUG ADMINISTRATION. Emergency Use Authorization (EUA) of Casirivimab and Imdevimab. , 2021. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/143892/download>>. .

FLEMING-DUTRA, K. E.; HERSH, A. L.; SHAPIRO, D. J.; et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010-2011. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 17, p. 1864–1873, 2016.

FOLEGATTI, P. M.; EWER, K. J.; ALEY, P. K.; et al. 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**, v. 396, n. 10249, p. 467–478, 2020.

FURTADO, R. H. M.; BERWANGER, O.; FONSECA, H. A.; et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. **The Lancet**, v. 396, p. 959–967, 2020.

GAGNIÈRE, J.; RAISCH, J.; VEZIAN, J.; et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 2, p. 501–518, 2016.

GARNACHO-MONTERO, J.; ORTIZ-LEYBA, C.; FERNÁNDEZ-HINOJOSA, E.; et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 5, p. 649–655, 2005.

GAUTRET, P.; LAGIER, J.; PAROLA, P.; HOANG, V. T. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 1, 2020.

GEVA-ZATORSKY, N.; SEFIK, E.; KUA, L.; et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. **Cell**, v. 168, n. 5, p. 928–943.e11, 2017.

GIELEN, V.; JOHNSTON, S. L.; EDWARDS, M. R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. **European Respiratory Journal**, v. 36, n. 3, p. 646–654, 2010.

GOFF, D. A.; ASHIRU-OREDOPE, D.; CAIRNS, K. A.; et al. Global contributions of pharmacists during the COVID-19 pandemic. **Journal of the American College of Clinical Pharmacy**, v. 3, p. 1480–1492, 2020.

GOHIL, K.; SAMSON, R.; DASTAGER, S.; DHARNE, M. Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. **3 Biotech**, v. 11, n. 1, 2021.

GU, S.; CHEN, YANFEI; WU, Z.; et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 10, p. 2669–2678, 2020.

GUIMARÃES, K. S. DE L.; BRAGA, V. DE A.; NORONHA, S. I. S. R. DE; et al. 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**, v. 11, n. 10, p. 8939–8950, 2020.

GYSELINCK, I.; JANSSENS, W.; VERHAMME, P.; VOS, R. Rationale for azithromycin in COVID-19: An overview of existing evidence. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, 2021.

HAN, S. K.; KIM, D. H. Lactobacillus mucosae and Bifidobacterium longum Synergistically Alleviate Immobilization Stress-Induced Anxiety/Depression in Mice by Suppressing Gut Dysbiosis. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 29, n. 9, p. 1369–1374, 2019.

HANADA, S.; PIRZADEH, M.; CARVER, K. Y.; DENG, J. C. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 2018.

HASAN, S. S.; CAPSTICK, T.; AHMED, R.; et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, p. 1–15, 2020.

HAUPTMANN, M.; SCHAIBLE, U. E. Linking microbiota and respiratory disease. **FEBS Letters**, v. 590, n. 21, p. 3721–3738, 2016.

HEESOM, L.; REHNBERG, L.; NASIM-MOHI, M.; et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 782–784, 2020.

HENDI, S. BIN; MALIK, Z. A.; KHAMIS, A. H.; AL-NAJJAR, F. Y. A. High diagnostic accuracy of automated rapid Strep A test reduces antibiotic prescriptions for children in the United Arab Emirates. **BMC Pediatrics**, v. 21, n. 52, 2021.

HITCHINGS, M. D.; RANZANI, O. T.; SERGIO SCARAMUZZINI TORRES, M.; et al. Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study. **medRxiv**, p. 2021.04.07.21255081, 2021.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, p. 271–280, 2020.

HSU, J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. **The BMJ**, v. 369, n. May, p. 18–19, 2020.

HUANG, E. Y.; INOUE, T.; LEONE, V. A.; et al. Using corticosteroids to reshape the gut microbiome: Implications for inflammatory bowel diseases. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 5, p. 963–972, 2015.

JANG, H. M.; LEE, K. E.; LEE, H. J.; KIM, D. H. Immobilization stress-induced Escherichia coli causes anxiety by inducing NF- κ B activation through gut microbiota disturbance. **Scientific Reports**, v. 8, n. 13897, 2018.

