



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS**

**SUELEN NERIS ALMEIDA VIANA**

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PROBIÓTICOS NO  
TRATAMENTO DE COVID-19**

**UFBA**

SALVADOR

2022



**SUELEN NERIS ALMEIDA VIANA**

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PROBIÓTICOS NO  
TRATAMENTO DE COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos (PGAl) da Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência de Alimentos.

Prof.<sup>a</sup> Dra. Mariana Nougalli Roselino

*Orientador(a)*

**UFBA**

SALVADOR

2022

Viana, Suelen Neris Almeida.

Potencial terapêutico de probióticos no tratamento de COVID-19 / Suelen Neris Almeida Viana. - 2022.

111 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Mariana Nougalli Roselino.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador, 2022.

1. Probióticos. 2. Probióticos - Aspectos da saúde. 3. Probióticos - Uso terapêutico. 4. Infecções respiratórias. 5. Infecções por coronavírus. 6. COVID-19 (Doença). I. Roselino, Mariana Nougalli. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD - 615.329

CDU - 615.32



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS



## TERMO DE APROVAÇÃO

**SUELEN NERIS ALMEIDA VIANA**

### POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE COVID-19

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciência de Alimentos.

Aprovada em 30 de setembro de 2022.

#### BANCA EXAMINADORA

*Mariana Nougalli Roselino*  
DR. MARIANA NOUGALLI ROSELINO (ORIENTADORA)  
Universidade Federal da Bahia (UFBA, BA)

*Carlos Pasqualin Cavaleiro*  
Dr. CARLOS PASQUALIN CAVALHEIRO (EXAMINADORA)  
Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia (UFBA, BA)

*Lucas M. Marques*  
Dr. LUCAS MIRANDA MARQUES (EXAMINADORA)  
Instituto Multidisciplinar de Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA, BA)

**Dedico este trabalho,**

*À Deus, a minha família e as pessoas que tornaram  
essa trajetória mais leve.*

## **Meus agradecimentos,**

*À Deus, Nossa Senhora de Aparecida, Santo Antônio e Santa Bárbara por conduzirem essa árdua caminhada. "sê firme e corajoso. Não te atemorizes, não tenhas medo, porque o Senhor está contigo em qualquer parte para onde fores"*

*Aos meus amados Pais José Raimundo e Ângela Maria, por mostrarem a importância do conhecimento e, por serem minha fonte de inspiração e incentivo diários. Às minhas irmãs Dany Sandra e Lorena, por serem exemplo de dedicação, apoio, carinho e “puxões de orelha”. À minha Vó Alzira por todas as orações e amor. Ao meu querido e amado esposo Daril por toda compreensão, incentivo e amparo durante essa trajetória, além de me mostrar que devemos sair da nossa “zona de conforto” para desenvolver novas habilidades. Obrigado família por todo carinho, amo vocês!*

*À Dra. Leticia Lima por todo cuidado e auxílio nesse percurso repleto de angústias, dificuldades, dúvidas e vitórias. Gratidão por me ajudar a evoluir diariamente.*

*À Prof.<sup>a</sup> Mariana Nougalli Roselino, minha querida orientadora, pela paciência, atenção e disposição em me ajudar desde o processo seletivo (quando erámos desconhecidas), por todo zelo e presteza e, por me ensinar o real sentido da Pós-Graduação. Com todo carinho e firmeza soube entender/ajudar as minhas limitações, além do amparo nos momentos difíceis e “brincas” necessárias. Que sua vida seja iluminada, repleta de amor e alegrias. Minha eterna gratidão por todos os ensinamentos compartilhados.*

*Ao Prof. Lucas Miranda Marques, que durante a qualificação “regou a semente” e me desafiou a transformar meu trabalho em algo que eu achava “impossível”. Gratidão.*

*À Prof.<sup>a</sup> Caroline Tianeze de Castro, que aceitou a missão de colaborar nesse trabalho e me deu a oportunidade/honra de aprender um pouco do seu vasto conhecimento, além de “aturar” o meu imediatismo. Gratidão pelos todos ensinamentos partilhados.*

*Aos Professores do Programa de Ciência de Alimentos pelo vasto conhecimento e dedicação a pesquisa e Pós-Graduação.*

*Aos integrantes do LEMA pela troca de experiências e conhecimento. Vocês tornaram nossas reuniões ricas, leves e divertidas. Obrigado por tudo.*

*À minha querida “Superturma” 2020.1 e a todos amigos que fiz, obrigada pela caminhada leve, divertida e de amplo conhecimento.*

*Aos amigos que me acompanharam e torceram para a concretização dessa etapa da minha vida. Obrigada por cada palavra de incentivo e carinho.*

*A todos que se fizeram presentes emanando boas energias e orações. Minha eterna gratidão.*

*À Coordenação Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida (nº do processo: 88887.627312/2021-00) à pesquisa.*

*“Todo mundo tem dentro de si um fragmento de boas notícias. A boa notícia é que você não sabe quão extraordinário você pode ser! O quanto você pode amar! O que você pode executar! E qual é o seu potencial!” – Diário de Anne Frank*



## RESUMO

O surto da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) teve início em 2019, no entanto, só foi declarada uma pandemia mundial no início de 2020, resultando em mais de seis milhões de mortes em âmbito mundial. Milhões de doses de vacinas foram administradas em todo o mundo, porém, não há um protocolo terapêutico específico eficaz para o tratamento da COVID-19. Os probióticos são conhecidos por inúmeros benefícios à saúde, dentre estes restaurar a microbiota, regulando a imunidade inata e adaptativa a nível intestinal, demonstrando evidências promissoras para combater a COVID-19, ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, uma vez que esse agente viral provoca dentre outros sintomas, disbiose intestinal. Sendo assim, os probióticos e seus metabólitos com propriedades antivirais conhecidas podem ser administrados como tratamento no enfrentamento da COVID-19. Dessa maneira, o objetivo desse trabalho foi analisar estudos utilizando a terapia com microrganismos probióticos, focados no tratamento e/ou manejo da COVID-19 em pacientes de 0 a 99 anos. Diversos ensaios clínicos apresentaram a eficácia dos probióticos com cepas únicas e multicepas no tratamento adjuvante de pacientes com SARS-CoV-2, tais como remissão da doença, redução dos sintomas e melhora da resposta imunológica. No entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado para essa população. Portanto, a suplementação de probióticos é um tratamento promissor para a COVID-19 desde que, sejam estabelecidos protocolos robustos para adequação de cepas, dose e tempo de uso nos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 sintomáticos, esses estudos futuros serão fundamentais para aprimorar nosso conhecimento sobre a atuação desses microrganismos em doenças respiratórias virais.

**Palavras-chave:** *infecção respiratória viral. coronavírus 2. SARS-CoV-2. COVID-19. Probióticos.*

## ABSTRACT

The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) began in 2019, however, it was only declared a global pandemic in early 2020, resulting in more than six million deaths worldwide. Millions of doses of vaccines have been administered worldwide, however, there is no specific effective therapeutic protocol for the treatment of COVID-19. Probiotics are known for numerous health benefits, including restoring the microbiota, regulating innate and adaptive immunity at the intestinal level, demonstrating promising evidence to combat COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, since this agent viral causes, among other symptoms, intestinal dysbiosis. Therefore, probiotics and their metabolites with known antiviral properties can be administered as a treatment in coping with COVID-19. Thus, the objective of this work was to analyze studies using therapy with probiotic microorganisms, focused on the treatment and/or management of COVID-19 in patients aged 0 to 99 years. Several clinical trials have shown the efficacy of single-strain and multi-strain probiotics in the adjuvant treatment of patients with SARS-CoV-2, such as disease remission, reduction of symptoms, and improvement of the immune response. However, its mechanism of action is not fully elucidated for this population. Therefore, probiotic supplementation is a promising treatment for COVID-19 as long as robust protocols are established for strain adequacy, dose and duration of use in symptomatic SARS-CoV-2 infected individuals, these future studies will be fundamental to improve our knowledge about the role of these microorganisms in viral respiratory diseases.

**Keywords:** *viral respiratory infection. coronavirus 2. SARS-CoV-2. COVID-19. probiotics*

## LISTA DE FIGURAS

<b><i>CAPÍTULO I</i></b> .....	<b>17</b>
Figura 1 Anatomia do trato respiratório.....	21
Figura 2 Estrutura do SARS-CoV-2.....	29
Figura 3 Replicação viral do SARS-CoV-2.....	30
Figura 4 Propriedades de um probiótico ideal.....	37
<b><i>CAPÍTULO II</i></b> .....	<b>63</b>
Figura 1 Diagrama de fluxo de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA).....	109
Figura 2 Sumário RoB2: sentença de avaliação dos autores sobre cada item de risco de viés, em todos os estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	110
Figura 3 RoB2: sentença de avaliação dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentados como porcentagens em todos os estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	110
Figura 4 Sumário ROBINS I: sentença de avaliação dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentados em todos os estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	111
Figura 5 ROBINS I: sentença de avaliação dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentados como porcentagens em todos os estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	111
Figura 6 Associação entre o uso de microrganismos probióticos durante a COVID-19 e redução dos efeitos adversos.....	112

## LISTA DE TABELAS

<b><i>CAPÍTULO I</i></b> .....	<b>17</b>
Tabela 1 Espectro clínico da doença COVID-19.....	27
Tabela 2 Probióticos utilizados na indústria farmacêutica e alimentícia para nutrição humana.....	36
Tabela 3 Critérios obrigatórios para funcionalidade dos probióticos.....	38
Tabela 4 Principais vias (hipóteses) de modulação por peptídeos derivados de alimentos sobre o sistema imune.....	25
Tabela 5 Ensaio clínico com probióticos em andamento na doença de coronavírus 2019 registrados no ClinicalTrials.gov.....	43
<b><i>CAPÍTULO II</i></b> .....	<b>63</b>
Tabela 1 Critérios PICO para inclusão e exclusão de estudos.....	100
Tabela 2 Estratégia de busca usada em março de 2022.....	102
Tabela 3 Características dos estudos com probióticos para indivíduos infectados pelo SARS-CoV- 2 com diagnóstico da COVID-19.....	103

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>COVID-19</b>	Doença de coronavírus-2019
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>VOC</b>	Variante de Preocupação
<b>SDRA</b>	Síndrome da doença respiratória aguda
<b>INF</b>	Interferon
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>ITR</b>	Infecções do trato respiratório
<b>ITRS</b>	Infecções do trato respiratório superior
<b>ITRI</b>	Infecções do trato respiratório inferior
<b>IRAs</b>	Infecções respiratórias agudas
<b>RVH</b>	Rinovírus humano
<b>AdVH</b>	Adenovírus humano
<b>VSR</b>	Vírus sincicial respiratório
<b>hMPV</b>	Metapneumovírus Humano
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>MERS</b>	Síndrome respiratória do Oriente Médio
<b>VOIs</b>	Variantes de Interesse
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>RT-PCR</b>	Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia polimerase
<b>VIA</b>	Vírus influenza A
<b>VIB</b>	Vírus influenza B
<b>VIC</b>	Vírus influenza C
<b>PIV</b>	Vírus parainfluenza
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>S</b>	Spike
<b>M</b>	Membrana
<b>E</b>	Envelope
<b>N</b>	Nucleocapsídeo
<b>ECA2</b>	Enzima conversora de angiotensina 2
<b>TMPRSS2</b>	Protease transmembrana serina 2
<b>S1</b>	Subunidade de ligação ao receptor
<b>S2</b>	Subunidade de fusão
<b>RE</b>	Retículo endoplasmático
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina -1 Beta
<b>IL-6</b>	Interleucina – 6
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>mRNA</b>	Ácido ribonucleico mensageiro
<b>ALA</b>	Ácido $\alpha$ -lipóico
<b>HCQ</b>	Hidroxicloroquina
<b>PL</b>	Peginterferon lambda

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AZM</b>	Azitromicina
<b>LY-CoV555</b>	Anticorpo monoclonal
<b>IDE</b>	Ivermectina/doxiciclina
<b>HDVD</b>	Alta dose de vitamina D
<b>HDIVZn</b>	Alta dose de zinco intravenoso
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	Interferon beta
<b>LPV/r</b>	Lopinavir/ritonavir
<b>CT-P59/LCP</b>	Baixa dosagem de regdanvimab
<b>CPC</b>	CT-P59 combinado
<b>HPC</b>	Alta dosagem de CT-P59
<b>REGN-COV2</b>	Combinação de casirivimab e o imdevimab
<b>LDB</b>	Baixa dosagem de bamlanivimabe
<b>MDB</b>	Dosagem moderada de bamlanivimabe
<b>HDB</b>	Alta dosagem de bamlanivimabe
<b>LS</b>	Baixa dosagem de sarilumabe
<b>HS</b>	Alta dosagem de sarilumabe
<b>TGI</b>	Trato gastrointestinal
<b>AMPs</b>	Proteínas antimicrobianas
<b>AGCC</b>	Ácidos graxos de cadeia curta
<b><i>L.</i></b>	<i>Lactobacillus</i>
<b><i>B.</i></b>	<i>Bifidobacterium</i>
<b>IGIs</b>	Infecções gastrointestinais
<b>UFC</b>	Unidade formadora de colônia

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>NK</b>	Natural killer
<b>FLU-PRO</b>	InFLUenza Patient-Reported Outcome
<b>GAD-7</b>	General Anxiety Disorder-7
<b>WG-SS</b>	WG Short Set on Functioning
<b>qPCR</b>	Real Time Quantitative PCR
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>Vit. D</b>	Vitamina D



## SUMÁRIO

<b><i>CAPÍTULO I – Potencial terapêutico de probióticos no tratamento da COVID-19....</i></b>	<b>17</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>21</b>
3.1 Infecções respiratórias.....	21
3.2 Doença por coronavírus 19 (COVID-19).....	25
3.3 Microrganismos probióticos.....	35
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>
<b><i>CAPÍTULO II – Effect of probiotic administration on COVID-19: a systematic review with meta-analysis.....</i></b>	<b>63</b>

## ***Capítulo I***

---

***Potencial Terapêutico de Probióticos no Tratamento de Covid -19***

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia da doença de coronavírus-2019 (COVID-19) causada pelo Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) teve um impacto negativo na saúde global (THAPA *et al.*, 2021). Aproximadamente 600 milhões de casos cumulativos confirmados de COVID-19, com mais de seis milhões de mortes foram relatados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a). Apesar do desenvolvimento e disponibilidade de vacinas contra o SARS-CoV-2, o número de casos ainda é elevado, especialmente em países da Europa e Américas, onde as medidas de controle foram distendidas (KHANDKER *et al.*, 2021; NGUYEN *et al.*, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b). Em novembro de 2021, a quinta nova variante do SARS-CoV-2, altamente mutagênica, a “Omicron”, foi classificada como a Variante de Preocupação (VOC) pela OMS, uma variante dominante em circulação global, com maior transmissibilidade e alta resistência à imunidade induzida por vacina quando comparada as VOCs antecedentes (CHENCHULA *et al.*, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022c, 2022d).

A COVID-19 é transmitida através de gotículas respiratórias e aerossóis de pessoa para pessoa (PARASHER, 2021) e, também pelo contato com superfícies contaminadas pelo vírus, além da detecção nas fezes, sugerindo a possibilidade de transmissão fecal-oral, o que demonstra que o vírus pode se multiplicar tanto no trato respiratório quanto no digestivo (OLAIMAT *et al.*, 2020). Os sintomas de apresentação comuns incluem febre, cansaço, tosse seca, rinorreia, sintomas gastrointestinais (por exemplo, diarreia, náusea e vômito) e dispneia com hipoxemia, sendo os mais severos perda de fala ou mobilidade, confusão, pneumonia, edema pulmonar, disfunção de múltiplos órgãos, síndrome da doença respiratória aguda (SDRA) e anorexia (HUANG *et al.*, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a; ZHENG, 2020).

Os probióticos são microrganismos vivos benéficos cuja administração em quantidade adequada confere benefícios à saúde do hospedeiro, seja na função gastrointestinal ou respiratória como descrito em pesquisas realizadas em humanos e animais (MCFARLAND; EVANS; GOLDSTEIN, 2018; RASHIDI *et al.*, 2021), auxiliando no tratamento e prevenção de infecções virais devido atividade imunomoduladora e capacidade de estimular a produção de interferon (INF), conferindo proteção antiviral (MIRASHRAFI *et al.*, 2021).

Recentemente, foi demonstrado em indivíduos com COVID-19 uma possível disbiose com redução de bactérias probióticas, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e bactérias com

propriedades anti-inflamatórias como, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* e *Eubacterium rectale*, determinando que mudanças na composição da microbiota intestinal aumentam a gravidade da doença, com alterações em marcadores bioquímicos para infecção e inflamação, especialmente em indivíduos com outras patologias (MIRASHRAFI *et al.*, 2021; TANG *et al.*, 2020). O aumento de microrganismos oportunistas, como *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* e *Actinomyces* e, uma menor abundância de simbiontes benéficos também foi apresentada em pacientes com COVID-19 que tiveram sua diversidade microbiana reduzida pela infecção do SARS-CoV-2 (GU *et al.*, 2020).

Evidências atuais demonstraram que estirpes específicas isoladas ou combinadas apresentam poderosa capacidade na redução da incidência e duração dos sintomas das infecções do trato respiratório, ocasionadas por vírus, especialmente pelo SARS-CoV-2 (AHRÉN *et al.*, 2021; BOZKURT; BILEN, 2021; CECCARELLI *et al.*, 2021; D'ETTORRE *et al.*, 2020; GUTIÉRREZ-CASTRELLÓN *et al.*, 2022; KE; ZHANG, 2020; LI *et al.*, 2021; MESKINA *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021b; ZHANG *et al.*, 2021b). A administração de probióticos aumentou significativamente imunoglobulinas M (IgM) e G (IgG), específicas contra o SARS-CoV-2 em comparação com o placebo, sugerindo que os probióticos atuam no sistema imunológico dos indivíduos (GUTIÉRREZ-CASTRELLÓN *et al.*, 2022).

Conforme dados recentes da *Clinicaltrials*, mais de 30 estudos sobre a suplementação de probióticos isolados ou combinados com nutrientes em pacientes com COVID-19 estão em andamento ou foram concluídos, demonstrando os esforços de pesquisadores a fim de estabelecer tratamentos seguros e eficazes, entretanto, mais informações são necessárias para elaboração de protocolos específicos para o tratamento (CLINICALTRIALS, 2022).

Considerando o impacto que a COVID-19 vem causando na saúde mundial com alterações sistêmicas, especialmente respiratória e intestinal em indivíduos acometidos pela doença, a utilização de microrganismos probióticos para regulação e indução de respostas imunológicas, restabelecimento da microbiota intestinal e, redução dos agravos à saúde se faz necessária, podendo assim expandir pesquisas no tratamento de infecções respiratórias ocasionados pelo SARS-CoV-2.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- ✓ Analisar estudos utilizando a terapia com microrganismos probióticos, focados no tratamento e/ou manejo da COVID-19 em pacientes de 0 a 99 anos.