JAVDAN, B.; LOPEZ, J. G.; CHANKHAMJON, P.; et al. Personalized Mapping of Drug Metabolism by the Human Gut Microbiome. **Cell**, v. 181, n. 7, p. 1661- 1679.e22, 2020.

JOSEPH, C.; TOGAWA, Y.; SHINDO, N. Bacterial and viral infections associated with influenza. **Influenza and other Respiratory Viruses**, v. 7, p. 105–113, 2013.

KEYAERTS, E.; LI, S.; VIJGEN, L.; et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 8, p. 3416–3421, 2009.

KITSIOS, G. D.; MOROWITZ, M. J.; DICKSON, R. P.; et al. Dysbiosis in the ICU: Microbiome science coming to the bedside HHS Public Access. **Journal of Critical Care**, v. 38, p. 84–91, 2017.

KLEIN, E. Y.; SCHUELLER, E.; TSENG, K. K.; et al. The impact of influenza vaccination on antibiotic use in the United States, 2010-2017. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 7, p. 1–7, 2020.

KSIAZEK, T. G.; ERDMAN, D.; GOLDSMITH, C. S.; et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n.

20, p. 1953–1966, 2003.

LAMONTAGNE, F.; AGORITSAS, T.; MACDONALD, H.; et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. **The BMJ**, 2020.

LANSBURY, L.; LIM, B.; BASKARAN, V.; LIM, W. S. Co-Infections in People with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Infection**, v. 81, p. 266–275, 2020.

LI, J.; RICHARDS, E. M.; HANDBERG, E. M.; PEPINE, C. J.; RAIZADA, M. K. Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. **Hipertensio**, v. 77, p. e13–e17, 2021.

LIU, C.; WEN, Y.; WAN, W.; LEI, J.; JIANG, X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. **International Immunopharmacology**, v. 90, 2021.

LIU, X.; CHEN, H.; SHANG, Y.; et al. Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study. **Trials**, v. 21, 2020.

LOGUNOV, D. Y.; DOLZHIKOVA, I. V.; SHCHEBLYAKOV, D. V.; et al. 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**, v. 397, n. 10275, p. 671–681, 2021.

LÓPEZ-MEDINA, E.; LÓPEZ, P.; HURTADO, I. C.; et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 325, n. 14, p. 1426–1435, 2021. LOPEZ-SANTAMARINA, A.; LAMAS, A.; DEL CARMEN MONDRAGÓN, A.; et al. Probiotic Effects against Virus Infections: New Weapons for an Old War. **Foods**, v. 10, n. 1, 2021.

LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020.

MAHOWALD, M. A.; REY, F. E.; SEEDORF, H.; et al. 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**, v. 106, n. 14, p. 5859–5864, 2009.

MALCOLM, W.; SEATON, R. A.; HADDOCK, G.; et al. Impact of the COVID-19 pandemic on community antibiotic prescribing in Scotland. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 2, n. 4, 2020.

MARTIN-LOECHES, I.; LISBOA, T.; RHODES, A.; et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. **Intensive Care Medicine**, v. 37, n. 2, p. 272–283, 2011.

MCKENNEY, P. T.; PAMER, E. G. From Hype to Hope: The Gut Microbiota in Enteric Infectious Disease. **Cell**, v. 163, n. 6, p. 1326–1332, 2015.

MIRZAEI, R.; ATTAR, A.; PAPIZADEH, S.; et al. The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Archives of Virology**, v. Mar 20, p. 1–22, 2021.

MISURSKI, D. A.; LIPSON, D. A.; CHANGOLKAR, A. K. Inappropriate antibiotic prescribing in managed care subjects with influenza. **American Journal of Managed Care**, v. 17, n. 9, p. 601–608, 2011.

MORAIS, A. H. A.; PASSOS, T. S.; MACIEL, B. L. L.; SILVA-MAIA, J. K. DA. Can Probiotics and Diet Promote Beneficial Immune Modulation and Purine Control in Coronavirus Infection? **Nutrients**, v. 12, n. 1737, 2020.

MOROWITZ, M. J.; CARLISLE, E.; ALVERDY, J. C. Contributions of Intestinal Bacteria to Nutrition and Metabolism in the Critically Ill. **Surgical Clinics of North Amer**, v. 91, n. 4, p. 771–785, 2012.

NADERI, N.; ASSAYAG, D.; MOSTAFAVI-POUR-MANSHADI, S. M. Y.; et al. Long-term azithromycin therapy to reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 138, n. December 2017, p. 129–136, 2018.

NHU, N. T. K.; LAN, N. P. H.; CAMPBELL, J. I.; et al. Emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* as the major cause of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam. **Journal of Medical Microbiology**, v. 63, p. 1386–1394, 2014.

NORI, P.; COWMAN, K.; CHEN, V.; et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 84–88, 2021.

O'REILLY, P. J.; JACKSON, P. L.; WELLS, J. M.; et al. Sputum PGP is reduced by azithromycin treatment in patients with COPD and correlates with exacerbations. **BMJ Open**, v. 3, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). Disponível em: <[https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))>. Acesso em: 23/3/2021a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 23/3/2021b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/table>>. Acesso em: 22/3/2021.

VAN PAASSEN, J.; VOS, J. S.; HOEKSTRA, E. M.; et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1–22, 2020.

PADAYACHEE, S. D.; DHEDA, K.; BARNABAS, S. L.; et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. **The New England Journal**. v. 384, n. 20, p. 1885–1898, 2021.

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **BMJ**, v. 372, p. 312–320, 2021.

PATRA, S.; SAXENA, S.; SAHU, N.; PRADHAN, B.; ROYCHOWDHURY, A. 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**, 2021.

PIACENTINI, G. L.; PERONI, D. G.; BODINI, A.; et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: A preliminary report. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 28, n. 2, p. 194–198, 2007.

POLACK, F. P.; THOMAS, S. J.; KITCHIN, N.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 2020.

RAWSON, T. M.; MING, D.; AHMAD, R.; MOORE, L. S. P.; HOLMES, A. H. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature reviews. Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409–410, 2020.

RAWSON, T. M.; MOORE, L. S. P.; ZHU, N.; et al. 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**, v. 71, n. 9, p. 2459–2468, 2020.

DI RENZO, L.; MERRA, G.; ESPOSITO, E.; DE LORENZO, A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 8, p. 4062–4063, 2020.

REUBEN, R. C.; MAKUT, M. D.; ADOGO, L. Y. Probiotics potentials in mitigating coronavirus disease (COVID-19) pandemic. **Pan African Medical Journal**, v. 38, n. 186, 2021.

SADEGHI, A.; ASGARI, A. A.; NOROUZI, A.; et al. 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**, v. 75, n. 11, p. 3379–3385, 2020.

SADOFF, J.; LE GARS, M.; SHUKAREV, G.; et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of

Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n.19, p. 1824-2835, 2021.

SAMPSON, T. R.; DEBELIUS, J. W.; THRON, T.; et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. **Cell**, v. 167, n. 6, p. 1469-1480.e12, 2016.

SANTOS-PINTO, C. D. B.; MIRANDA, E. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. "Kit-covid" and the popular pharmacy program in Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 2, 2021.

SELF, W. H.; SEMLER, M. W.; LEITHER, L. M.; et al. 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**, v. 324, n. 21, p. 2165–2176, 2020.

SENCIO, V.; BARTHELEMY, A.; TAVARES, L. P.; et al. Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. **Cell Reports**, v. 30, n. 9, p. 2934- 2947.e6, 2020.

SENGHOR, B.; SOKHNA, C.; RUIMY, R.; LAGIER, J. C. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. **Human Microbiome Journal**, v. 7–8, n. December 2017, p. 1–9, 2018.

SHAHBAZI, R.; YASAVOLI-SHARAHI, H.; ALSADI, N.; ISMAIL, N.; MATAR, C. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. **Molecules**, v. 25, n. 21, 2020.

SHEN, X. J.; RAWLS, J. F.; RANDALL, T.; et al. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. **Gut Microbes**, v. 1, n. 3, p. 138–147, 2010.

SIMABUCO, F. M.; TAMURA, R. E.; CAROLINA, I.; et al. Molecular mechanisms and pharmacological interventions in the replication cycle of human coronaviruses. **Genetics and Molecular Biology**, v. 44, n. 1 (suppl 1), 2021.

SINGH, K.; RAO, A. Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection

management. **Nutrition Research**, v. 87, p. 1–12, 2021.