### **2.2 Objetivos específicos**

- ✓ Identificar as cepas probióticas utilizadas em infecções respiratórias ocasionadas pelo SARS-CoV-2;
- ✓ Verificar os efeitos obtidos com a administração oral de microrganismos probióticos em pacientes infectados pelo SARS-COV-2;
- ✓ Identificar os efeitos dos microrganismos probióticos na resposta imunológica em pacientes infectados pelo SARS-COV-2;
- ✓ Identificar o impacto na microbiota respiratória e/ou intestinal obtidos com a administração oral de microrganismos probióticos em pacientes com COVID-19.

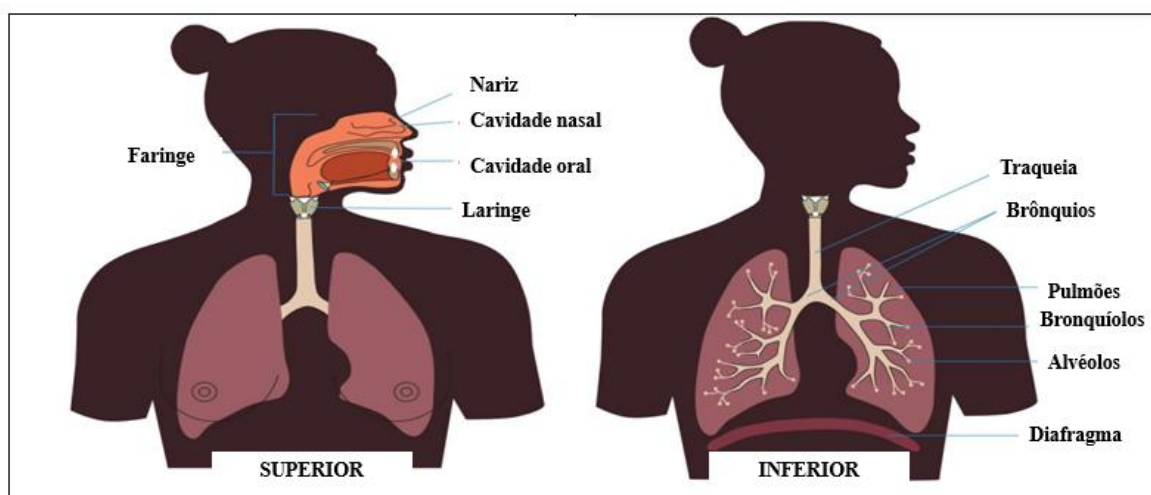
### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

##### 3.1.1 Definição e etiologia

As infecções do trato respiratório (ITR) são doenças infecciosas que comumente podem ser de origem viral ou bacteriana e, ocorrem tanto no trato superior quanto inferior, nas quais há a obstrução da passagem do ar, tanto a nível nasal quanto a nível bronquiolar e pulmonar (FILHO *et al.*, 2017). A doença é subdividida em infecções do trato respiratório superior (ITRS) e infecções do trato respiratório inferior (ITRI), comprometendo estruturas de um ou ambos (Figura 1).

**Figura 1** - Anatomia do trato respiratório



*Fonte: Adaptado de Peate, 2018.*

As ITRs acometem, comumente, crianças e adultos com uma mortalidade de mais de 4 milhões de mortes por ano no mundo. Além disso, as infecções respiratórias agudas (IRAs) representam 30-40% das consultas médicas e 20-30% das hospitalizações em todo o mundo (ANAYA-LOYOLA *et al.*, 2019; BERGGREN *et al.*, 2011).

Infecções respiratórias abrangem uma ampla variedade de doenças clínicas, sendo o manejo adequado dependente da classificação precisa dos patógenos agressores em classes virais, bacterianas, dentre outros (RUOPP *et al.*, 2015). As patologias comuns do ITRS incluem amigdalite, faringite, laringite, sinusite, otite média, certos tipos de influenza e o resfriado comum (ECCLES *et al.*, 2007). As ITRI são responsáveis por doenças mais graves, tais como gripe, pneumonia, tuberculose, bronquite aguda e bronquiolite, que são os principais

contribuintes para a mortalidade por IRAs (DE AMORIM CORRÊA *et al.*, 2017; FILHO *et al.*, 2017).

As doenças infecciosas do trato respiratório são responsáveis pela morbidade e mortalidade e geram uma grande preocupação na saúde em âmbito mundial (SPENCER *et al.*, 2022). Indivíduos de alto risco, incluindo idosos, imunocomprometidos e doentes crônicos são acometidos por altas taxas de desfechos graves de infecções respiratórias virais e bacterianas. Ainda assim, as informações são limitadas sobre o impacto das doenças infecciosas respiratórias nos sistemas de saúde segundo a idade, comorbidades e fatores de risco (TRUCCHI *et al.*, 2019). Além da etiologia desconhecida, essas infecções virais e bacterianas podem ser difíceis de diferenciar, levando a prescrições desnecessárias de antibióticos (SPENCER *et al.*, 2022).

Segundo Oppong e colaboradores (2011) a ITRI acomete cerca de 10% de todos os casos de mortalidade e morbidade em todo o mundo, sendo a causa mais comum de ausências de horas de trabalho em adultos e, são a principal causa de morbimortalidade em crianças, responsáveis por 20 a 40% de internações em crianças menores de 5 anos e 20% de óbitos na mesma faixa etária (SOUZA *et al.*, 2018). Constituindo um elevado custo financeiro em pelo menos 13 países europeus por indivíduos infectados por agentes virais e bacterianos causadores de doenças respiratórias (OPPONG *et al.*, 2011).

### **3.1.2 Infecções respiratórias virais: patógenos e epidemiologia**

As infecções respiratórias de origem viral têm os indivíduos adultos e idosos como os principais acometidos pelas patologias. No entanto, apesar de ser uma das doenças com maior prevalência, anteriormente o diagnóstico e tratamento se concentravam apenas em patógenos bacterianos. Em contrapartida, a pesquisa desses patógenos virais respiratórios em doenças graves era moderado devido técnicas de diagnóstico complexas e terapias farmacológicas escassas (WALTER; WUNDERINK, 2017).

O rinovírus (RVH - A, B e C), o vírus sincicial respiratório (VSR - A e B), os vírus influenza (Flu A, B e C), os vírus parainfluenza (PIV - 1, 2, 3, 4A e 4B), os coronavírus (229E, HKU1, NL63 e OC43), os adenovírus (AdV), o bocavírus (Boca; HBoV), os poliomavirus (KI e WU) e, o metapneumovírus (hMPV) são vírus respiratórios conhecidos como patógenos causadores de ITR em humanos (ESSA *et al.*, 2015). Outros estudos demonstram que os vírus respiratórios tais como o rinovírus (RVH), o adenovírus (AdVH), o vírus sincicial respiratório

(VSR) e, o hMPV atingem crianças (KENMOE et al., 2020), adultos e idosos, ocasionando casos severos em indivíduos imunocomprometidos (WALTER; WUNDERINK, 2017).

O RVH são denominados vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido positivo com simetria icosaédrica, subdivididos em 3 espécies (rinovírus - A, B e C) e mais de 160 sorotipos distintos (GREENBERG, 2016; WALTER; WUNDERINK, 2017). Normalmente, esse agente viral causa infecções que acometem inicialmente o trato respiratório superior (TRS), onde o contato do RVH com olho ou nariz, leva o vírus a se ligar ao epitélio da célula hospedeira, infectando células epiteliais nasais resultando em aumento de neutrófilos detectáveis na mucosa nasal e secreções com liberação de mediadores inflamatórios (GREENBERG, 2016). Os sintomas típicos iniciais são dor na garganta e rinorréia, no entanto, indivíduos podem apresentar também tosse, letargia, expectoração, dentre outros sintomas (WALTER; WUNDERINK, 2017).

O AdvH pode ser descrito como um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla não envelopado que há muito é importante causa de infecções do trato respiratório em crianças (WALTER; WUNDERINK, 2017). Os AdvHs têm sido cada vez mais conhecidos sendo um dos principais contribuintes de diversas patologias clínicas, incluindo pneumonia, doenças do TRS e trato respiratório inferior (TRI), faringite, bronquiolite, meningite, rinorreia, cistite hemorrágica, hepatite, conjuntivite e dentre outras associadas a doenças específicas (BORKENHAGEN *et al.*, 2019).

O VSR é o patógeno responsável por infecções agudas do trato respiratório em lactentes, sendo um vírus de RNA de fita simples, de sentido negativo, envelopado com um diâmetro de aproximadamente 150 nm. O VSR é um vírus altamente infeccioso, propagado através de gotículas aerossolizadas ou contato com secreções infectadas, sendo causa de morbidade e mortalidade em indivíduos pediátricos e adultos, acometendo principalmente o TRI (GRIFFITHS; DREWS; MARCHANT, 2017). As apresentações clínicas variam de sintomas de resfriado comum (tosse, falta de ar, febre) ao comprometimento grave do TRI exigindo internação em unidades de terapia intensiva (FAN *et al.*, 2018).

A Infecção por hMPV acomete o trato respiratório em populações pediátricas, adultos, idosos e imunocomprometidas por todo o mundo (RODRIGUEZ *et al.*, 2020). O hMPV é um agente viral de RNA, de sentido negativo, de fita simples que origina doenças respiratórias, incluindo bronquiolite e pneumonia grave (HAYNES *et al.*, 2016; WALTER; WUNDERINK, 2017). O vírus se manifestam conforme a faixa etária, onde a infecção pode ser subclínica ou



associada a bronquiolite, pneumonia e exacerbação de asma, principalmente em criança, com sintomatologia que resulta em febre, coriza, tosse, rouquidão, dor de garganta, produzindo infecções geralmente leves ou, com manifestações clínicas mais graves (RODRIGUEZ *et al.*, 2020).

O vírus da gripe é altamente infeccioso e, pertencente à família *Orthomyxoviridae*, corresponde a um patógeno de RNA, de fita simples, de sentido negativo, subdividido em cinco gêneros, sendo eles, vírus influenza A (VIA), vírus influenza B (VIB), vírus influenza C (VIC), isavirus e thogotovirus. Os VIB e VIC são responsáveis pelas infecções apenas em humanos, causando a doença respiratória e, o VIA infectam tanto humanos quanto uma variedade de mamíferos e pássaros (SHAO *et al.*, 2017). As infecções por influenza estão associadas a alta morbidade e mortalidade, principalmente em idosos, lactentes e indivíduos com doenças crônicas e, normalmente, ocasionam infecções agudas e autolimitadas. As manifestações clínicas transcorrem pelo início súbito de febre alta, coriza, tosse, cefaleia, mal-estar e inflamação da via respiratória superior e da traqueia, tendo duração de 7 a 10 dias e, a maioria dos episódios são autolimitados (KASH; TAUBENBERGER, 2015).

A OMS define a SARS-CoV como uma doença respiratória viral causada por um coronavírus associado à Síndrome respiratória aguda grave (SARS), identificado pela primeira vez no final de fevereiro de 2003 durante um surto que surgiu na China e disseminado por 4 países. O vírus é transmitido pelo ar, podendo se espalhar através de pequenas gotículas de saliva semelhante ao resfriado e à gripe, mas também pode ser transmitida indiretamente por meio de superfícies que foram tocadas por indivíduos infectados pelo vírus. A maioria dos pacientes identificados com SARS eram adultos previamente saudáveis com idades entre 25 e 70 anos e o período de incubação variou de 2 a 7 dias, podendo chegar a 10 dias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022d).

Os coronavírus são uma classe de vírus de RNA, de sentido positivo, não segmentado, com envelope pertencentes à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales* e, largamente distribuídos em humanos e outros mamíferos. Essa classe viral frequentemente provoca infecções respiratórias, ocasionando normalmente resfriados leves e, um terço dos casos registrados ocorrem em regiões de clima mais frios (CORMAN *et al.*, 2018; RICHMAN *et al.*, 2016). Os vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) são potencialmente capazes de provocar doenças graves e, foram

responsáveis por surtos envolvendo altas taxas de óbitos em 2003 (SARS-CoV) e 2012 (MERS) (CORMAN *et al.*, 2018).

O SARS-CoV é um betacoronavírus originário de Hong Kong (China) em novembro de 2002, resultando em mais de 8.000 infecções respiratórias e 774 mortes em 37 países no período de 2002–2003 (LU *et al.*, 2020). O MERS, detectado pela primeira vez na Arábia Saudita em 2012 foi responsável por 2.494 casos de infecção e 858 óbitos (LU *et al.*, 2020). O prefixo “corona”, deriva do latim coroa, que refere-se à sua aparência de coroa solar devido a picos de proteínas em sua superfície medindo de 9 à 12 nm de comprimento (PHAN *et al.*, 2020).

### **3.2 DOENÇA POR CORONAVÍRUS 2019 (COVID-19)**

#### **3.2.1 Etiologia e epidemiologia**

No final de dezembro de 2019, deu-se início a um surto consecutivo de pneumonia associada a um novo coronavírus, o 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV), que após análise de sequenciamento de RNA foi renomeado de SARS-CoV-2 afetando inicialmente Wuhan, Província de Hubei na China e, nas semanas subsequentes difundindo-se em outros países ao redor do mundo (HUANG *et al.*, 2020). Com base nos dados apresentados pela OMS, o número de casos de infecções aumentou exponencialmente. Logo o surto da COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública internacional pela OMS em 30 de janeiro de 2020, ocasionando na maior pandemia global (SOHRABI *et al.*, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a).

A partir daí, por ser um vírus mutagênico, durante o final de 2020, o surgimento de novas variantes de SARS-CoV-2 que representavam um risco aumentado para a saúde pública global levou à caracterização de Variantes de Interesse (VOIs) e VOCs específicas, nomeadas Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022c) e, que surgem após a disseminação contínua e replicação viral, aumentando a possibilidade de mutação adaptativa do vírus (Lou *et al.*, 2021). No dia 24 de novembro de 2021, a OMS divulgou a quinta nova covariante de COVID-19 designada como B.1.1.529, uma VOC e, nomeada “Omicron”, exibindo maior transmissibilidade e alta resistência à imunidade induzida por vacina quando comparada as VOCs antecedentes (CHENCHULA *et al.*, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022c).

Com início no final de 2019 e causando uma crise global de saúde pública (LU; SUN, 2020) até o presente momento a pandemia já acumulou registros de 601.189.435 casos

confirmados de COVID-19, com 6.475.346 mortes em todo o mundo (dados atualizados em 02/09/2022), tendo o Estados Unidos da América (EUA), Índia e Brasil liderando como o primeiro, segundo e terceiro país com maior número de casos de infecção e, EUA e Brasil com números elevados de mortes ocorridas devido à COVID-19, respectivamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022e).

O primeiro caso de infecção pelo SARS-CoV-2 no Brasil, só foi confirmado no final de fevereiro de 2020, após o retorno de um viajante da Itália para São Paulo (DE JESUS *et al.*, 2020). A partir desse momento, o número de casos confirmados alcança a marca de 34.456.145 e o número de óbitos por COVID-19 acumulam 684.262 (dados atualizados em 02/10/2022), podendo ainda apresentar variações (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022e).

Por estar em curso, os dados da pandemia pelo SARS-CoV-2 podem apresentar alterações diariamente. Atualmente, (02/10/2022), o Brasil acumula 34.456.145 casos e 684.262 óbitos pela COVID-19, sendo a região Sudeste e a Nordeste com maior número de óbitos, 328.112 e 131.771, respectivamente. A Bahia é o maior estado da Região Nordeste e com maior número de casos e óbitos, 1.687.321 e 30.660, respectivamente, seguido do Ceará com 1.381.149 casos acumulados e 27.578 óbitos pela COVID-19 (BRASIL, 2022).

Dados da OMS sugerem que o vírus pode se espalhar da boca ou nariz de um indivíduo infectado por pequenas partículas líquidas ao tossir, espirrar, falar, cantar ou respirar, que são o modo de transmissão mais comuns. Essas partículas variam de gotículas respiratórias maiores a aerossóis menores (WIERSINGA *et al.*, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a). O SARS-CoV-2 é transmitido de pessoa para pessoa por meio de contato próximo e resulta na COVID-19 (CHU *et al.*, 2020), podendo ainda ser transmitido por meio de vias comuns, como transmissão direta, transmissão por contato e transmissões aéreas por meio de aerossóis e durante procedimentos médicos, sendo que a carga viral é maior e, com maior duração em pacientes com a forma grave da COVID-19 (UMAKANTHAN *et al.*, 2020). A exposição prolongada a um indivíduo infectado (estar a menos de 1,80m por pelo menos 15 minutos) e exposições mais breves a indivíduos sintomáticos (por exemplo, tosse) estão associadas a maior risco de transmissão, enquanto exposições breves a contatos assintomáticos têm menor probabilidade de resultar em transmissão (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Ao ser infectado pelo vírus, o tempo médio que um indivíduo leva para desenvolver sintomas é de 5-6 dias, podendo levar até 14 dias para que os sintomas apareçam após a exposição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a). O intervalo mediano (intervalo interquartil) desde o início dos sintomas até a admissão hospitalar é de 7 (3-9) dias (WIERSINGA *et al.*, 2020).

O diagnóstico da COVID-19 é, geralmente, realizado através da reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia polimerase (RT-PCR) a partir de *swab* nasofaríngeo, no entanto, em casos de diagnóstico molecular falso-negativos ou inconclusivos, achados clínicos, laboratoriais e de imagem podem ser utilizados para fazer um possível diagnóstico de indivíduos com alto índice de suspeita clínica de infecção (WIERSINGA *et al.*, 2020). Testes sorológicos também devem ser utilizados, no entanto considera-se que estes testes apresentam maiores limitações e maior risco de falsos negativos. Nos testes sorológicos, a presença de IgM pode ser detectada com cerca de 5 dias de infecção e a presença de IgG, com cerca de 14 dias após o início dos sintomas (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Com relação as características clínicas, os pacientes de COVID-19 podem apresentar sintomatologia diversa conforme a gravidade da doença (Tabela 1).