SKONIECZNA-ŻYDECKA, K.; GROCHANS, E.; MACIEJEWSKA, D.; et al. Faecal short chain fatty acids profile is changed in Polish depressive women. **Nutrients**, v. 10, n. 12, 2018.

SONG, W.; JIA, X.; ZHANG, X.; LING, Y.; YI, Z. Co-infection in COVID-19, a cohort study. **Journal of Infection**, v. 82, n. 3, p. 440–442, 2021.

SORIANO, C. V. M. C.; ORTIZ-FERNÁNDEZ, A.; CABALLERO, A. B.-O. A.; PABLO, R. DE. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. **Journal of Infection**, v. 82, n. 2, p. e20–e21, 2021.

SPINNER, C. D.; GOTTLIEB, R. L.; CRINER, G. J.; et al. 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**, v. 324, n. 11, p. 1048–1057, 2020.

STOKHOLM, J.; BLASER, M. J.; THORSEN, J.; et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. **Nature Communications**, v. 9, n. 141, p. 1–10, 2018.

SULTANA, J.; CUTRONEO, P. M.; CRISAFULLI, S.; et al. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. **Drug Safety**, v. 43, n. 8, p. 691–698, 2020.

SUNDARARAMAN, A.; RAY, M.; RAVINDRA, P. V.; HALAMI, P. M. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 19, p. 8089–8104, 2020.

SUNGNAK, W.; HUANG, N.; BÉCAVIN, C.; et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, v. 26, p. 681–687, 2020.

TANG, L.; GU, S.; GONG, Y.; et al. Clinical significance of the the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. **Engineering**, v. 6, p. 1178–1184, 2020.

TOMAZINI, B. M.; MAIA, I. S.; CAVALCANTI, A. B.; et al. 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**, v. 324, n. 13, p. 1307–1316, 2020.

TRINDADE, A. G.; CAXITO, S. M. C.; XAVIER, A. R. E. O.; XAVIER, M. A. S.; BRANDÃO, F. COVID-19: Therapeutic approaches description and discussion. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. 2, 2020.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; MAHOWALD, M. A.; et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1027–1031, 2006.

UDWADIA, Z. F.; SINGH, P.; BARKATE, H.; PATIL, S. 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**, v. 103, p. 62–71, 2020.

VALLEJOS, J.; ZONI, R.; BANGHER, M.; et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 10–13, 2020.

VERMEERSCH, K.; GABROVSKA, M.; AUMANN, J.; et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE) a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 7, p. 857–868, 2019.

VERROKEN, A.; SCOHY, A.; GÉRARD, L.; et al. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: A prospective cohort analysis. **Critical Care**, v. 24, n. 410, 2020.

VILLAR, J.; AÑÓN, J. M.; FERRANDO, C.; et al. 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**, v. 21, n. 717, 2020.

VINCENT, M. J.; BERGERON, E.; BENJANNET, S.; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virology Journal**, v. 2, n. 69, 2005.

VOULOUMANOU, E. K.; MAKRIS, G. C.; KARAGEORGOPOULOS, D. E.; FALAGAS, M. E. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 34, n. 3, p. 197.e1-197.e10, 2009.

WANG, JUN; QIN, J.; LI, Y.; et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. **Nature**, v. 490, n. 7418, p. 55–60, 2012.

WANG, M. Y.; ZHAO, R.; GAO, L. J.; et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020.

WANG, YUSHU; AO, G.; QI, X.; ZENG, J. The influence of corticosteroid on patients with COVID-19 infection: A meta-analysis. **American Journal of Emergency Medicine**, p. 40–42, 2020.

WANG, YEMING; ZHOU, F.; ZHANG, D.; et al. 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**. v. 21, n. 422, 2020.

WANG, YEMING; ZHANG, D.; DU, G.; et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, v. 395, p. 1569–1578, 2020.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **Journal of American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WILLIAMS, P.; MCWILLIAMS, C.; SOOMRO, K.; et al. The dynamics of procalcitonin in COVID-19 patients admitted to Intensive care unit - a multi-centre cohort study in the South West of England, UK. **Journal of Infection**, v. 82, n. 6, p. e24-e26, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. **World Health Organization**, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf>. .

XU, R.; WU, B.; LIANG, J.; et al. Altered gut microbiota and mucosal immunity in patients with schizophrenia. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 85, p. 120–127, 2020.

YANG, J.; YANG, L.; LUO, R.; XU, J. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, p. 1171–1177, 2020.

YANG, T.; CHAKRABORTY, S.; SAHA, P.; et al. Gnotobiotic Rats Reveal That Gut Microbiota Regulates Colonic mRNA of Ace2, the Receptor for SARS-CoV-2 Infectivity. **Hypertension**, v. 76, n. 1, p. e1–e3, 2020.

YANG, Z.; LIU, JIALONG; ZHOU, Y.; et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, p. e13–e20, 2020.

YAO, X.; YE, F.; ZHANG, M.; et al. 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**, v. 71, n. 15, p. 732–739, 2020.

YEOH, Y. K.; ZUO, T.; LUI, G. C. Y.; et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. **Gut microbiota**, v. 70, n. 4, p. 698–706, 2021.

ZAKI, A. M.; VAN BOHEEMEN, S.; BESTEBROER, T. M.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; FOUCHIER, R. A. M. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 2012.

ZHANG, H.; PENNINGER, J. M.; LI, Y.; ZHONG, N.; SLUTSKY, A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 586–590, 2020.

ZHANG, Y.; ZENG, G.; PAN, H.; et al. 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**, v. 21, n. 2, p. 181–192, 2021.

ZHONG, N. S.; ZHENG, B. J.; LI, Y. M.; et al. Epidemiology and cause of severe acute

respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. **Lancet**, v. 362, n. 9393, p. 1353–1358, 2003.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

ZIMMERMANN, M.; ZIMMERMANN-KOGADEEVA, M.; WEGMANN, R.; GOODMAN, A. L. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. **Nature**, v. 570, n. 7762, p. 462–467, 2019.

ZOU, X.; CHEN, K.; ZOU, J.; HAN, P.; HAO, J. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers in Medicine**, v. 14, n. 2, p. 185–192, 2020.

ZUO, T.; ZHANG, F.; LUI, G. C. Y.; et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. **Gastroenterology**, v. 159, n. 3, p. 944- 955, 2020.

ANEXO I



BJD

Brazilian Journal of Development

CARTA DE ACEITE

A Revista Brazilian Journal of Development ISSN 2525-8761, Qualis B2, editada pela Brazilian Journals publicações de periódicos e editora LTDA. (CNPJ 32.432.868/0001-57), declara que o artigo **“UMA “ESPADA-DE-DOIS-GUMES”: BACTÉRIAS & COVID-19.”A double-edged sword: Bacterias & COVID-19”** de autoria de Joel A. C. de Abreu e Fabiana Brandão, foi aceito para publicação.