**Tabela 1** - Espectro clínico da doença COVID-19.

<b>Gravidade da doença</b>	<b>Apresentação clínica</b>
Assintomático	Sem sintomas clínicos
	Teste de <i>swab</i> nasal positivo
	Radiografia de tórax normal
Doença leve	Febre, dor de garganta, tosse seca, mal-estar e dores no corpo
	Náuseas, vômitos, dor abdominal, fezes moles
Doença moderada	Sintomas de pneumonia (febre e tosse persistentes) sem hipoxemia
	Lesões significativas na Tomografia computadorizada (TC) de tórax de alta resolução
Doença severa	Pneumonia com hipoxemia ( $SpO_2 < 92\%$ )

---

Estado crítico	Síndrome do desconforto respiratório agudo, juntamente com choque, defeitos de coagulação, encefalopatia, insuficiência cardíaca e lesão renal aguda
----------------	--

---

**Fonte:** Adaptado de Parasher, 2021.

Os sintomas gastrointestinais, como diarreia, náusea e vômito, dor abdominal e perda de apetite têm sido descritos em um número crescente de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e estes apresentam maior gravidade da doença (HE *et al.*, 2020; PARASHER, 2021). Idade avançada ( $\geq 40$  anos), doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, hipertensão, câncer, obesidade e tabagismo foram todos associados a um risco aumentado de desenvolverem doença mais grave e morte (JORDAN; ADAB; CHENG, 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 afeta crianças diferentemente dos adultos, sendo que conforme a faixa etária esses pacientes pediátricos tendem apresentar gravidade moderada da doença com infecção aguda no TRS, com febre, tosse, dor na garganta, congestão nasal, rinorréia, mialgia/fadiga ou apenas sintomas digestivos, alterações nos marcadores da função hepática (AST, ALT elevados), renal, cardíaca (Creatina quinase elevado), fatores inflamatórios (PCT, PCR, LDH elevados), glóbulos brancos (leucocitose, leucopenia, linfopenia) e D-dímero e, podem progredir rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou insuficiência respiratória e anormalidades pulmonares a depender do estágio da doença, sendo a disfunção de múltiplos órgãos a fase fatal da patologia (CUI *et al.*, 2021).

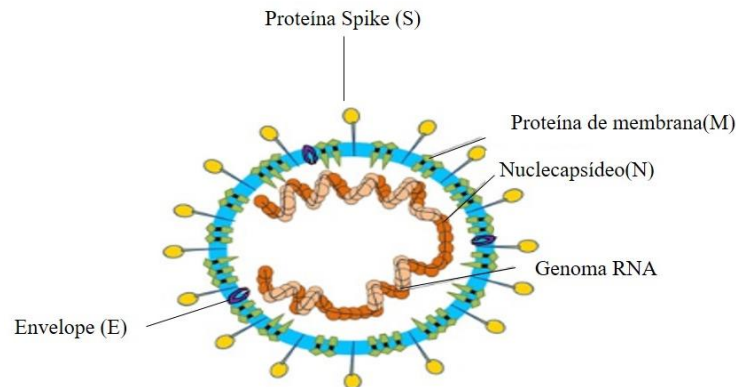
Os pacientes infectados com faixa etária  $\geq 18$  anos tendem a apresentar quadros moderados a graves da COVID-19, sendo que quanto maior a idade e comorbidades associadas, maior o risco de mortalidade.

### 3.2.2 Fisiopatologia, farmacologia e vacinação

O SARS-CoV-2 tem um diâmetro de 60 a 140 nm, variando de 9 a 12 nm, dando aos vírus uma aparência de coroa solar e, a partir de recombinação e variação genética, o vírus se adapta e infecta novos hospedeiros (RICHMAN *et al.*, 2016; WIERSINGA *et al.*, 2020). A partícula viral, o virion tem quatro proteínas estruturais, conhecidas como proteínas S (Spike), E (envelope), M (membrana) e N (nucleocapsídeo). A proteína N mantém o genoma do RNA

e as proteínas S, E e M juntas criam o envelope viral (Figura 2)(KUMAR; AL KHODOR, 2020; LI *et al.*, 2020).

**Figura 2** - Estrutura do SARS-CoV-2.



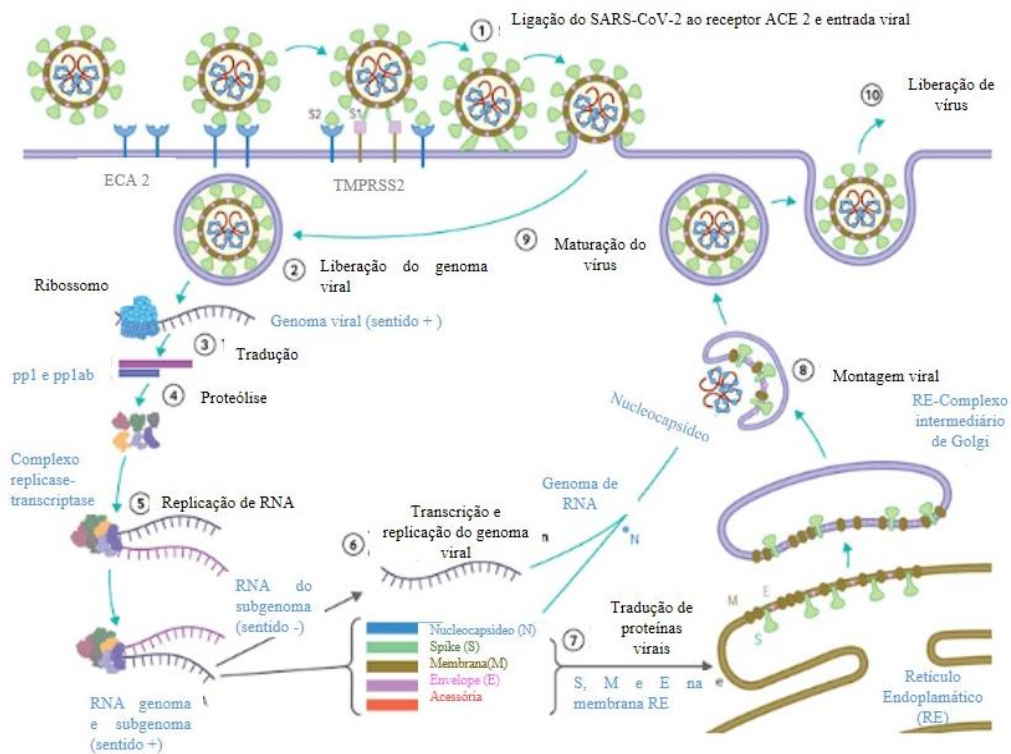
*Fonte: Adaptado de Kumar & Al Khodor, 2020 e Li et al., 2020.*

A proteína S facilita a ligação do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) se fundindo com a membrana da célula hospedeira. O SARS-CoV-2 então usa serina proteases TMPRSS2 (protease transmembrana serina 2) para a ativação da proteína S, infectando as células-alvo. As proteínas S do SARS-CoV-2 contêm duas subunidades, a subunidade de ligação ao receptor S1 e subunidade de fusão S2, para mediar a ligação do virion à proteína do receptor e iniciar a fusão da membrana. As subunidades S1 e S2 são divididas pelo sítio de clivagem S. Para facilitar a ligação do vírion ao receptor e, para que ocorra a fusão com a membrana celular, a proteína S será clivada por proteases celulares do sítio de clivagem S1/S2. A clivagem inicial estabiliza a subunidade S2 no local de fixação e, com a clivagem subsequente ocorre a ativação da proteína S provocando alterações conformacionais, levando à fusão da membrana viral e da célula hospedeira (KUMAR; AL KHODOR, 2020; PARASHER, 2021; THAPA *et al.*, 2021).

Após fusão da membrana, o vírus entra nas células epiteliais alveolares pulmonares e libera o conteúdo viral no interior da célula. Dentro da célula hospedeira, o vírus sofre replicação e formação de um RNA de fita negativa pelo RNA positivo de fita simples preexistente através da atividade da RNA polimerase (transcrição). O RNA de fita negativa recém-formado produzirá novas fitas de RNAs positivos que, então, sintetizam novas proteínas no citoplasma da célula (tradução). A proteína N liga-se ao novo RNA genômico e a proteína M facilita a integração ao retículo endoplasmático (RE) celular. Os nucleocapsídeos recém-formados são encerrados na membrana do RE e transportados para o lúmen, sendo conduzidos

via vesículas de Golgi para a membrana celular e depois via exocitose para o espaço extracelular. Dessa forma, as novas partículas virais estão prontas para invadir as células epiteliais adjacentes e, fornecer material infeccioso para transmissão comunitária através de gotículas respiratórias (KUMAR; AL KHODOR, 2020; LI *et al.*, 2020; PARASHER, 2021; THAPA *et al.*, 2021) (Figura 3).

**Figura 3 -** Replicação viral do SARS-CoV-2.



*Fonte: Adaptado de BMJ, 2022.*

Após a infecção, ocorre a replicação viral que entra em colapso cerca de 5 a 7 dias após o episódio de sintomas. Após 7 a 10 dias do aparecimento dos sintomas, os pacientes passam para a segunda fase e ficam gravemente doentes (THAPA *et al.*, 2021). A duração média da eliminação de partículas virais varia conforme a amostra, sendo, 17 dias no TRS (máximo de 83 dias), 14 dias no TRI (máximo de 59 dias) e, 17 dias nas amostras fecais (máximo de 126 dias) (CEVIK *et al.*, 2021).

Nas fases iniciais ou tardias da infecção provocada pelo SARS-CoV-2, fármacos têm sido considerados como tratamento provável, dentre eles, imunomoduladores, antivirais, anti-trombóticos, imunoglobulinas etc (THAPA *et al.*, 2021).

Inúmeros estudos têm surgido a fim de investigar o papel das intervenções medicamentosas para a infecção por COVID-19, distinguir os mais seguros e eficazes para a

terapia em pacientes graves e não graves (ADER *et al.*, 2022; BEIGEL *et al.*, 2020; CAO *et al.*, 2020; CHENG *et al.*, 2021; DENG *et al.*, 2021; KAMEL *et al.*, 2022; WU *et al.*, 2020a). Dentre estes destacam-se ácido  $\alpha$ -lipóico (ALA), hidroxicloroquina (HCQ), peginterferon lambda (PL), HCQ/azitromicina (HCQ/AZM), anticorpo monoclonal (LY-CoV555), remdesivir, proxalutamida, ivermectina/doxiciclina (IDE), alta dose de vitamina D (HDVD), canaquinumabe, camostat-mesilato, ivermectina, colchicina, alta dose de zinco intravenoso (HDIVZn), interferon beta (IFN- $\beta$ ), lopinavir/ritonavir (LPV/r), baixa dosagem de regdanvimab (CT-P59/LCP), CT-P59 combinado (CPC), alta dosagem de CT-P59 (HCP), combinação de casirivimab e o imdevimab (REGN-COV2), baixa dosagem de bamlanivimabe (LDB), dosagem moderada de bamlanivimabe (MDB), alta dosagem de bamlanivimabe (HDB), MDB/etesevimabe, baixa dosagem de sarilumabe (LS), alta dosagem de sarilumabe (HS), sotrovimabe. Dentre os fármacos citados, apenas a proxalutamida, ivermectina e LDB podem ser mais eficazes do que o placebo para a taxa de cura viral em pacientes com COVID-19 não grave, com relação aos eventos adversos, apenas o sotrovimab apresenta associação a menor proporção de eventos do que placebo (OR 0,21, IC 95% 0,13–0,34), evidências de redução da mortalidade foram encontradas com proxalutamida (OR 0,13, IC 95% 0,09–0,19), imatinib (OR 0,49, IC 95% 0,25–0,96) e baricitinib (OR 0,58, IC 95% 0,42–0,82). No entanto, esses medicamentos apresentam baixas evidências em indivíduos não graves e não apresentam segurança e eficácia para pacientes graves (CHENG *et al.*, 2021).

Outros fármacos, como a ivermectina, foram amplamente difundidos para o tratamento da COVID-19 após resultados de pré-impresões e ensaios *in vitro*. No entanto, uma meta-análise que avaliou a eficácia e a segurança do medicamento em 2.724 pacientes adultos confirmou que a ivermectina não reduziu significativamente o tempo de eliminação viral, a duração da hospitalização, a incidência da taxa de mortalidade e ventilação mecânica (DENG *et al.*, 2021). A eficácia e segurança da azitromicina em pacientes com a COVID-19 através da análise de ensaios clínicos randomizado em uma revisão sistemática e meta-análise também foi investigada, onde a idade mediana dos indivíduos foi de 54,35 anos (IC 95%, 47,88–60,85 anos), o que indica que adultos foram os mais acometidos pela doença, não havendo diferença significativa na taxa de mortalidade (OR = 0,96, IC 95% = 0,88–1,05,  $p = 0,317$ ), necessidade de ventilação (OR = 0,96, IC 95% 0,49–1,87,  $p = 0,85$ ), tempo de internação (IC 95% -2,08 a 4,31,  $p = 0,49$ ), corroborando que a utilização desse fármaco não foi eficaz no tratamento de



infectados pelo SARS-CoV-2 e que ainda não há um protocolo farmacológico padrão para a doença (KAMEL *et al.*, 2022).

Em dezembro de 2020, mais de 200 vacinas candidatas para a COVID-19 estavam em fase de desenvolvimento. Destas, ao menos 52 vacinas candidatas realizaram testes em humanos. Os tipos de vacinas diferem pelo fato de usarem um vírus inteiro ou uma bactéria, uso apenas das partes do germe que acionam o sistema imunológico, ou ainda o material genético que fornece as instruções para fazer proteínas específicas e não o vírus inteiro (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b). Atualmente, há quatro tipos diferentes de estratégias de vacina COVID-19 sendo administradas, dentre elas, utilizando o vírus inativado, mRNA, vetor viral, e vacinas peptídicas baseadas em nanopartículas (KHANDKER *et al.*, 2021). As vacinas inativadas são elaboradas a partir da inativação de partículas virulentas de vírus, tratando a partícula viral com produtos químicos e, no contato com o corpo humano não se multiplicam, sendo a CoronaVac fabricada pela Sinovac Life Sciences® uma das vacinas de vírus inteiro de SARS-CoV-2 inativo com eficácia global de 83,5% após a segunda dose. A vacina de mRNA normalmente apresenta elementos essenciais para que a proteína codificada seja expressa e, com a aplicação utiliza mecanismos celulares do hospedeiro para traduzir o mRNA no antígeno alvo, BioNTech® e a Pfizer® fabricaram o BNT162b2 e o BNT162b1, com eficácia de 95% em indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos. Na vacina baseada em vetor viral, um gene/cDNA codifica um antígeno derivado de patógeno que é incorporado em uma espécie viral não patogênica ou atenuada, a Oxford®/AstraZeneca® com eficácia de 81,5% para as linhagens não-B. 1.1.7. E por fim, a vacina peptídica à base de nanopartículas, onde as nanopartículas atuam como carreador temporário e protetor do antígeno e com essa interação as nanopartículas aumentam a imunogenicidade e o processamento do antígeno, que ativam as vias de resposta imune (KHANDKER *et al.*, 2021).

Os grandes avanços relacionados a vacinação atuam na proteção contra hospitalização e óbito, além de reduzir significativamente da chance de reinfecção com a dose de reforço e, mesmo que ocorra a reinfecção, a doença pode ser leve, sendo uma das formas de defesa contra doenças graves e morte, além de impedir o surgimento de novas variantes (CHENCHULA *et al.*, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b). Apesar disso, em junho de 2022, apenas 58 dos 194 Estados Membros da OMS atingiram a meta de imunização de 70% e, apenas em países de baixa renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b).

Com o avanço da pandemia, tratamentos complementares (Ayurveda, Medicina Tradicional Chinesa, Probióticos etc) surgiram a fim de conter o avanço da doença e fornecer evidências seguras e atualizadas com a terapia, afim de se obter redução do período de infecção, gravidade dos sintomas, melhora do quadro clínico infeccioso viral provocado pelo SARS-CoV-2 e reduzir a taxa de mortalidade (HU *et al.*, 2021).

### 3.2.3 Microbiota intestinal e COVID-19

A microbiota gastrointestinal é complexa e, inclui todos os três domínios de seres vivos (*Archaea*, *Bacteria* e *Eukaryota*) em simbiose e, possíveis alterações podem ser explicadas pela faixa etária, dieta, desenvolvimento do sistema imunológico, exposições químicas e fatores externos como o uso de antibióticos, havendo uma ligação entre a microbiota intestinal e respiratória. A alteração ou desbalanço da microbiota saudável, descrita como disbiose, está diretamente ligada a distúrbios imunológicos, metabólicos e neurológicos a nível intestinal e extra-intestinal (DONALDSON; LEE; MAZMANIAN, 2016), tais como, o surgimento de diversas patologias como doença inflamatória intestinal, diabetes tipo 1 e tipo 2, doença celíaca, além de doenças respiratórias (FARSI *et al.*, 2022).

A composição da microbiota intestinal inclui diversas espécies de microrganismos como bactérias, leveduras e vírus, sendo predominantes os filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*. Os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* constituem 90% da microbiota intestinal dominante, sendo o filo *Firmicutes* composto principalmente pelos gêneros *Lactobacillus*, *Bacillus* e *Clostridium* que representam 95% do filo, seguido dos gêneros *Enterococcus* e *Ruminococcus*. *Bacteroidetes* com os gêneros dominantes *Bacteroides* e *Prevotella*. E por fim, o filo *Actinobacteria*, proporcionalmente, menos abundante e representado especialmente pelo gênero *Bifidobacterium* (RINNINELLA *et al.*, 2019).

O trato gastrointestinal (TGI) é constituído por uma mucosa com a finalidade de formar barreiras diretas entre o ambiente e o meio interno do hospedeiro com papel fundamental na regulação do sistema imunológico. A mucosa intestinal atua como uma barreira semipermeável que permite a absorção de nutrientes e regulação imunológica, além de limitar o transporte de antígenos e microrganismos potencialmente patogênicos. A barreira intestinal é altamente dinâmica e responsiva a estímulos internos e exógenos, sendo composta por uma série de elementos que incluem uma camada externa de muco com a microbiota intestinal comensal,

proteínas antimicrobianas (AMPs) e moléculas secretoras de imunoglobulina A (IgA), células epiteliais especializadas e a lâmina própria interna onde residem as células imunes inatas e adaptativas (VANCAMELBEKE; VERMEIRE, 2017).

A composição da microbiota intestinal sofre alterações ao longo do TGI e dentro da lâmina do muco intestinal. Os microrganismos que compõem a microbiota produzem metabólitos para se comunicar com o sistema imunológico e modular as respostas imunes, sendo esses metabólitos responsáveis pela sinalização inflamatória, atuando direta e indiretamente com as células imunes do hospedeiro (YOO *et al.*, 2020). Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são produtos da fermentação de carboidratos complexos realizada por bactérias que fazem a regulação das células imunes do hospedeiro que ao se ligarem aos receptores acoplados à proteína G, alteram a expressão gênica por meio da redução da atividade das histonas desacetilases que são essenciais para reduzir a inflamação local, proteger contra a infiltração de patógenos e manter a integridade da barreira intestinal (SCHIRMER *et al.*, 2016; YOO *et al.*, 2020).

A regulação das respostas do sistema imunológico é estabelecida pela microbiota intestinal saudável e, o desbalanço microbiano pode resultar no comprometimento do sistema respiratório e dos pulmões (especialmente a microbiota pulmonar) produzindo metabólitos, endotoxinas, citocinas e hormônios intestinais que atingem a corrente sanguínea, denominado eixo intestino-pulmão (FARSI *et al.*, 2022).

O SARS-CoV-2, além da transmissão por meio de gotículas respiratórias induzidas por espirro ou tosse de pessoas infectadas e, o contato com superfícies contaminadas pelo vírus, também foi detectado nas fezes, sugerindo a possibilidade de transmissão fecal-oral, fato observado em casos nos Estados Unidos e na China, o que demonstra que o vírus pode se multiplicar tanto no trato respiratório quanto no intestinal (OLAIMAT *et al.*, 2020). Amostras fecais positivas para RNA de SARS-CoV-2 foram descritas em estudo com pacientes infectados após resultado negativos de amostras respiratórias, constatando que o vírus é replicado no TGI e que a transmissão fecal-oral pode ocorrer após a eliminação viral no trato respiratório (WU *et al.*, 2020b). Sendo assim, sugere-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 afeta negativamente a anatomia e fisiologia do TGI por um longo período e, assim, compromete a microbiota intestinal (OLAIMAT *et al.*, 2020; ZUO *et al.*, 2021).

Alterações na microbiota intestinal foram associadas a presença do SARS-CoV-2 em amostras fecais, incluindo redução de bactérias produtoras de AGCC (PASCOAL *et al.*, 2021),

corroborando com análises experimentais e clínicas que o agente viral causa danos negativos no TGI a longo prazo e, compromete a simbiose da microbiota intestinal (OLAIMAT *et al.*, 2020; PASCOAL *et al.*, 2021). Estudos afirmam que as amostras fecais permaneceram positivas para o RNA de SARS-CoV-2 quase 5 semanas após a depuração viral do TRS em pacientes com COVID-19, atestando a presença viral prologada (QIAN *et al.*, 2021).

A disbiose intestinal tem papel estabelecido na gravidade e prognóstico de doenças, especialmente em infecções respiratórias virais, além do prognóstico ruim pelo uso de antibióticos de amplo espectro em doenças pulmonares infecciosas (FARSI *et al.*, 2022). O aumento de microrganismos oportunistas, como *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* e *Actinomyces*, e uma menor concentração de simbiontes benéficos foi constatado em pacientes com COVID-19 que tiveram sua diversidade microbiana reduzida pela infecção do SARS-CoV-2 (GU *et al.*, 2020). As bactérias probióticas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e, as bactérias com propriedades anti-inflamatórias *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* e *Eubacterium rectale* tiveram suas concentrações reduzidas em indivíduos com COVID-19, determinando que mudanças na composição da microbiota intestinal aumentam a gravidade da doença, com alterações em marcadores bioquímicos para infecção e inflamação, especialmente em indivíduos com outras patologias (TANG *et al.*, 2020).

Assim sendo, a microbiota humana tem grande importância para o desenvolvimento e manutenção da homeostase imunológica e, o desequilíbrio da microbiota está altamente associado a diversas doenças, principalmente doenças infecciosas. Desse modo, a manutenção da microbiota intestinal pode afetar a ocorrência e progressão da infecção viral através do eixo intestino-pulmão (WU *et al.*, 2021) e, sua regulação pode manter o sistema imunológico eficiente e prevenir uma série de reações inflamatórias excessivas, além de prevenir infecções (HE *et al.*, 2020).

### **3.3 MICRORGANISMOS PROBIÓTICOS**

#### **3.3.1 Definição, características e benefícios**

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos benéficos cuja administração em quantidade adequada confere benefício à saúde do hospedeiro”, seja na função dos sistemas gastrointestinal ou respiratório expostos em diversos estudos realizados em humanos e animais (MARTÍN; LANGELLA, 2019; RASHIDI *et al.*, 2021). No entanto, as propriedades

probióticas, bem como seus efeitos específicos na saúde do indivíduo dependem da espécie, gênero e linhagem do microrganismo (SANTAGATI *et al.*, 2015). A maioria dos probióticos são bactérias do ácido láctico, pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* spp. ou *Bifidobacterium* spp., consideradas seguras e adequadas para consumo humano (LEHTORANTA; LATVALA; LEHTINEN, 2020). Entretanto, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, cepas de bactérias Gram-positivas do gênero *Bacillus* e algumas leveduras pertencentes ao gênero *Saccharomyces* também são, frequentemente, aplicadas em produtos probióticos (MARKOWIAK; ŚLIŻEWSKA, 2017).

O consumo de probióticos acontece principalmente por via oral na forma de suplementos alimentares, nutracêuticos e adicionados em diversos alimentos, entretanto encontram-se em maior quantidade nos produtos lácteos (por exemplo, iogurte) (LEHTORANTA; LATVALA; LEHTINEN, 2020), podendo ser incorporados aos alimentos isoladamente ou em combinações (PANDEY; NAIK; VAKIL, 2015). Sendo assim, o principal local de ação é no TGI, porém também podem ser detectados na mucosa nasofaríngea, adenóides e amígdalas após o consumo oral (LEHTORANTA; LATVALA; LEHTINEN, 2020). A Tabela 2 apresenta as cepas probióticas utilizadas em nutracêuticos e produtos alimentícios.

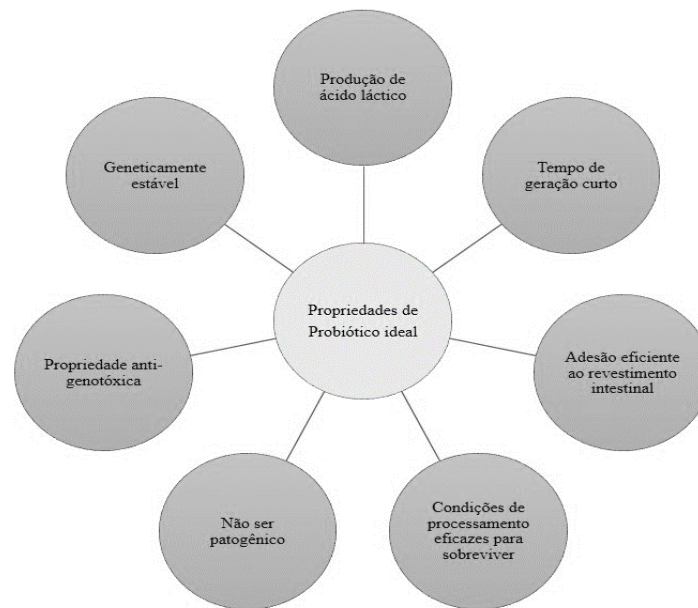
**Tabela 2** - Probióticos utilizados na indústria farmacêutica e alimentícia para nutrição humana.

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Outras bactérias de ácido láctico	Outros microrganismos
<i>L. acidophilus</i>			
<i>L. amylovorus</i>			
<i>L. casei</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Bacillus clausii</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. animalis</i>	<i>faecium</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>L. helveticus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Nissle 1917</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. breve</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. pentosus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>thermophiles</i>	<i>cerevisiae</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. longum</i>		<i>(boulardi)</i>
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

**Fonte:** Adaptado de Markowiak e Slizewska, 2017.

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a OMS, mostraram diretrizes com características ideais que cada cepa deve apresentar com a finalidade de fornecer benefícios a saúde de indivíduos que façam ingestão desses microrganismos (MARKOWIAK; ŚLIŻEWSKA, 2017; PANDEY; NAIK; VAKIL, 2015). As determinações e pré-requisitos são descritos na Figura 4.

**Figura 4** - Propriedades de um probiótico ideal.



**Fonte:** Adaptado de Pandey; Naik; Vakil, 2015.

A funcionalidade dos probióticos é específica para cada cepa, onde uma única cepa pode apresentar diferentes benefícios quando usada de forma isolada ou combinada e, ainda podem diferir entre indivíduos (PANDEY; NAIK; VAKIL, 2015). No processo de seleção, as cepas probióticas devem atender a critérios funcionais (Tabela 3).

**Tabela 3** - Critérios obrigatórias para funcionalidade dos probióticos.

CRITÉRIO	PROPRIEDADES OBRIGATÓRIAS
FUNCIONAL	<p>Competitividade em relação à microbiota que habita o ecossistema intestinal;</p> <p>Capacidade de sobreviver e manter a atividade metabólica e de crescer no local alvo;</p> <p>Resistência a sais biliares, enzimas e ao baixo pH no estômago;</p> <p>Competitividade em relação às espécies microbianas que habitam o ecossistema intestinal (incluindo espécies relacionadas);</p> <p>Atividade antagonista em relação a agentes patogênicos (por exemplo, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Salmonella</i> sp., <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Clostridium difficile</i>);</p> <p>Resistência a bacteriocinas e ácidos produzidos pela microbiota intestinal endógena;</p> <p>Aderência e capacidade de colonizar alguns locais particulares dentro do organismo do hospedeiro e, uma taxa de sobrevivência adequada no sistema gastrointestinal.</p>

**Fonte:** Adaptado de Markowiak e Śliżewska, 2017.

Os microrganismos probióticos têm demonstrado evidências clínicas na prevenção e tratamento de diversas doenças, especialmente doenças infecciosas respiratórias e infecções gastrointestinais (IGIs), através da colonização da cavidade oral e modulação da microbiota nasofaríngea (POON *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021b), prevenção e tratamento da diarreia, constipação, alterações na conjugação de sais biliares, aumento da atividade antibacteriana, anti-inflamatória, alívio de sintomas de alergia, câncer, Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS), infecções respiratórias e do trato urinário também estão documentados na literatura como efeitos benéficos dos probióticos (COLLINSON *et al.*, 2020; MCFARLAND; EVANS; GOLDSTEIN, 2018; PANDEY; NAIK; VAKIL, 2015).

A eficácia e segurança tem sido comprovada em ensaios clínicos com uma única ou multivariadas cepas no manejo de infecções respiratórias, especialmente em indivíduos adultos e idosos, que são os mais acometidos por doenças respiratórias, por apresentarem alterações em decorrência da idade, disfunções no sistema imunológico ou ainda comorbidades (AHRÉN *et*

*al.*, 2021; CHONG *et al.*, 2019a; FONOLLÁ *et al.*, 2019; PU *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2018, 2021b; ZHANG *et al.*, 2018).

Apesar dos benefícios a saúde documentados pelos probióticos de cepa única, os microrganismos de cepas múltiplas podem ter seus efeitos potencializados devido à sinergia e aos efeitos aditivos entre os isolados individuais, além de melhores efeitos inibitórios sobre enteropatógenos e ainda, benefícios aprimorados combinando efeitos de diferentes cepas em comparação com cepa única. Os probióticos multicepas são compostos de microrganismos constituídos por mais de uma espécie ou linhagem de bactérias e, podendo incluir algumas espécies de fungos com benefícios para a saúde humana e animal definidos como suplementos, contendo mais de uma cepa bacteriana personalizados para condições específicas (KWOJI *et al.*, 2021; SILVA, 2021). Desse modo, sugere-se que probióticos devem ser administrados diariamente em doses de  $10^8$  a  $10^{10}$  Unidades Formadoras de Colônia (UFC) g/ml para conferir benefícios para a saúde em humanos (OLAIMAT *et al.*, 2020).

Os mecanismos associados a ingestão de microrganismos probióticos, bem como seus efeitos benéficos podem ser descritos como produção de substâncias inibitórias como peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), bacteriocinas, ácidos orgânicos; bloqueio de locais de adesão para bactérias patogênicas; competição com as bactérias patogênicas por nutrientes; degradação de toxinas, assim como o bloqueio de receptores de toxinas e, modulação imunológica, principalmente em doenças respiratórias (DARBANDI *et al.*, 2021; PANDEY; NAIK; VAKIL, 2015).

Os probióticos contêm substâncias imunoestimuladoras como o ácido lipoteicóico, peptidoglicano e ácido nucleico que atuam tanto no sistema imunológico adquirido quanto o inato e, reduzem a gravidade das infecções nos TRS e TGI (KANAUCHI *et al.*, 2018), através do aumento no nível de interferons do tipo I, no número e atividade de células natural killer (NK), células T e células apresentadoras de antígeno, além do nível de anticorpos específicos nos pulmões, afim de estabelecer o equilíbrio dinâmico entre as citocinas imunorreguladoras e pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e IL $\beta$ ) e reguladoras (TGF $\beta$ , interleucina-10 (IL-10)) (DARBANDI *et al.*, 2021; KWOJI *et al.*, 2021).

### **3.3.2 Probióticos nas infecções respiratórias virais**



Atividades antivirais de cepas probióticas contra vírus respiratórios comuns, como rinovírus, influenza e vírus sincicial respiratório têm sido descritas em estudos, demonstrando ainda que os microrganismos probióticos são capazes de tratar e prevenir infecções virais devido à comprovada atividade imunomoduladora e capacidade de estimular a produção de interferon (INF) (DARBANDI *et al.*, 2021; MIRASHRAFI *et al.*, 2021).

Os *Lactobacillus* desempenham um papel fundamental no tratamento de distúrbios gastrointestinais e são conhecidos também pelas propriedades antivirais, além da inibição do coronavírus gástrico, rotavírus, hemaglutinina tipo 1 e neuraminidase tipo 1 (H1N1) vírus influenza, e vírus da imunodeficiência humana (HIV) *in vitro* e redução da carga viral *in vivo* (ANWAR *et al.*, 2021).

Os efeitos benéficos imunológicos das cepas de *Bifidobacterium* incluem um efeito anti-IL-17, desempenhando um papel importante no tratamento do SARS-CoV-2, através do controle de citocinas realizado pela *Bifidobacterium* e, estudos têm comprovado a redução dessa bactéria na microbiota intestinal, provavelmente estando associada ao aumento da gravidade da infecção por SARS-CoV-2 (BOZKURT; BILEN, 2021).

As bactérias probióticas ácido lácticas, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, apresentam efeito imunomodulador contra vírus respiratórios e gastrointestinais, atenuando os sintomas e reduzindo a carga viral de vírus da influenza, vírus sincicial respiratório humano e rotavírus. O uso de probióticos ainda foi descrito com capacidade de combater o SARS-CoV-2 ou seus sintomas associados por meio da avaliação dos seus efeitos antivirais e anti-inflamatórios, *in vitro* e *in vivo* (NGUYEN *et al.*, 2022).

Microrganismos probióticos isolados ou combinados (*Bacillus coagulans*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *L.casei*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* e *Streptococcus salivarius*) expressaram eficácia na prevenção e tratamento de doenças infecciosas de origem viral através do aumento do nível de anticorpos (IgA, IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), modulação da atividade anti-inflamatória e antiviral (MIRASHRAFI *et al.*, 2021). Diversos estudos asseguram o papel terapêutico desempenhado pelos probióticos nas infecções respiratórias virais, sugerindo a modulação da expressão da IL-10 e redução da expressão de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-8 (LI *et al.*, 2021).

Um estudo clínico randomizado e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança de uma nova formulação probiótica em pacientes ambulatoriais com COVID-19, em pacientes de 18 a 60 anos tratados com uma formulação probiótica de três cepas

de *Lactiplantibacillus plantarum* (KABP022, KABP023 e KAPB033), juntamente com uma cepa de *Pediococcus acidilactici* KABP02 ( $\geq 2 \times 10^9$  UFC/dia), demonstrou que a suplementação originou a remissão dos sintomas (53,1%), redução da carga viral, definida como RT-PCR negativo e eliminação dos sintomas, além do aumento significativo de imunoglobulinas M (Ig) e G (IgG) específicos contra o SARS-CoV-2 em comparação com o placebo (GUTIÉRREZ-CASTRELLÓN *et al.*, 2022). Outro estudo com pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com terapia padrão (hidroxicloroquina, azitromicina, tocilizumabe e, eventualmente, oxigênio) e terapia padrão em combinação com probióticos orais (*Streptococcus thermophilus* DSM 32345, *L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961, *B. lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247) ( $2,4 \times 10^9$  UFC /dia), indicou melhora na falta de ar entre os indivíduos que usaram probióticos, uma redução significativa de 8 vezes no risco de evolução para insuficiência respiratória, com necessidade de suporte de ressuscitação, entre os pacientes em uso de probióticos comparados aqueles sem o uso do probiótico (D'ETTORRE *et al.*, 2020).

Ensaio recentes atestam que os probióticos podem afetar positivamente o sistema imunológico, no entanto, apenas a cepa probiótica oral *Streptococcus thermophilus* ENT-K12 demonstrou colonizar com sucesso a cavidade oral e modular a microbiota nasofaríngea. Um estudo realizado com profissionais de saúde atuantes na linha de frente da COVID-19 com média de idade de  $36,13 \pm 8,62$  anos, demonstrou que a suplementação de  $1 \times 10^9$  UFC/dia de *Streptococcus thermophilus* ENT-K12 por 30 dias foi capaz de reduzir significativamente a incidência de ITRs em 64,8% comparando com o grupo controle, número significativamente menor de dias com sintomas de ITRs (78%), redução significativamente na duração média dos episódios de infecção (38%) (WANG *et al.*, 2021b).

*Lactobacillus acidophilus* L - 92, *L. rhamnophilus* GG e outros probióticos podem melhorar a resposta imune e antiviral no corpo, através de efeitos antibacterianos, anti-inflamatórios e até antitumorais. Um estudo realizado com 156 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 constataram que a administração de  $0,5 \times 10^7$  UFC/dia de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus* reduziu significativamente a duração da diarreia, também reduziu significativamente os índices inflamatórios procalcitonina (PCT) e proteína C-reativa (PCR) em relação ao grupo controle (WANG *et al.*, 2021a).

As espécies de *Lactobacillus plantarum* pertencentes ao grupo de bactérias gram-positivas são consideradas cepas probióticas indispensáveis na regulação da imunidade celular e humoral inata e adaptativa. O *L. plantarum* atua aumentando o nível de IL-10 que é vital na proteção do hospedeiro durante as fases agudas da resposta imune contra uma infecção patogênica e, reduz os níveis de IL-4, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  e ainda, promove imunidade ao indivíduo pela regulação de citocina pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (ZHAO *et al.*, 2021).

A administração de *Lactobacillus*, como *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. plantarum*, resulta na diminuição dos efeitos colaterais induzidos por antibióticos e agentes infecciosos, como disbiose, diarreia e desregulação imunológica (COLLINSON *et al.*, 2020; MCFARLAND; EVANS; GOLDSTEIN, 2018; ZHAO *et al.*, 2021). Outros microrganismos como *Bacillus coagulans*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus* e *Streptococcus salivarius* também apresentam eficácia na prevenção e tratamento de doenças infecciosas de origem viral através do aumento do nível de anticorpos (IgA, IFN-  $\alpha$  e IFN-  $\beta$ ), modulação da atividade anti-inflamatória e antiviral (MIRASHRAFI *et al.*, 2021).

A melhora clínica parece também estar associada ao uso de probióticos em pacientes infectados pelos SARS-CoV-2, como redução no tempo de melhora clínica, tempo de internação, melhora radiológica, redução na carga viral e redução na mortalidade (BOZKURT; BILEN, 2021; LI *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2021b).

Na base de dados da *Clinical Trials* encontram-se estudos registrados em andamento sobre a suplementação de probióticos em indivíduos infectados com a COVID-19, no qual categorizou 10 ensaios clínicos com participantes de diversas faixas etárias, avaliando redução dos sintomas, gravidade da doença, taxa de hospitalização, parâmetros imunológicos, análise da microbiota, dentre outros (Tabela 4).