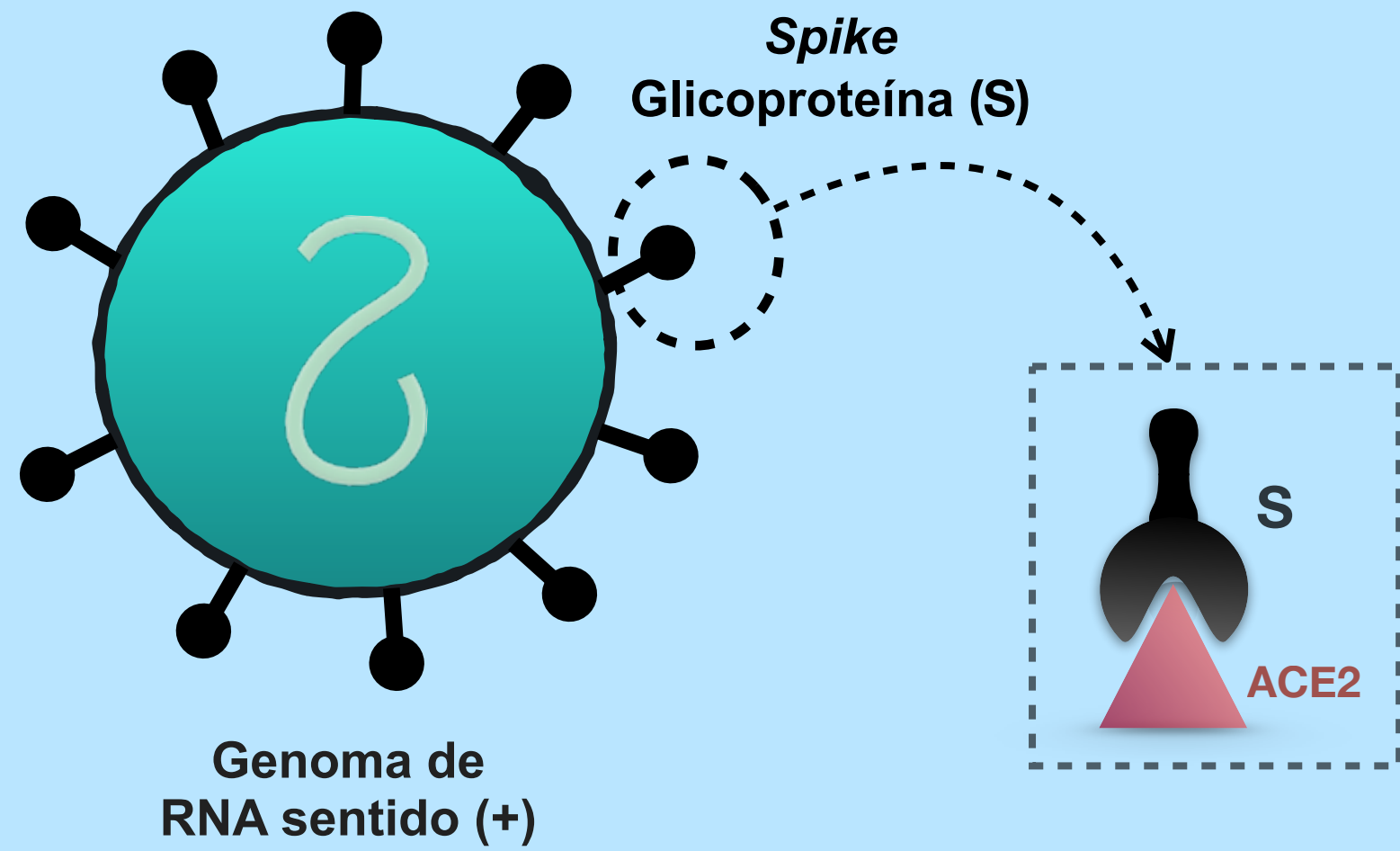
Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

São José dos Pinhais, 17 de Maio de 2021.