**Tabela 4** - Ensaios clínicos com probióticos em andamento na doença de coronavírus 2019 registrados no *ClinicalTrials.gov*.

<b>Início do estudo/ Identificador</b>	<b>Título</b>	<b>Características</b>	<b>Design de estudo</b>	<b>População estimada/Idade</b>	<b>Microrganismo Probiótico/Dose</b>	<b>Intervenção/ Tratamento</b>	<b>Medidas de resultado</b>
28 de outubro de 2021 NCT05080244	Evaluation of the efficacy of probiotics taken during the acute phase of COVID-19 to reduce the occurrence of long COVID	Homens e mulheres, teste positivo para COVID-19	Ensaio Clínico, Randomizado, Quádruplo cego	N=618 (≥18 anos)	2 cepas 10x10 <sup>9</sup> UFC/cápsula - Não relata microrganismo utilizado	Experimental: Probióticos, Placebo (Amido de batata e estearato de magnésio)	Sintomas (FLU-PRO), ansiedade (GAD-7) e dificuldades de funcionamento (WG-SS); Análises de microbiota (sequenciamento metagenômico); Carga viral (qPCR).
12 de janeiro de 2021 NCT04621071	Evaluation of the efficacy of probiotics to reduce the duration and symptoms of COVID-19 (PROVID-19 study): a randomized, double-blind, controlled trial	Homens e mulheres, teste positivo para COVID-19.	Ensaio Clínico, Randomizado, Quádruplo cego	N=17(≥18 anos)	2 cepas 10x10 <sup>9</sup> UFC - Não relata microrganismo utilizado	Experimental: Probióticos, Placebo (Amido de batata e estearato de magnésio)	Número de dias que os sintomas desaparecem; Gravidade da COVID-19; Evolução da microbiota oral e fecal.

31 de maio de 2021 NCT04877704	The effect of Symprove, a multi-strain probiotic, as an adjuvant in the management of COVID-19 in hospitalized patients	Pacientes sintomáticos hospitalizados com COVID-19 respiratório	Ensaio Clínico, Randomizado, Triplo cego	N=60 (18-65 anos)	Symprove (probiótico) - Não relata o microrganismo utilizado e dose	Experimental: Probióticos Placebo (Placebo combinado com probiótico Symprove)	Redução de tempo de internação; Melhorias significativamente maiores nos sintomas clínicos em oposição ao placebo nos dias 3 e 7; Se reduz a inflamação intestinal; Se a recuperação dos sintomas é mais completa com o probiótico 3 meses após o início do estudo.
4 de maio de 2020 NCT04390477	The intestinal microbiota as a therapeutic target in hospitalized patients with COVID-19 Infection	Pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2 e que necessitem de internação.	Ensaio Clínico, Randomizado.	N=41 ( $\geq 18$ anos)	$1 \times 10^9$ UFC do probiótico - Não relata o microrganismo utilizado	Experimental: Probiótico Controle- Sem tratamento	% de pacientes - com alta para UTI, com melhora entre as visitas inicial e final, com alta domiciliar, de mortes; Nº - de eventos adversos que ocorrem durante o período de tratamento, atribuíveis ou não ao produto de intervenção e novos casos de infecção positiva por SARS-Cov-2 por análise de PCR; % de pacientes com teste negativo para SARS-CoV-2.

1º de dezembro de 2021 NCT04907877	Role of nutritional support with probiotics in adult outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized dietary study	Adultos com COVID-19 sintomático confirmado.	Ensaio Clínico, Quadruplo cego, randomizado.	N= 100 (18-65 anos)	NordBiotic ImmunoVir (combinação de bifido e lactobactérias) - 5 x 10 <sup>9</sup> UFC (1x ao dia)	Experimental: Probiótico Comparador de placebo: Placebo	Pontuação clínica da doença de Coronavírus-19; Gravidade e tempo de recuperação; % pacientes recuperados; Taxa de hospitalização; Resposta IgG de anticorpos anti-SARS-CoV-2
4 de novembro de 2021 NCT04941703	Investigation of choice alteration of the gut metagenome on COVID-19 severity	Indivíduos adultos hospitalizado ou em um departamento de emergência com internação	Ensaio Clínico, Triplo cego, randomizado.	N=30 (18-99 anos)	296 ml de citrato de magnésio + 2 cápsulas de probióticos (não informa a cepa e dose indicada)	Experimental: Citrato de Magnésio mais probiótico Comparador de placebo: Placebo	Mudança na escala de resultado ordinal COVID-19.
10 de setembro de 2021 NCT05043376	Study to investigate the treatment effect of probiotic <i>Streptococcus salivarius</i> K12 in hospitalised patients (Non-	Indivíduos adultos hospitalizados e que não recebem suporte ventilatório mecânico	Ensaio Clínico, randomizado, sem cegamento.	N=50 (≥ 18 anos)	2 comprimidos orais BLIS K12 - <i>Streptococcus salivarius</i> (não informa a dose indicada)	Experimental: Probiótico	Recuperação e alta; Redução dos dias de hospitalização; Nº de pacientes com melhora nos marcadores inflamatórios; Redução na taxa de transferência para UTI.

ICU) With COVID-19							
11 de setembro de 2020 NCT05175833	Effect of oral probiotics <i>Streptococcus salivarius</i> K12 and <i>Lactobacillus brevis</i> CD2 on the prevention of secondary bacterial pneumonia in patients with severe COVID-19: a phase II randomized clinical trial	Indivíduos adultos internados na UTI com síndrome respiratória aguda grave	Ensaio Clínico, Randomizado, Quádruplo cego	N=70 (≥ 18 anos)	Gel oral contendo <i>Streptococcus salivarius</i> K12 (2 x 10 <sup>9</sup> ) e <i>Lactobacillus brevis</i> CD2 (4 x 10)	Experimental: Probióticos orais Comparador de placebo: placebo oral	Ocorrência de sintomas e sinais de pneumonia bacteriana secundária; Tempo de permanência na UTI Taxa de mortalidade.
10 de dezembro de 2020 NCT04854941	Efficacy of probiotics ( <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium</i> )	Pacientes com infecção por COVID-19 confirmada RT-PCR	Ensaio Clínico, Randomizado, sem cegamento	N=200 (18-75 anos)	Probióticos (10 <sup>9</sup> UFC de cada cepa: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PDV 1705, <i>Bifidobacterium</i> )	Experimental: Probióticos orais Sem intervenção: grupo controle	Nº de pacientes que morreram durante a hospitalização; Nº de dias hospitalizados, pacientes que tiveram queixas; Incidência de internação em UTI;

	<i>longum</i> Subsp. <i>infantis</i> and <i>Bifidobacterium longum</i> ) in the treatment of hospitalised patients with Novel Coronavirus Infection				<i>bifidum</i> PDV 0903, <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> PDV 1911 e <i>Bifidobacterium longum</i> PDV 2301) 3 vezes por dia		Necessidade e dias de ventilação não invasiva e ventilação invasiva; Alterações nos parâmetros bioquímicos; Incidência e duração da diarreia; Volume máximo dos pulmões afetados.
19 de agosto de 2020 NCT04517422	Efficacy and safety of <i>Lactobacillus plantarum</i> and <i>Pediococcus acidilactici</i> as coadjuvant therapy for reducing the risk of severe disease in adults with SARS-CoV-2 and Its modulation of the	Indivíduos adultos com infecção por RT-PCR.	Ensaio Clínico, Randomizado, Quádruplo cego	N= 300 (18- 60 anos)	<i>Lactobacillus plantarum</i> CECT30292, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT7484, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT7485 e <i>Pediococcus acidilactici</i> CECT7483 (não informada a dose	Experimental: Probióticos Comparador de placebo: Placebo	Progressão da gravidade; Tempo de permanência na UTI; Taxa de mortalidade; Descrição da carga viral do SARS-Cov-2; Frequência de anormalidades pulmonares; Níveis de IgG e IgM; Frequência e gravidade da manifestação gastrointestinal; Alterações no microbioma fecal;



	fecal microbiota: A randomized Clinical Trial				de cada microrganismo)		Frequência de eventos adversos; Alteração nos biomarcadores séricos; Duração dos sintomas individuais.
1º de fevereiro de 2021 NCT04793997	Covid-19 primary care support with microbiome therapy.	Pacientes na atenção primária com teste positivo	Ensaio Clínico, Duplo cego, randomizado, controlado por placebo	N=150 (18-65 anos)	Spray de garganta contendo 3 cepas de lactobacilos benéficas (Não informa quais cepas e dosagem utilizadas)	Experimental: grupo de spray Verum Microbiome Comparador de placebo: grupo de spray placebo	Gravidade dos sintomas de COVID-19; Duração dos sintomas; Alteração nos números absolutos de SARS-CoV-2 e patógenos bacterianos específicos; Alteração no microbioma da região do nariz/garganta; Prevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 nos membros da família dos pacientes.

FLU-PRO: InFLUenza Patient-Reported Outcome; GAD-7: General Anxiety Disorder-7; WG-SS: WG Short Set on Functioning; qPCR: Real Time Quantitative PCR; PCR: Proteína C reativa; COVID-19: Doença de coronavírus-2019; IgG: Imunoglobulina G; IgM: Imunoglobulina M; RT-PCR: reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2; UFC: Unidade formadora de colônia; UTI: Unidade de terapia intensiva; AST:Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, demonstramos através dessa revisão de literatura o efeito benéfico dos probióticos no tratamento complementar em pacientes com infecções respiratórias como a COVID-19, através da redução da gravidade, duração dos sintomas e da doença, além da melhora dos parâmetros imunológicos. Estratégias terapêuticas robustas, tais como dose adequada, tempo e cepas probióticas vêm sendo desenvolvidas a fim de se estabelecer um protocolo específico para a doença ocasionada pelo agente viral SARS-CoV-2. Os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as cepas probióticas mais utilizadas, com maior eficácia e segurança dentre os estudos em humanos, especialmente, adultos e idosos que são a população mais acometida e com maior agravo por infecções respiratórias.

Sendo assim, foram apresentados dados relevantes da eficácia e segurança do uso de microrganismos probióticos em infecções respiratórias virais como estratégia complementar no manejo da COVID-19 e redução de agravos à saúde, ocasionadas por agente virais altamente infecciosos que são responsáveis por morbidade e mortalidade em todo o mundo.

**REFERÊNCIAS**

ADER, F. *et al.* Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 209–221, 2022.

AHRÉN, I. L. *et al.* Fewer Community-Acquired Colds with Daily Consumption of *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 and *Lacticaseibacillus paracasei* 8700:2. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Journal of Nutrition**, v. 151, n. 1, p. 214–222, 2021.

ALTADILL, T.; ESPADALER-MAZO, J.; LIONG, M. T. Effects of a lactobacilli probiotic on reducing duration of urti and fever, and use of urti-associated medicine: A re-analysis of a randomized, placebo-controlled study. **Microorganisms**, v. 9, n. 3, p. 1–10, 2021.

ANAYA-LOYOLA, M. A. *et al.* *Bacillus coagulans* GBI-30, 6068 decreases upper respiratory and gastrointestinal tract symptoms in healthy Mexican scholar-aged children by modulating immune-related proteins. **Food Research International**, 2019.

ANWAR, F. ; ALTAYB, H. N.; AL-ABBASI, F. A.; AL-MALKI, A. L.; KAMAL, M. A.; KUMAR, V.. Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. **Journal of biomolecular structure & dynamics**, v. 39, n. 11, p. 4175–4184, 2021.

BALDUZZI, S.; RÜCKER, G.; SCHWARZER, G.. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. **Evidence Based Mental Health**, v. 22, n. 4, p. 153 LP – 160, 2019.

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

BERGGREN, A.; LAZOU AHRÉN, I.; LARSSON, N.; ÖNNING, G.. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. **European Journal of Nutrition**, 2011.

BERMUDEZ-BRITO, M.; PLAZA-DÍAZ, J.; MUÑOZ-QUEZADA, S.; GÓMEZ-LLORENTE, C.; GIL, A.. Probiotic mechanisms of action. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 61, n. 2, p. 160–174, 2012.

BORKENHAGEN, L. K.; FIELDHOUSE, J. K.; SETO, D.; GRAY, Gregory C. Are adenoviruses zoonotic? A systematic review of the evidence. **Emerging Microbes and Infections**, v. 8, n. 1, p. 1679–1687, 2019.

BOZKURT, H. S.; BILEN, O. Oral booster probiotic bifidobacteria in SARS-COV-2 patients. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 35, 2021.

BRASIL. **Novo Brasil**. , 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.

CAO, B. *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.

CARAMASCHI, S.; KAPP, M. E.; MILLER, S. E.; EISENBERG, R.; JOHNSON, J.; EPPERLY, G.; MAIORANA, A.; SILVESTRI, G.; GIANNICO, G. A. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. **Modern Pathology**, v. 34, n. 9, p. 1614–1633, 2021.

CECCARELLI, G. *et al.* Oxygen sparing effect of bacteriotherapy in covid-19. **Nutrients**, v. 13, n. 8, 2021.

CEVIK, M.; TATE, M.; LLOYD, O.; MARAOLO, A. E.; SCHAFERS, J.; HO, A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Microbe**, v. 2, n. 1, p. e13–e22, 2021.

CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of Medical Virology**, 2020.

CHENCHULA, S.; KARUNAKARAN, P.; SHARMA, S.; CHAVAN, M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 7, p. 2969–2976, 2022.

CHENG, Q.; CHEN, J.; JIA, Q.; FANG, Z.; ZHAO, G. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Ageing**, v. 13, n. 18, p. 21866–21902, 2021.

CHONG, H. X. *et al.* Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Dairy Science**, 2019. a.

CHONG, Hui Xian et al. Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 6, p. 4783–4797, 2019. b.

CHU, D. K.; AKL, E. A.; DUDA, S.; SOLO, K.; YAACOUB, S.; SCHÜNEMANN, H. J. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10242, p. 1973–1987, 2020.

CLINICALTRIALS. **Search of: probiotics | COVID-19 - List Results - ClinicalTrials.gov**, 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=probiotics&cntry=&state=&city=&dist=>. Acesso em: 01 de agosto 2022.

COLLINSON, S.; DEANS, A.; PADUA-ZAMORA, A.; GREGORIO, G. V.; LI, C.; DANS, L. F.; ALLEN, S. J. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 12, 2020.

CORMAN, V. M.; MUTH, D.; NIEMEYER, D.; DROSTEN, C.. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. **Advances in virus research**, v. 100, p. 163–188, 2018.

CUI, X. *et al.* A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 1057–1069, 2021.

D’ETTORRE, G. *et al.* Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. **Frontiers in Medicine**, v. 7, n. July, p. 1–7, 2020.

DARBANDI, A. *et al.* The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 105, p. 91–104, 2021.

DE AMORIM CORRÊA, R. *et al.* Carga de doença por infecções do trato respiratório inferior no Brasil, 1990 a 2015: Estimativas do estudo Global Burden of Disease 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 171–181, 2017.

DE JESUS, J. G. *et al.* Importation and early local transmission of covid-19 in brazil,

2020. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 62, n. April, p. 1–5, 2020.

DENG, J. *et al.*. Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Qjm**, v. 114, n. 10, p. 721–732, 2021.

DONALDSON, G. P.; LEE, S. M.; MAZMANIAN, S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. **Nature reviews. Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 20–32, 2016.

ECCLES, M. P. *et al.* Applying psychological theories to evidence-based clinical practice: identifying factors predictive of managing upper respiratory tract infections without antibiotics. **Implementation science : IS**, v. 2, p. 26, 2007.

ESSA, S. *et al.* Mixed viral infections circulating in hospitalized patients with respiratory tract infections in Kuwait. **Advances in Virology**, v. 2015, 2015.

FAN, R. *et al.* Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection. **Cytokine**, v. 103, p. 57–62, 2018.

FARSI, Y. *et al.* Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Roles of Gut Microbiota in COVID-19: A Comprehensive Systematic Review. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, p. 804644, 2022.

FILHO, E. *et al.* Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática. **Revista Fimca**, v. 4, n. 1, p. 7–16, 2017.

FONOLLÁ, J. *et al.* Effects of *Lactobacillus coryniformis* K8 CECT5711 on the immune response to influenza vaccination and the assessment of common respiratory symptoms in elderly subjects: a randomized controlled trial. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 1, p. 83–90, 2019.

GREENBERG, S. B. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 37, n. 4, p. 555–571, 2016.

GRIFFITHS, C.; DREWS, S. J.; MARCHANT, D. J. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. **Clinical microbiology reviews**, v. 30, n. 1, p. 277–319, 2017.

GU, S. *et al.* Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. **Clinical infectious diseases : an official publication of the**

**Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 10, p. 2669–2678, 2020.

GUTIÉRREZ-CASTRELLÓN, P. *et al.* Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. 1–16, 2022.

HAYNES, A. K. *et al.* Human Metapneumovirus Circulation in the United States, 2008 to 2014. **Pediatrics**, United States, v. 137, n. 5, 2016.

HE, L. H. *et al.* Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. June, 2020.

HIGGINS, JPT *et al.* Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. **Cochrane**, 2020.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557 LP – 560, 2003.

HU, J.; ZHANG, L.; LIN, W.; TANG, W.; CHAN, F. K. L. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. **Trends in Food Science & Technology**, v. 108, n. January, p. 187–196, 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, 2020.

JORDAN, R. E.; ADAB, P.; CHENG, K. K. **Covid-19: risk factors for severe disease and death. BMJ (Clinical research ed.)** England, 2020.

KAGEYAMA, Y.; NISHIZAKI, Y.; AIDA, K.; YAYAMA, K.; EBISUI, T.; AKIYAMA, T.; NAKAMURA, T. Lactobacillus plantarum induces innate cytokine responses that potentially provide a protective benefit against COVID-19: A single-arm, double-blind, prospective trial combined with an in vitro cytokine response assay. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 23, n. 1, p. 20, 2022.

KAMEL, A. M.; MONEM, M. S. A.; SHARAF, N. A.; MAGDY, N.; FARID, S. F. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 1, p. 1–15, 2022.

KANAUCHI, O.; ANDOH, A.; ABUBAKAR, S.; YAMAMOTO, N.. Probiotics and

Paraprobiotics in Viral Infection: Clinical Application and Effects on the Innate and Acquired Immune Systems. **Current pharmaceutical design**, v. 24, n. 6, p. 710–717, 2018.

KASH, J. C.; TAUBENBERGER, J. K. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. **The American journal of pathology**, v. 185, n. 6, p. 1528–1536, 2015.

KE, E.; ZHANG, H. Clinical effects of probiotics in ordinary-type COVID-19 patients with diarrhea. **Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**, v. 28, n. 17, p. 834–838, 2020.

KENMOE, S.; KENGNE-NDE, C.; EBOGO-BELOBO, J. T.; MBAGA, D. S.; MODIYINJI, A. F.; NJOUOM, Richard. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the preCOVID-19 pandemic era. **PLoS ONE**, v. 15, n. 11 November, p. 1–16, 2020.

KHANDKER, S. S. *et al.* A Systematic Review on COVID-19 Vaccine Strategies, Their Effectiveness, and Issues. **Vaccines**, v. 9, n. 12, 2021..

KUMAR, M.; AL KHODOR, S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2020..

KWOJI, I. D.; AIYEGORO, O. A.; OKPEKU, M.; ADELEKE, M. A. Multi-Strain Probiotics: Synergy among Isolates Enhances Biological Activities. **Biology**, v. 10, n. 4, 2021.

LEHTORANTA, L.; LATVALA, S.; LEHTINEN, M. J. Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 12, n. 10, 2020.

LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424–432, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25685.

LI, Q.; CHENG, F.; XU, Q.; SU, Y.; CAI, X.; ZENG, F.; ZHANG, Y. The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients. **International Immunopharmacology**, v. 95, n. June, p. 107531, 2021.

LOU, F.; LI, M.; PANG, Z.; JIANG, L.; GUAN, L.; TIAN, L.; HU, J.; FAN, J.; FAN, H. Understanding the Secret of SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest and Immune Escape. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. November, p. 1–19, 2021.



LU, J.; SUN, P. D. High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. **The Journal of biological chemistry**, v. 295, n. 52, p. 18579–18588, 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020.

MARKOWIAK, P.; ŚLIŹEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, v. 9, n. 9, 2017.

MARTÍN, R.; LANGELLA, P. Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. MAY, 2019.

MCFARLAND, L. V.; EVANS, C.T.; GOLDSTEIN, E. J. C. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Medicine**, v. 5, n. MAY, 2018.

MESKINA, E. R.; TSELIPANOVA, E. E.; KHADISOVA, M. K.; GALKINA, L. A.; STASHKO, T. V. Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period. **Terapevticheskii Arkhiv**, v. 93, n. 4, p. 456–464, 2021.

MIRASHRAFI, S.; MORAVEJOLAHKAMI, A. R.; ZEHI, Z. B.; KERMANI, M. A. H.; BAHREINI-ESFAHANI, N.; HARATIAN, M.; DASHTI, M. G.; POURHOSSEIN, M. The efficacy of probiotics on virus titres and antibody production in virus diseases: A systematic review on recent evidence for COVID-19 treatment. **Clinical Nutrition**, v. 46, n. October, p. 1–8, 2021.

NGUYEN, Q. V.; CHONG, L. C.; HOR, Y. Y.; LEW, L. C.; RATHER, I. A.; CHOI, S. B. Role of Probiotics in the Management of COVID-19: A Computational Perspective. **Nutrients**, v. 14, n. 2, 2022.

OLAIMAT, A. N. *et al.* The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. **npj Science of Food**, v. 4, n. 1, 2020.

OPPONG, R.; COAST, J.; HOOD, K.; NUTTALL, J.; SMITH, R. D.; BUTLER, C. C. Resource use and costs of treating acute cough/lower respiratory tract infections in 13 European countries: results and challenges. **The European journal of health**

**economics : HEPAC : health economics in prevention and care**, Germany, v. 12, n. 4, p. 319–329, 2011.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016.

PAGE, M. J. *et al.* **The prisma 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews.** **Medicina Fluminensis**, 2021.

PANDEY, K. R.; NAIK, S. R.; VAKIL, B. V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 12, p. 7577–7587, 2015.

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate medical journal**, England, v. 97, n. 1147, p. 312–320, 2021.

PASCOAL, L. B. *et al.* Microbiota-derived short-chain fatty acids do not interfere with SARS-CoV-2 infection of human colonic samples. **Gut microbes**, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2021.

PHAN, L. T.; NGUYEN, T. V.; LUONG, Q. C.; NGUYEN, T. V.; NGUYEN, H. T.; LE, H. Q.; NGUYEN, T. T.; CAO, T. M.; PHAM, Q. D. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. **New England Journal of Medicine**, 2020.

POON, T.; JUANA, J.; NOORI, D.; JEANSEN, S.; PIERUCCI-LAGHA, A.; MUSA-VELOSO, K. Effects of a Fermented Dairy Drink Containing *Lacticaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 (*Lactobacillus casei* CNCM I-1518) and the Standard Yogurt Cultures on the Incidence, Duration, and Severity of Common Infectious Diseases: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 12, n. 11, 2020.

PU, F.; GUO, Y.; LI, M.; ZHU, H.; WANG, S.; SHEN, X.; HE, M.; HUANG, C.; HE, F. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: A randomized controlled open-label trial. **Clinical Interventions in Aging**, v. 12, p. 1223–1231, 2017.

QIAN, Q. *et al.* Direct Evidence of Active SARS-CoV-2 Replication in the Intestine. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society**

**of America**, v. 73, n. 3, p. 361–366, 2021.

RASHIDI, K.; DARAND, M.; GAROUSI, N.; DEHGHANI, A.; ALIZADEH, S. Effect of infant formula supplemented with prebiotics and probiotics on incidence of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 63, p. 1–12, 2021.

RICHMAN, D. D.; WHITLEY, R. J.; HAYDEN, F. J.; WILLIAMS, J. V.; PIEDRA, P. A.; ENGLUND, J. A. Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Parainfluenza Viruses. **Clinical Virology**. [s.l: s.n.].

RIJKERS, G. T. *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: Current status and recommendations for future research. **Journal of Nutrition**, v. 140, n. 3, p. 671–676, 2010.

RINNINELLA, E.; RAOUL, P.; CINTONI, M.; FRANCESCHI, F.; MIGGIANO, G. A. D.; GASBARRINI, A.; MELE, M. C.. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, 2019.

RODRIGUEZ, P. E.; FRUTOS, M. C.; ADAMO, M. P.; CUFFINI, C.; CÁMARA, J. A.; PAGLINI, M. G.; MORENO, L.; CÁMARA, A.. Human Metapneumovirus: Epidemiology and genotype diversity in children and adult patients with respiratory infection in Córdoba, Argentina. **PloS one**, v. 15, n. 12, p. e0244093, 2020.

RUOPP, M.; CHISWELL, K.; THADEN, J. T.; MERCHANT, K.; TSALIK, E. L. Respiratory Tract Infection Clinical Trials from 2007 to 2012. A Systematic Review of ClinicalTrials.gov. **Annals of the American Thoracic Society**, United States, v. 12, n. 12, p. 1852–1863, 2015.

SANTAGATI, M.; SCILLATO, M.; MUSCARIDOLA, N.; METOLDO, V.; LA MANTIA, I.; STEFANI, S. Colonization, safety, and tolerability study of the Streptococcus salivarius 24SMBc nasal spray for its application in upper respiratory tract infections. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, 2015..

SCHIRMER, M. *et al.* Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. **Cell**, v. 167, n. 4, p. 1125- 1136.e8, 2016.

SHAO, W.; LI, X.; GORAYA, M. U.; WANG, S.; CHEN, J.L Evolution of influenza a virus by mutation and re-assortment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, 2017.

SHI, H. Y. *et al.* Modulation of gut microbiota protects against viral respiratory tract infections: a systematic review of animal and clinical studies. **European Journal of Nutrition**, v. 60, n. 8, p. 4151–4174, 2021.

SILVA, E. V. D. Otimização da Seleção de Cepas Potencialmente Probióticas para Terapia Personalizada. **Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista.**, 2021.

SOHRABI, C.; ALSAFI, Z.; O'NEILL, N.; KHAN, M.; KERWAN, A.; AL-JABIR, A.; IOSIFIDIS, C.; AGHA, R.. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International journal of surgery (London, England)**, v. 76, p. 71–76, 2020.

SOUZA, P. G. D.; CARDOSO, A. M.; SANT'ANNA, C. C.; MARCH, M. F. B. P. Acute Lower Respiratory Infection In Guarani Indigenous Children, Brazil. **Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**, v. 36, n. 2, p. 123–131, 2018.

SPENCER, J. A.; SHUTT, D.P.; MOSER, S. K.; CLEGG, H.; WEARING, H. J.; MUKUNDAN, H.; MANORE, C. A. Distinguishing viruses responsible for influenza-like illness. **Journal of Theoretical Biology**, v. 545, p. 111145, 2022.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, v. 366, p. 1–8, 2019.

STERNE, J. A. C. *et al.* ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ (Online)**, v. 355, p. 4–10, 2016.

TALIC, S. *et al.* Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: Systematic review and meta-analysis. **The BMJ**, v. 375, p. 1–15, 2021.

TANG, L. *et al.* Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity. **Engineering (Beijing, China)**, v. 6, n. 10, p. 1178–1184, 2020.

THAPA, K.; VERMA, N.; SINGH, T. G.; KAUR GREWAL, A.; KANOJIA, N.; RANI, L.. COVID-19-Associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Mechanistic insights on therapeutic intervention and emerging trends. **International immunopharmacology**, v. 101, n. Pt A, p. 108328, 2021.

TRUCCHI, C. *et al.* Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults  $\geq 50$  years-old. **BMC health services research**, v. 19, n. 1, p. 585, 2019.

UMAKANTHAN, S.; SAHU, P.; RANADE, A. V; BUKELO, M. M.; RAO, J. S.; ABRAHAO-MACHADO, L. F.; DAHAL, S.; KUMAR, H.; KV, D.. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate medical journal**, England, v. 96, n. 1142, p. 753–758, 2020.

VANCAMELBEKE, M.; VERMEIRE, S.. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 9, p. 821–834, 2017.

WALTER, James M.; WUNDERINK, Richard G. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 31, n. 3, p. 455–474, 2017.

WANG, B.; HYLWKA, T.; SMIEJA, M.; SURRETTE, M.; BOWDISH, D. M. E.; LOEB, M.. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 66, n. 7, p. 1346–1352, 2018.

WANG, H.; WANG, Y.; LU, C.; QIU, L.; SONG, X.; JIA, H.; CUI, D.; ZHANG, G.. The efficacy of probiotics in patients with severe COVID-19. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 12, p. 12374–12380, 2021. a.

WANG, Q. *et al.* Oropharyngeal Probiotic ENT-K12 Prevents Respiratory Tract Infections Among Frontline Medical Staff Fighting Against COVID-19: A Pilot Study. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 9, n. June, p. 1–9, 2021. b.

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. **JAMA**, United States, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus**. , 2022. a. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1). Acesso em: 30 de julho 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Vaccines Advice**. , 2022. b. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>. Acesso em: 25 de agosto 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tracking SARS-CoV-2 variants**. , 2022. c. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 25 de agosto 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)**. , 2022. d. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1). Acesso em: 25 de agosto 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data**. , 2022. e. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 25 de agosto 2022.

WU, D.; WU, T.; LIU, Q.; YANG, Z.. **The SARS-CoV-2 outbreak: What we know**. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020. a.

WU, Y. *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2020. b.

WU, Y. *et al.* Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *NPJ biofilms and microbiomes*, v. 7, n. 1, p. 61, 2021.

YOO, J. Y.; GROER, M.; DUTRA, S.V. O.; SARKAR, A.; MCSKIMMING, D. I. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*, v. 8, n. 10, 2020.

ZHANG, H.; MIAO, J.; SU, M.; LIU, B. Y.; LIU, Z.. Effect of fermented milk on upper respiratory tract infection in adults who lived in the haze area of Northern China: a randomized clinical trial. *Pharmaceutical Biology*, v. 59, n. 1, p. 647–652, 2021. a.

ZHANG, H.; YEH, C.; JIN, Z.; DING, L.; LIU, B. Y.; ZHANG, L.; DANNELLY, H. K.. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synthetic and Systems Biotechnology*, v. 3, n. 2, p. 113–120, 2018.

---

ZHANG, L. *et al.* Probiotics use is associated with improved clinical outcomes among hospitalized patients with COVID-19. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 14, p. 1–9, 2021. b.

ZHAO, W.; PENG, C.; SAKANDAR, H. Ar.; KWOK, L. Y.; ZHANG, W.. Meta-Analysis: Randomized Trials of *Lactobacillus plantarum* on Immune Regulation Over the Last Decades. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. March, p. 1–8, 2021.

ZHENG, J. SARS-coV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1678–1685, 2020.

ZUO, T. *et al.* Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. **Gut**, v. 70, n. 2, p. 276–284, 2021.

## ***Capítulo II***

---

*Manuscrito: Effect of probiotic administration on COVID-19: a systematic review  
with meta-analysis*



## Effect of probiotic administration on COVID-19: a systematic review with meta-analysis

Suelen Neris Almeida Viana <sup>a\*</sup>; Tamires dos Reis Santos Pereira <sup>a</sup>; Janaína de Carvalho Alves <sup>b</sup>; Caroline Tianeze de Castro <sup>c</sup>; Lucas Santana C. da Silva <sup>d</sup>; Lúcio Henrique Sousa Pinheiro <sup>e</sup> and Mariana Nougalli Roselino <sup>f</sup>

<sup>a</sup> *Postgraduate Program in Food Science, Laboratory of Studies in Food Microbiology, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador-Bahia, Brazil;* <sup>b</sup> *Graduate Program in Biotechnology, Laboratory of Studies in Food Microbiology, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador-Bahia, Brazil;* <sup>c</sup> *Postgraduate Program in Collective Health, Institute of Collective Health, Federal University of Bahia, Salvador-Bahia, Brazil;* <sup>d</sup> *Department of Biological Sciences, State University of Santa Cruz, Ilhéus-Bahia, Brazil;* <sup>e</sup> *Postgraduate Program in Oncology, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo-São Paulo, Brazil;* <sup>f</sup> *Laboratory of Studies in Food Microbiology, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador-Bahia, Brazil*

<i>Periódico a ser submetido (1ª submissão):</i>	<i>Critical reviews in food science and nutrition; ISSN 1549-7852</i>
<i>Maior percentil (Scopus):</i>	<i>99%; 2/338; Food Science</i>

\* Corresponding author: Suelen Neris Almeida Viana (Postgraduate Program in Food Science). Rua Barão de Jeremoabo, 147 -Ondina, Salvador -BA, 40170-115, Brazil. Email: nutrisuelenneris@gmail.com

SNAV and MNR designed the study. SNAV, TRSP, CTC, LSCS, MNR contributed to the study design, analysis and interpretation of data. SNAV, TRSP, MNR, JCA, CTC contributed to study selection and data extraction. SNAV, CTC, MNR, LSCS, LHSP were involved in manuscript writing and critical review. All authors read and approved the final manuscript.

## Effect of probiotic administration on COVID-19: a systematic review with meta-analysis

### ABSTRACT

SARS-CoV-2 is the virus that causes the new global pandemic, which has already resulted in millions of deaths, affecting the world's health and economy. Probiotics have shown benefits in a variety of diseases, including respiratory infections, and may be beneficial in the adjunctive treatment of COVID-19. This study analyzed the effectiveness of probiotics in adjunctive treatment and in reducing symptoms of patients with COVID-19, through a systematic review with meta-analysis. The *EMBASE* (Elsevier), *Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science* and *International Clinical Trials* databases *Registry Platform* (ICTRP) were searched through March 16, 2022. The hazard ratio (RR) with 95% confidence intervals (CIs) was estimated using a fixed-effect model. RoB 2 and ROBINS I were used to assess the risk of bias of included studies. Nine studies were included (7 clinical trials and 2 cohorts), of which three clinical trials comprised the meta-analysis. Results showed that probiotics were associated with a significant 51% reduction in symptoms portrayed in COVID-19 patients (RR 0.49, 95% CI 0.40-0.61). There was a significant improvement in cough (RR 0.56, 95% CI 0.37-0.83), headaches (RR 0.17, 95% CI 0.05-0.65) and diarrhea (RR 0.33, 95% CI 0.12-0.96) of patients on probiotic therapy. These findings suggest that probiotic supplementation is effective in improving symptoms of COVID-19.

Keywords: coronavirus; coronavirus 2019; viral infection; respiratory infections; probiotics.

### Introduction

In December 2019, a disease resulting from an infection with the new coronavirus, called Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2), named coronavirus disease 2019 (COVID-19), appeared in a province of China, which significantly affected global health

and economy (Huang et al. 2020). Respiratory infection by SARS-CoV-2 had impacts worldwide, with 559,469,605 confirmed cases and 6,361,157 deaths estimated by the World Health Organization (WHO) reported as of July 18, 2022 (World Health Organization 2022c).

COVID-19 is an infectious disease caused by the viral agent SARS-CoV-2, defined as a positive-stranded, single-stranded RNA (ribonucleic acid) virus with high mutagenic capacity, being considered one of the largest known RNA viruses (Chen, Liu, and Guo 2020). It infects the host by binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor with its structural peak glycoprotein (S protein). The ACE2 receptor is located in several human tissues, including pulmonary, renal, cardiovascular and gastrointestinal epithelia, being expressed by arterial and venous endothelial cells and arterial smooth muscle cells, making them potential targets for SARS-CoV-2 infection (Caramaschi et al. 2021; World Health Organization 2022a; Huang et al. 2020). Its transmission normally occurs from individual to individual through direct or indirect contact with droplets, physical contact and fomites (Zheng 2020; Talic et al. 2021; Caramaschi et al. 2021). The most prevalent symptoms in infected individuals are: fever, cough, fatigue, myalgia, headache, loss of smell and taste; the less common are sore throat, sputum, hemoptysis, diarrhea, chest pain, rhinorrhea, nausea, and vomiting; the most severe symptoms are loss of speech or mobility or confusion, shortness of breath, or dyspnea and anorexia (Huang et al. 2020; World Health Organization 2022a; Zheng 2020).

However, since SARS-CoV-2 it is a mutagenic virus, on November 24, 2021, WHO released the fifth new COVID-19 covariant designated as B.1.1.529, a variant of concern (VOC) named “Omicron”, exhibiting greater transmissibility and high resistance to vaccine-induced immunity when compared to previous VOCs. Patients affected by the

“Omicron” variant presented symptoms of fever, severe fatigue, scratchy throat, wet cough, runny nose, diarrhea, headache, and other body aches (World Health Organization 2022b; Chenchula et al. 2022).

With the advancement of the COVID-19 pandemic, many studies have emerged in order to establish a safe and effective pharmacological therapeutic protocol in order to hold the evolution of the disease. Consequently, many drugs used for other viral infections were adopted alone or in combination for the management of the disease, including Chloroquine, protease inhibitors, such as Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) (Cao et al. 2020; Wu et al. 2020), and Remdesivir (Ader et al. 2022; Beigel et al. 2020; Cao et al. 2020; Wu et al. 2020), as well as Ivermectin (Deng et al. 2021), and Azithromycin (Kamel et al. 2022). However, these drugs showed low evidence in non-serious individuals, and no scientific evidence about safety and efficacy for critically ill patients was (Cheng et al. 2021; Deng et al. 2021; Huang et al. 2020; Kamel et al. 2022). Although great achievements have gained prominence in studies of the disease, for example, how vaccination works to protect against hospitalization and death, in addition to the significant reduction in the chance of infection, reinfection, and the emergence of new variants (Chenchula et al. 2022; World Health Organization 2022b), measures aimed at improving the symptoms of patients with COVID-19 are still of clinical interest.