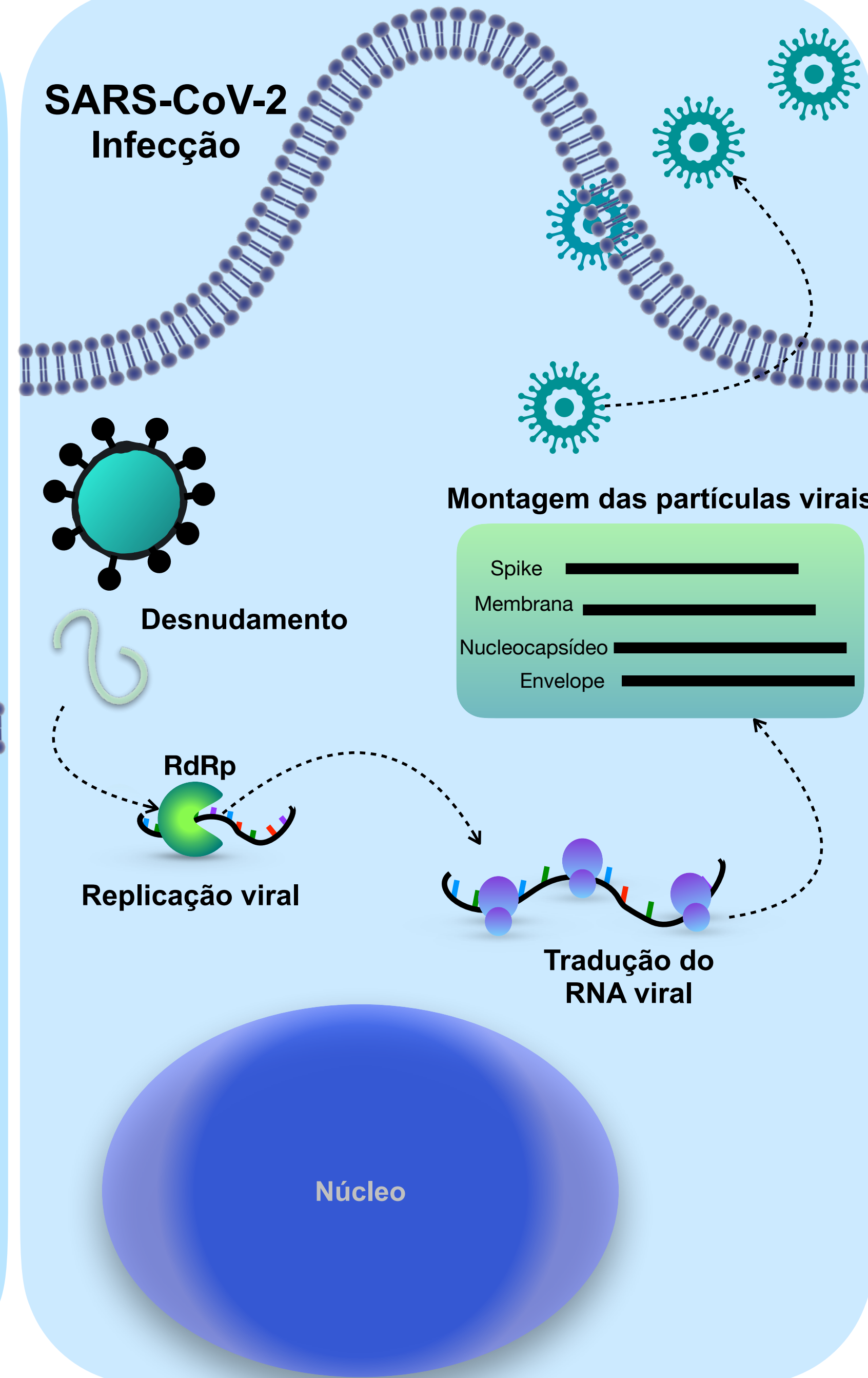
Prof. Dr. Edilson Antonio Catapan
Editor Chefe