Complementary treatments, such as the use of probiotic microorganisms, have emerged in order to obtain a reduction in the period of infection and severity of symptoms, improvement in the clinical viral infection caused by SARS-CoV-2, and to reduce the mortality rate (Hu et al. 2021). Probiotics are defined as “beneficial live microorganisms whose administration in adequate amounts confers a benefit on the health of the host”, with properties either in the gastrointestinal or respiratory function reported in research carried out in humans and animals (Rashidi et al. 2021; Rijkers et al. 2010). However,

these probiotic properties, as well as their specific effects on the individual's health, depend on the species, genus and lineage of the microorganism (Santagati et al. 2015). Probiotic microorganisms have demonstrated clinical evidence in the prevention and treatment of several diseases, especially respiratory infectious diseases, through the colonization of the oral cavity and modulation of the nasopharyngeal microbiota (Wang et al. 2021). Efficacy has been proven in clinical trials with a single or multivariate strains in the management of respiratory infections, especially in adults and elderly individuals, who are the most affected by respiratory diseases, as they present changes due to age, immune system dysfunctions or even comorbidities (Ahrén et al. 2021; Chong et al. 2019; Fonollá et al. 2019; Pu et al. 2017; Wang et al. 2021; Wang et al. 2018; Zhang et al. 2018).

*Bifidobacterium* and *Lactobacillus* are probiotic gram positive bacteria, predominant in the gastrointestinal microbiota, being the two most studied probiotic species, included in functional foods and dietary supplements (Bermudez-Brito et al. 2012). Their main benefits are improvement of side effects induced by antibiotics and infectious agents, such as intestinal dysbiosis, diarrhea and immune dysregulation (Collinson et al. 2020; McFarland, Evans, and Goldstein 2018; Zhao et al. 2021), in addition to reducing the risk of virus infection, decreasing viral titers (Shi et al. 2021), and improving/relieving of the severity of symptoms presented (Gutiérrez-Castrellón et al. 2022; Ke and Zhang 2020; Meskina et al. 2021; Shi et al. 2021; Zhang et al. 2018).

In this context, it is important to carry out a systematic review with meta-analysis with the studies available in the scientific literature with individuals affected by COVID-19 treated with probiotic strains to investigate their role in adjuvant treatment and its association with the reduction of clinical symptoms experienced for these patients. The present study aimed to analyze the effectiveness of probiotics as adjunctive treatment and in reducing symptoms of patients with COVID-19, aged 0 to 99 years-old.

## **Methods**

This review was conducted according to the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (Page et al. 2021). The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) database before starting the literature search (CRD42022313141).

### ***Eligibility Criteria***

Eligibility criteria were defined using the acronym PICO, listed in Table 1. In this systematic review, the study population (P) was individuals with COVID-19, the intervention (I) considered was the use of probiotics, the comparison (C) was between a control or placebo group, and the outcomes (O) investigated were infection incidence, severity, and gastrointestinal symptoms. In addition, secondary outcomes were also evaluated, such as changes in the immune response and impact on the intestinal and/or respiratory microbiota.

Animal studies, review studies, case reports, meta-analyses, studies that did not evaluate oral therapy with probiotics, studies that used combination with nutrients (carbohydrates, proteins, lipids, vitamins and minerals), and studies that did not evaluate the outcomes of interest were excluded.

Based on this, the research question of this systematic review with meta-analysis is: Are the use of strains of probiotic microorganisms in respiratory infections caused by SARS-CoV-2 effective in the adjuvant treatment, as well as in reducing the incidence, symptomatology, severity, alteration of the microbiota and immunological parameters in individuals aged 0-99 years affected by COVID-19?

### ***Search strategy***

Search was carried out in the *EMBASE* (Elsevier), *Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science* and *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) to identify studies that evaluated

the use of probiotic microorganisms in individuals with COVID-19 as of March 2022. No year or language limits of publication were applied.

Descriptors were defined based on Medical Subject Heading (MeSH), Health Sciences Descriptors (DeCS) and Emtree. The Boolean operators “AND” and “OR” were used in all combinations to improve database searches. The published articles registered in these databases were identified by the descriptors “COVID-19” and “probiotics” (Table 2).

Gray literature sources were also searched (BioXiv) and the reference lists of all selected studies were reviewed to identify any studies that were not indexed in the databases, but that might be relevant for inclusion in this review.

#### ***Study selection and data extraction***

Titles and abstracts of articles were independently examined by 2 reviewers (SNAV and JCA) using Rayyan (Ouzzani et al. 2016), a free online software that assists in the initial screening of studies. Duplicate records were removed prior to initial screening. Studies that met the inclusion criteria in the initial phase had their eligibility confirmed through their full reading. Articles that met all inclusion criteria were included in the qualitative and quantitative synthesis. In cases of disagreement between reviewers regarding the inclusion or exclusion of an article, a third reviewer (CTC) was consulted. In cases of continued divergence, a fourth reviewer (MNR) was consulted for a final decision.

Details of included studies were independently extracted by two reviewers (SNAV and TRSP) using a data extraction form. Extracted data include information related to study publication and design, sample size, age of participants, study completion period, study location, study year, exposure, study outcome, confounding control, and statistical measures used. Authors were contacted by email when the selected studies did not provide all the information needed to calculate measures of association.

### ***Risk of Bias Assessment of the included studies***

Two reviewers (LSCS and CTC) independently assessed the risk of bias in the included studies using the Risk-of-Bias tool for randomized trials (RoB 2.0) (Sterne et al. 2019) and the Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (Sterne et al. 2016).

The RoB2 assesses the risk of bias in randomized controlled trials across five distinct domains: randomization, deviations from intended interventions, missing data, outcome measurement, and selection of reported outcome. The classification of risk of bias through this instrument is performed by domain, classifying it as low (low), some concerns (some concerns) and high (high).

ROBINS I assesses the risk of bias in non-randomized studies in seven domains: confounding, participant selection, intervention classification, bias in intervention use, missing data, outcome measurement, and selection of reported outcomes. The classification of risk of bias by this instrument is also performed by domain, classifying it as low (low), moderate (moderate) and high (high).

### ***Statistical analysis***

Data from eligible studies were extracted and organized into 2 x 2 tables. The relative risks (RR) and their respective 95% CI were calculated following the fixed-effect model. Heterogeneity and consistency between studies were evaluated using the Cochran Q test and the I<sup>2</sup> statistic, considering heterogeneity as  $p < 0.05$  and  $I^2 > 50\%$  (Higgins et al. 2003). A minimum number of ten studies was considered for the elaboration of the funnel plot and assessment of risk of publication bias (Higgins et al. 2020).

Analysis were performed using the R software version 4.2.0 and the “meta” package version 5.2-0 (Balduzzi, Rücker, and Schwarzer 2019).

## **Results**



### ***Selected Studies***

The initial search resulted in a total of 1,139 articles, of which 335 were duplicates. After screening titles and abstracts, 23 studies were analyzed for inclusion criteria and 14 were excluded. Subsequently, the references of the included studies were manually searched to detect relevant articles, but none were identified. Articles were excluded once they did not meet the previously defined study designs and did not analyze only probiotics (Figure 1).

### ***Study characteristics***

Nine articles were eligible for inclusion in the present study, consisting of 7 clinical trials and 2 cohort studies. The articles were published between 2020 and 2022, with the majority (n = 4) being carried out in China(Ke and Zhang 2020; Wang et al. 2021; Li et al. 2021; Zhang et al. 2021), followed by Italy (n = 2) (Ceccarelli et al. 2021; d’Ettorre et al. 2020), Mexico (n = 1) (Gutiérrez-Castrellón et al. 2022), Turkey (n = 1) (Bozkurt and Bilen 2021) and Russia (n = 1) (Meskina et al. 2021)(Table 3).

A total of 1,410 individuals participated in the studies, 660 in the probiotic-supplemented group (PRO) and 750 in the placebo group (PLA). The age of the participants included in the studies ranged from 18 to 77 years-old.

Probiotic supplements were provided in the form of capsules, tablets and sachets. In all, 17 probiotic strains were used in the included studies to assess their effectiveness in treating COVID-19. The probiotic microorganisms used were: *Bacillus cereus* (Li et al. 2021), *Bacillus subtilis* (Li et al. 2021), *Bacterium bifidum* (Meskina et al. 2021) , *Bifidobacterium lactis* (Ceccarelli et al. 2021; d’Ettorre et al. 2020), *Bifidobacterium* (Bozkurt and Bilen 2021; Zhang et al. 2021), *Bifidobacterium infantil* (Li et al. 2021), *Bifidobacterium longum* (Li et al. 2021; Wang et al. 2021), *Enterococcus* (Zhang et al. 2021), *Enterococcus faecium* (Li et al. 2021), *Enterococcus dung* (Li et al. 2021),

*Lactobacillus* (Zhang et al. 2021), *Lactobacillus acidophilus* (Ceccarelli et al. 2021; d’Ettorre et al. 2020; Li et al. 2021), *Lactobacillus brevis* (Ceccarelli et al. 2021; d’Ettorre et al. 2020), *Lactobacillus bulgaricus* (Li et al. 2021; Wang et al. 2021), *Lactobacillus helveticus* (Ceccarelli et al. 2021; d’Ettorre et al. 2020), *Lactobacillus paracasei* (Ceccarelli et al. 2021; d’Ettorre et al. 2020), *Lactobacillus plantarum* (Ceccarelli et al. 2021; d’Ettorre et al. 2020; Gutiérrez-Castrellón et al. 2022; Meskina et al. 2021), *Pediococcus acidilactici* (Gutiérrez-Castrellón et al. 2022), *Saccharomyces boulardii* (Ke and Zhang 2020), *Streptococcus thermophilus* (Ceccarelli et al. 2021; d’Ettorre et al. 2020; Wang et al. 2021; Li et al. 2021). The most studied species was *Lactobacillus* followed by *Bifidobacterium*.

#### ***Risk of bias of included studies***

According to the RoB2, one study showed a low risk of bias in all domains evaluated (Gutiérrez-Castrellón et al. 2022), while two studies showed some concerns regarding the risk of bias (d’Ettorre et al. 2020; Wang et al. 2021), and four studies (Bozkurt and Bilen 2021; Ceccarelli et al. 2021; Ke and Zhang 2020; Meskina et al. 2021) were classified as high risk of bias (Figure 2).

Of the seven results evaluated, four presented a high risk of general bias (57.14%), which were related to the randomization process, missing results data and selection of reported outcome (Figure 3).

According to ROBINS I, the cohort by Zhang et al. (2021) presented a high risk of bias in the selection of reported outcomes, while the study by Li et al. (2021) demonstrated a high risk of bias in the missing data and selection of reported outcomes domains (Figure 4).

Both cohort studies had a high risk of bias overall (100%), mainly related to missing data (50%) and bias in the selection of reported outcomes (Figure 5).

### ***Meta-analysis***

The association between probiotic use and adverse events in COVID-19 was evaluated by 3 randomized clinical trials (Bozkurt and Bilen 2021; Gutiérrez-Castrellón et al. 2022; Meskina et al. 2021). The meta-analysis revealed a significant reduction in symptoms reported by patients with COVID-19 (RR 0.49, 95% CI 0.40-0.61;  $p = 0.11$ ;  $I^2 = 31\%$ ) (Figure 6).

In the analysis related to type of symptoms, there was a significant reduction in cough (RR 0.56, 95% CI 0.37-0.83;  $p = 0.49$ ;  $I^2 = 0\%$ ), headache (RR 0.17, 95% CI 0.05-0.65;  $p = 0.38$ ;  $I^2 = 0\%$ ), and diarrhea (RR 0.33, 95% CI 0.12-0.96;  $p = 0.04$ ;  $I^2 = 76\%$ ) among COVID-19 patients using probiotics (Figure 6).

### **Discussion**

This systematic review with meta-analysis provides a quantitative estimate of the effectiveness of adjunctive probiotic treatment in patients with COVID-19. According to the results of the meta-analysis, the use of probiotics reduces the symptoms experienced by patients with the disease, especially cough, headache, and diarrhea. However, it is important to highlight the low number of studies included in this analysis.

Probiotics have their effects on the gastrointestinal and respiratory systems, as reported by several studies carried out in both humans and animals (Rashidi et al. 2021; Rijkers et al. 2010). The effectiveness of probiotics with single or multivariate strains in the management of respiratory infections has been studied in several clinical trials. These trials proposed to verify probiotic treatment effects, especially in adults and elderly individuals (Ahrén et al. 2021; Chong et al. 2019; Fonollá et al. 2019; Pu et al. 2017; Wang et al. 2018; Zhang et al. 2018), which correspond to the population most susceptible to diseases and respiratory infections since they present changes due to age or dysfunctions in the immune system. Evidences show that specific strains exhibit powerful

capabilities in reducing the incidence and duration of symptoms from respiratory infections, whether caused by bacteria or viruses (Ahrén et al. 2021; Bozkurt and Bilen 2021; Ceccarelli et al. 2021; Chong et al. 2019; d’Ettorre et al. 2020; Fonollá et al. 2019; Gutiérrez-Castrellón et al. 2022; Ke and Zhang 2020; Li et al. 2021; Meskina et al. 2021; Pu et al. 2017; Wang et al. 2018; Wang et al. 2021; Zhang et al. 2018, 2021), reassuring the effectiveness of probiotics in the treatment of respiratory diseases.

In the present study, a 44% lower risk of cough symptoms (95% CI 0.37-0.83) was observed among patients with COVID-19 using probiotics. A randomized quadruple-blind study conducted in Mexico evaluated 300 symptomatic adult outpatients for COVID-19, allocated 1:1 to probiotic formula therapy containing *L. plantarum* KABP022, KABP023 and KAPB033 and *Pediococcus acidilactici* KABP021, summing  $2 \times 10^9$  colony forming units (CFU), or placebo for 30 days. Probiotic supplementation was well tolerated and reduced nasopharyngeal viral load and pulmonary infiltrates compared to the placebo group. Furthermore, probiotic supplementation significantly increased specific IgM and IgG against SARS-CoV-2 compared to placebo, which suggests that probiotics act on the immune system of the individuals (Gutiérrez-Castrellón et al. 2022).

A Russian randomized clinical trial with 100 adult patients with pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus, divided into an intervention group (using adsorbed probiotics *B. bifidum*  $5 \times 10^8$  CFU, *B. bifidum*  $5 \times 10^7$  CFU and *L. plantarum* 8P-A3  $5 \times 10^7$  CFU), and control group (no use of probiotics), observed a significant improvement in cough among patients in the intervention group compared to those in the control group. Authors also showed a significant improvement in all respiratory symptoms evaluated, such as wheezing and breathing difficulties, among patients using probiotics (Meskina et al. 2021).

Ceccarelli et al. (2021) analyzed the blood oxygenation parameters of 69 critically ill patients with COVID-19 who required non-invasive oxygen therapy and had 50% pulmonary involvement. Twenty-nine patients received standard therapy (low molecular weight heparin, azithromycin, and remdesivir) while forty patients received standard therapy and SLAB51 probiotics (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantil*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. brevis*). Patients who received only standard therapy required significantly greater amounts of oxygen within 24 hours. In addition, they had lower blood levels of pO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>Hb and SaO<sub>2</sub> than the group supplemented with probiotics.

An Italian group conducted a study with 70 hospitalized patients with COVID-19, randomized into standard therapy (hydroxychloroquine, azithromycin, tocilizumab, and eventually oxygen) and standard therapy in combination with oral probiotics (*Streptococcus thermophilus* DSM 32345, *L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961, *B. lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247). This study pointed out to a tendency of improvement in dyspnea among individuals who used probiotics, more evident in the second day of treatment. After 7 days of treatment, a significant 8-fold reduction in the risk of progression to respiratory failure, requiring resuscitation support, was observed among patients using probiotics compared to those using standard therapy alone (d'Ettorre et al. 2020).

Similar results were observed in the study by Chong et al. (2019), in which the use of *L. plantarum* caused a reduction in the duration of nasal, pharyngeal and general flu symptoms. In addition, it was also observed a decrease in the incidence of acute respiratory infections and the induction of immunomodulatory and anti-inflammatory effects in young adults compared to placebo in a 12-week intervention period. Another

study, performed by Altadill, Espadaler-Mazo, and Liong (2021), supports that *L. plantarum* supplementation for 12 weeks is effective in reducing the number of days of acute respiratory infection and duration of fever, in addition to reducing the use of medication.

Studies included in this systematic review also point out to the role of probiotic supplementation in reducing fever in COVID-19 patients, with significant reduction in fever duration among patients exposed to probiotics compared to those not exposed (Gutiérrez-Castrellón et al. 2022; Zhang et al. 2021).

According to the meta-analysis, there is an 83% lower risk (95% CI 0.05-0.65) of headaches among individuals with COVID-19 treated with probiotics. In their study, Gutiérrez-Castrellón et al. (Gutiérrez-Castrellón et al. 2022) reported that patients treated with probiotics reported significantly fewer headache days. The same was observed in the study by Meskina et al. (2021), in which the mean duration of headaches in the intervention group was 4.1 days compared to 6.1 days in the control group ( $p = 0.011$ ).

Regarding diarrhea, patients with COVID-19 using probiotic therapy have a 67% reduction (95% CI 0.12-0.96) in the risk of this outcome. Gutiérrez-Castrellón et al. (2022) observed a decrease in the duration of digestive symptoms in the group using probiotics compared to the placebo one. However, no significant compositional changes were detected in the fecal microbiota between the probiotic and placebo groups.

Meskina et al. (2021) also found a shorter mean duration of diarrhea in the group of patients who used probiotics compared to the control group: 1.8 days versus 3.5 ( $p < 0.001$ ). Similarly, d'Ettoire et al. (2020) showed that 42.9% of patients using probiotics did not experience diarrhea within 24 hours of using the therapy, and 92.9% of patients no longer had the symptom within 3 days. However, more than half of patients not treated with probiotics still had diarrhea within 7 days.

In a cohort study, the incidence of diarrhea among 156 patients with COVID-19 was 15.38% (8.16% among patients with mild to moderate illness and 27.59% among those with severe to critical illness). Among patients with more severe disease, treatment with probiotics reduced the duration of diarrhea (Wang et al. 2021). Likewise, Ke and Zhang (2020) observed a shorter duration of diarrhea in the group treated with probiotics than in the control group. In addition, the author points out that probiotics had an effect on relieving bloating, nausea, vomiting, and other gastrointestinal symptoms in patients.

A recent systematic review carried out through studies in both animals and humans analyzed the clinical and laboratory results from the gastrointestinal tract modulation. It presents *Lactobacillus* as the most used strain, followed by *Bifidobacterium* and *Lactococcus*, confirming the ingestion of these microorganisms decreases the risk of infection by rhinovirus, reduces the viral load, and promotes an improvement/relief of the severity of the symptoms (Shi et al. 2021). Thus, this finding corroborates the hypothesis that probiotics have a promising effect in reducing the symptoms presented by symptomatic individuals infected with SARS-CoV-2.