ANEXO II - Figuras em alta definição

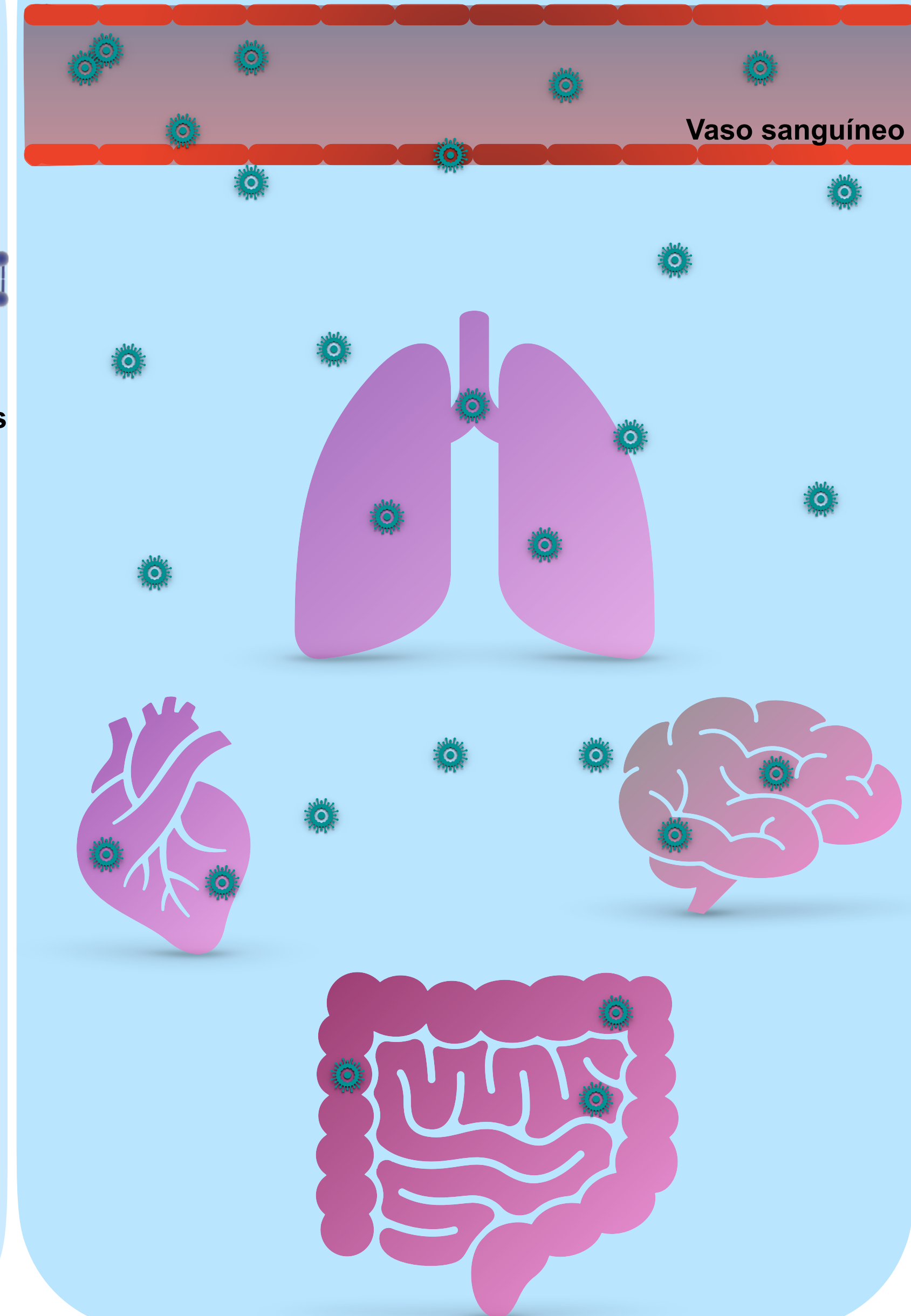
SARS-CoV-2 mecanismos de entrada



SARS-CoV-2 Infecção



“Derramamento” viral



Célula Hospedeira

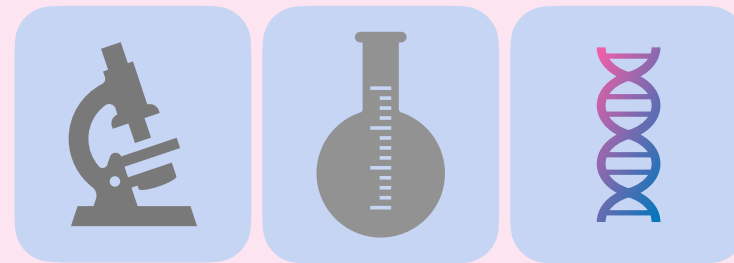
ACE2 receptor TMPRSS2

Uso Racional de Antibióticos

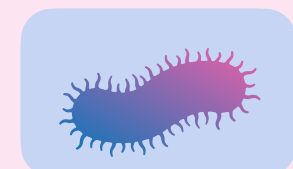
1. Suspeita de coinfeção

2. Critérios epidemiológicos

3. Rastreio e Identificação de micro-organismo patogênico



Coinfeção - Micro-organismos patogênico identificado



4. Antibióticoterapia direcionada.



5. Favorável desfecho clínico

Antibioticoterapia Empírica

1. Suspeita de coinfeção

2. Uso indiscriminado de antibióticos

3. Seleção de micro-organismos multirresistentes

Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter baumannii
Moraxella catarrhalis
Staphylococcus aureus



4. Desfavorável desfecho clínico

Saudável

Disbiose

Fortemente associado com COVID-19 severa.

Bifidobacterium adolescentis,
Eubacterium rectale,
Ruminococcus brommi,
Subdoligranulum,
B. pseudocatenulatum,
Faecalibacterium prausnitzii,
Colilinsella aerofaciens,
Ruminococcus abeum,
Dorea longicatena,
Coprococcus comes
Dorea formicigeberans

Coprobacillus
Clostridium ramosum
Clostridium hatheway
Ruminococcus gnavus,
Bacteroides dorei,
Ruminococcus torques,
Bacteroides vulgalatus,
Bacteroides ovatus,
Bacteroides caccae
Akkermansia muciniphila