Furthermore, current studies demonstrate the administration of lactobacilli, such as *L. acidophilus*, *L. casei*, and *L. plantarum*, reduces the side effects induced by antibiotics and infectious agents, including intestinal dysbiosis, diarrhea, and immune dysregulation (Collinson et al. 2020; McFarland, Evans, and Goldstein 2018; Zhao et al. 2021). As antibiotic therapy can often be administered to individuals with COVID-19, probiotics can also be used as an adjunct in the treatment of these patients in order to reduce these side effects.

Improvements in other clinical symptoms also seem to be associated with the use of probiotics in patients with COVID-19, such as decrease in time to clinical improvement (Bozkurt and Bilen 2021; Li et al. 2021; Zhang et al. 2021), length of hospital stay (Zhang

et al. 2021), radiological improvement (Bozkurt and Bilen 2021), decrease in viral load (Li et al. 2021; Zhang et al. 2021), and decrease in mortality (Bozkurt and Bilen 2021).

In addition to the previously highlighted symptoms, probiotic supplementation appears to have an immunomodulatory role in COVID-19. According to Wang et al. (2021), COVID-19 patients treated with probiotics showed a significantly reduced time to a negative result in nucleic acid test, and the inflammation indices, including PCT and CRP, were significantly reduced compared to the control group.

Bozkurt and Bilen (2021) found significant differences in the reduction of interleukin-6 levels in those who received oral probiotic therapy (median probiotic group = 6.2; median control group = 33.6;  $p < 0.001$ ). As for the species of probiotic microorganism, Kageyama et al. (Kageyama et al. 2022) demonstrated that *L. plantarum* significantly increases the innate cytokine index (mean change of 17-fold;  $p = 0.0138$ ) and decreases the plasma level of IL-6 ( $p = 0.0128$ ), compared to baseline in individuals with COVID-19. Furthermore, ingestion of *L. plantarum* significantly increases natural killer cell activity. According to Li et al. (2021), the use of probiotics by patients with COVID-19 can contribute to the modulation of immunity and decrease the incidence of secondary infections.

The biological mechanisms associated with these findings, however, are not completely clear in the literature. However, isolated or combined probiotic strains (*Bacillus coagulans*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* and *Streptococcus salivarius*) present efficacy in the prevention and treatment of infectious diseases of viral origin by increasing the level of antibodies (IgA, IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$ ), and modulating the anti-inflammatory and antiviral activity (Mirashrafi et al. 2021).



Until now, this is the first systematic review with a meta-analysis on the impact of the use of probiotic microorganisms on the symptoms of patients with COVID-19. Based on this analysis, probiotic therapy appears to be promising in the treatment of COVID-19, demonstrating that supplementation positively contributes to the reduction and remission of symptoms, decreased hospitalization time, and improvement of biochemical levels, such as blood oxygenation, cytokines and interleukins levels, in addition to a lower death rate when compared to the group with no use of probiotics. However, there is a lack of studies on the evaluation of the intestinal microbiota.

In our analyses, probiotic supplementation involved, for the most part, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species. The microorganisms of these species are predominant in the gastrointestinal microbiota, being the most used probiotic gram-positive bacteria in clinical practice and included in functional foods and dietary supplements. These probiotic strains promote an increase in the epithelial barrier, adhesion to the intestinal mucosa, and concomitant inhibition of pathogen adhesion, competitive exclusion of pathogenic microorganisms, production of antimicrobial substances, and modulation of the immune system (Bermudez-Brito et al. 2012).

However, the studies included in this systematic review also used other probiotic strains, such as *Bacillus subtilis*, *Bacterium bifidum*, *Pediococcus acidilactici*, *Saccharomyces boulardii* and *Streptococcus tremophilus* (Ceccarelli et al. 2021; d'Ettorre et al. 2020; Gutiérrez-Castrellón et al. 2022; Ke and Zhang 2020; Li et al. 2021; Wang et al. 2021; Zhang et al. 2021), alone or in combination. Although these microorganisms are commonly used in clinical practice in the management of several diseases, they are not fully studied in respiratory diseases. Therefore, these microorganisms have not been fully investigated in this study.

Although research on the safety and effectiveness of using probiotics in respiratory infections indicates improvement in clinical symptoms, there is still not enough evidence of their role in immune and anti-inflammatory modulation in SARS-CoV-2 through intestinal modulation. Despite this, the use of probiotics seems to improve the general clinical picture and immunomodulation of patients with COVID-19.

This systematic review with meta-analysis has strengths and limitations. It refers to a broad assessment of evidence, integrating all published studies available on the use of probiotic microorganisms in COVID-19 in the alteration of immunological/inflammatory markers and patients' symptomatology. Strengths also include the use of tools to assess risk of bias.

An important limitation of this study is the possibility of type I errors and findings by chance due to the low number of studies included. Although meta-analyses even with few studies present valid results, they have limitations that may affect their findings (Herbison, Hay-Smith, and Gillespie 2011).

In addition, the clinical features of patients were not homogeneous between studies, and strains of probiotic microorganisms differed considerably among the studies. Therefore, there is no conclusive evidence to explain whether the reduction in these adverse effects was directly related to therapy with probiotic microorganisms alone or in combination, due to the high heterogeneity of strains used in these studies.

Another point that should be highlighted is the variety of treatment regimens, including dosage and frequency of use of different probiotics. In addition, some studies have indicated a delay between disease onset and treatment, which may affect the outcome of patients with severe COVID-19.

Although other outcomes such as fever, anorexia, myalgia, odynophagia, dyspnea, weakness, hyposmia/dysgeusia, shortness of breath, SpO<sub>2</sub><95, oxygen

dependence, and death were included in the general meta-analysis, it was not possible to perform an individual analysis due to the low number of studies evaluating these outcomes.

Finally, risk of bias analysis revealed a high risk of bias related to randomization, missing outcome data, and outcome selection in clinical trials, which possibly tend to favor probiotic-administered groups over the control groups. Regarding cohort studies, a high risk of bias was found, mainly related to missing data, beyond bias in the selection of the reported result that possibly tend to favor groups treated with probiotics.

The findings of this systematic review with meta-analysis suggest that the administration of probiotic microorganisms in individuals diagnosed with COVID-19 favors the improvement of clinical outcomes and reduction of the worsening of the disease, in addition to indicate an immunomodulatory potential. However, there is no conclusive evidence to explain whether the reduction of these symptoms is directly related to therapy with probiotic microorganisms alone or in combination, due to the high heterogeneity of the strains used. Thus, considering the low number of studies on the topic, it is recommended to conduct more randomized studies and well-designed cohorts that address questions about the strains used, dose, and duration of probiotic therapy to clarify our findings.

### **Thanks**

The Principal Investigator was funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) (CAPES process nº 88887.627312/2021-00).

### **Conflicts of interest**

All authors declare no conflict of interest regarding the described research, publication of results and financial issues.

### **Funding**

The Principal Investigator (SNAV) was funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) (CAPES process n° 88887.627312/2021-00). Funders had no role in study design, study selection and data extraction, data analysis, publication decision, or manuscript preparation.

## Referências

ADER, Florence et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 209–221, 2022. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0).

AHRÉN, Irimi Lazou; HILLMAN, Magnus; NORDSTRÖM, Elisabet Arvidsson; LARSSON, Niklas; NISKANEN, Titti Martinsson. Fewer Community-Acquired Colds with Daily Consumption of Lactiplantibacillus plantarum HEAL9 and Lacticaseibacillus paracasei 8700:2. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 151, n. 1, p. 214–222, 2021. DOI: 10.1093/jn/nxaa353.

ALTADILL, Tatiana; ESPADALER-MAZO, Jordi; LIONG, Min Tze. Effects of a lactobacilli probiotic on reducing duration of urti and fever, and use of urti-associated medicine: A re-analysis of a randomized, placebo-controlled study. **Microorganisms**, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 1–10, 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9030528.

ANAYA-LOYOLA, Miriam A. et al. Bacillus coagulans GBI-30, 6068 decreases upper respiratory and gastrointestinal tract symptoms in healthy Mexican scholar-aged children by modulating immune-related proteins. **Food Research International**, [S. l.], 2019. DOI: 10.1016/j.foodres.2019.108567.

ANWAR, Firoz; ALTAYB, Hisham N.; AL-ABBASI, Fahad A.; AL-MALKI, Abdulrahman L.; KAMAL, Mohammad Amjad; KUMAR, Vikas. Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. **Journal of biomolecular structure & dynamics**, [S. l.], v. 39, n. 11, p. 4175–4184, 2021. DOI: 10.1080/07391102.2020.1775123.

BALDUZZI, Sara; RÜCKER, Gerta; SCHWARZER, Guido. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. **Evidence Based Mental Health**, [S. l.], v. 22, n. 4,

p. 153 LP – 160, 2019. DOI: 10.1136/ebmental-2019-300117. Disponível em: <http://ebmh.bmj.com/content/22/4/153.abstract>.

BEIGEL, John H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2007764.

BERGGREN, Anna; LAZOU AHRÉN, Irini; LARSSON, Niklas; ÖNNING, Gunilla. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. **European Journal of Nutrition**, [S. l.], 2011. DOI: 10.1007/s00394-010-0127-6.

BERMUDEZ-BRITO, Miriam; PLAZA-DÍAZ, Julio; MUÑOZ-QUEZADA, Sergio; GÓMEZ-LLORENTE, Carolina; GIL, Angel. Probiotic mechanisms of action. **Annals of Nutrition and Metabolism**, [S. l.], v. 61, n. 2, p. 160–174, 2012. DOI: 10.1159/000342079.

BORKENHAGEN, Laura K.; FIELDHOUSE, Jane K.; SETO, Donald; GRAY, Gregory C. Are adenoviruses zoonotic? A systematic review of the evidence. **Emerging Microbes and Infections**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 1679–1687, 2019. DOI: 10.1080/22221751.2019.1690953.

BOZKURT, Hüseyin S.; BILEN, Ömer. Oral booster probiotic bifidobacteria in SARS-COV-2 patients. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, [S. l.], v. 35, 2021. DOI: 10.1177/20587384211059677.

BRASIL. **Novo Brasil**. , 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.

CAO, Bin et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 19, p. 1787–1799, 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2001282.

CARAMASCHI, Stefania; KAPP, Meghan E.; MILLER, Sara E.; EISENBERG, Rosana; JOHNSON, Joyce; EPPERLY, Garretson; MAIORANA, Antonino; SILVESTRI, Guido; GIANNICO, Giovanna A. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. **Modern Pathology**, [S. l.], v. 34, n. 9, p. 1614–1633, 2021. DOI: 10.1038/s41379-021-00814-w. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1038/s41379-021-00814-w>.

CECCARELLI, Giancarlo et al. Oxygen sparing effect of bacteriotherapy in covid-19. **Nutrients**, [S. l.], v. 13, n. 8, 2021. DOI: 10.3390/nu13082898.

CEVIK, Muge; TATE, Matthew; LLOYD, Ollie; MARAOLO, Alberto Enrico; SCHAFERS, Jenna; HO, Antonia. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Microbe**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. e13–e22, 2021. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5.

CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. **Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis**. **Journal of Medical Virology**, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25681.

CHENCHULA, Santenna; KARUNAKARAN, Padmavathi; SHARMA, Sushil; CHAVAN, Madhavrao. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. **Journal of Medical Virology**, [S. l.], v. 94, n. 7, p. 2969–2976, 2022. DOI: 10.1002/jmv.27697.

CHENG, Qinglin; CHEN, Junfang; JIA, Qingjun; FANG, Zijian; ZHAO, Gang. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Aging**, [S. l.], v. 13, n. 18, p. 21866–21902, 2021. DOI: 10.18632/aging.203522.

CHONG, Hui Xian et al. Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Dairy Science**, [S. l.], 2019. a. DOI: 10.3168/jds.2018-16103.

CHONG, Hui Xian et al. Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Dairy Science**, [S. l.], v. 102, n. 6, p. 4783–4797, 2019. b. DOI: 10.3168/jds.2018-16103. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2018-16103>.

CHU, Derek K.; AKL, Elie A.; DUDA, Stephanie; SOLO, Karla; YAACOUB, Sally;

SCHÜNEMANN, Holger J. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 395, n. 10242, p. 1973–1987, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.

CLINICALTRIALS. **Search of: probiotics | COVID-19 - List Results - ClinicalTrials.gov**, 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=probiotics&cntry=&state=&city=&dist=>.

COLLINSON, Shelui; DEANS, Andrew; PADUA-ZAMORA, April; GREGORIO, Germana V.; LI, Chao; DANS, Leonila F.; ALLEN, Stephen J. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2020, n. 12, 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub4.

CORMAN, Victor M.; MUTH, Doreen; NIEMEYER, Daniela; DROSTEN, Christian. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. **Advances in virus research**, [S. l.], v. 100, p. 163–188, 2018. DOI: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001.

CUI, Xiaojian et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Medical Virology**, [S. l.], v. 93, n. 2, p. 1057–1069, 2021. DOI: 10.1002/jmv.26398.

D’ETTORRE, Gabriella et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 7, n. July, p. 1–7, 2020. DOI: 10.3389/fmed.2020.00389.

DARBANDI, Atieh; ASADI, Arezoo; GHANAVATI, Roya; AFIFIRAD, Roghayeh; DARB EMAMIE, Amir; KAKANJ, Maryam; TALEBI, Malihe. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [S. l.], v. 105, p. 91–104, 2021. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.011.

DE AMORIM CORRÊA, Ricardo; DE SÃO JOSÉ, Bruno Piassi; MALTA, Deborah Carvalho; DE AZEREDO PASSOS, Valéria Maria; FRANÇA, Elisabeth Barboza;

TEIXEIRA, Renato Azeredo; CAMARGOS, Paulo Augusto Moreira. Carga de doença por infecções do trato respiratório inferior no Brasil, 1990 a 2015: Estimativas do estudo Global Burden of Disease 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 20, p. 171–181, 2017. DOI: 10.1590/1980-5497201700050014.

DE JESUS, Jaqueline Goes et al. Importation and early local transmission of covid-19 in brazil, 2020. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, [S. l.], v. 62, n. April, p. 1–5, 2020. DOI: 10.1590/S1678-9946202062030.

DENG, J.; ZHOU, F.; ALI, S.; HEYBATI, K.; HOU, W.; HUANG, E.; WONG, C. Y. Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Qjm**, [S. l.], v. 114, n. 10, p. 721–732, 2021. DOI: 10.1093/qjmed/hcab247.

DONALDSON, Gregory P.; LEE, S. Melanie; MAZMANIAN, Sarkis K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. **Nature reviews. Microbiology**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 20–32, 2016. DOI: 10.1038/nrmicro3552.

ECCLES, Martin P. et al. Applying psychological theories to evidence-based clinical practice: identifying factors predictive of managing upper respiratory tract infections without antibiotics. **Implementation science: IS**, [S. l.], v. 2, p. 26, 2007. DOI: 10.1186/1748-5908-2-26.

ESSA, Sahar; OWAYED, Abdullah; ALTAWALAH, Haya; KHADADAH, Mousa; BEHBEHANI, Nasser; AL-NAKIB, Widad. Mixed viral infections circulating in hospitalized patients with respiratory tract infections in Kuwait. **Advances in Virology**, [S. l.], v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/714062.

FAN, Ruyan; WEN, Bo; LIU, Wenpei; ZHANG, Jian; LIU, Chan; FAN, Chuping; QU, Xiaowang. Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection. **Cytokine**, [S. l.], v. 103, p. 57–62, 2018. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.12.028.

FARSI, Yeganeh; TAHVILDARI, Azin; ARBABI, Mahta; VAZIFE, Fateme; SECHI, Leonardo A.; SHAHIDI BONJAR, Amir Hashem; JAMSHIDI, Parnian; NASIRI, Mohammad Javad; MIRSAEIDI, Mehdi. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Roles of Gut Microbiota in COVID-19: A Comprehensive Systematic Review. **Frontiers in**



**cellular and infection microbiology**, [S. l.], v. 12, p. 804644, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.804644.

FILHO, Edivá Basilio da Silva; SILVA, Aline Laiane; SANTOS, Alcione Oliveira; DALL'ACQUA, Deusilene Souza Vieira; SOUZA, Luan Felipe Botelho. Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática. **Revista Fimca**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 7–16, 2017. DOI: 10.37157/fimca.v4i1.5.

FONOLLÁ, Juristo et al. Effects of *Lactobacillus coryniformis* K8 CECT5711 on the immune response to influenza vaccination and the assessment of common respiratory symptoms in elderly subjects: a randomized controlled trial. **European Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 58, n. 1, p. 83–90, 2019. DOI: 10.1007/s00394-017-1573-1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-017-1573-1>.

GREENBERG, Stephen B. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 555–571, 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1584797.

GRIFFITHS, Cameron; DREWS, Steven J.; MARCHANT, David J. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. **Clinical microbiology reviews**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 277–319, 2017. DOI: 10.1128/CMR.00010-16.

GU, Silan et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], v. 71, n. 10, p. 2669–2678, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa709.

GUTIÉRREZ-CASTRELLÓN, Pedro; GANDARA-MARTÍ, Tania; ABREU Y ABREU, Ana T.; NIETO-RUFINO, Cesar D.; LÓPEZ-ORDUÑA, Eduardo; JIMÉNEZ-ESCOBAR, Irma; JIMÉNEZ-GUTIÉRREZ, Carlos; LÓPEZ-VELAZQUEZ, Gabriel; ESPADALER-MAZO, Jordi. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. **Gut Microbes**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 1–16, 2022. DOI: 10.1080/19490976.2021.2018899. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018899>.

HAYNES, Amber K.; FOWLKES, Ashley L.; SCHNEIDER, Eileen; MUTUC, Jeffry D.;

ARMSTRONG, Gregory L.; GERBER, Susan I. Human Metapneumovirus Circulation in the United States, 2008 to 2014. **Pediatrics**, United States, v. 137, n. 5, 2016. DOI: 10.1542/peds.2015-2927.

HE, Li Hong; REN, Long Fei; LI, Jun Feng; WU, Yong Na; LI, Xun; ZHANG, Lei. Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 11, n. June, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01388.

HIGGINS, JPT; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, Miranda; LI, Tianjing; PAGE, Matthew J.; WELCH, Vivian A. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. **Cochrane**, [S. l.], 2020.

HIGGINS, Julian P. T.; THOMPSON, Simon G.; DEEKS, Jonathan J.; ALTMAN, Douglas G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, [S. l.], v. 327, n. 7414, p. 557 LP – 560, 2003. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/327/7414/557.abstract>.

HU, Jielun; ZHANG, Lin; LIN, Winnie; TANG, Whitney; CHAN, Francis K. L. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. [S. l.], v. 108, n. January, p. 187–196, 2021.

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

JORDAN, Rachel E.; ADAB, Peymane; CHENG, K. K. **Covid-19: risk factors for severe disease and death**. **BMJ (Clinical research ed.)**England, 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1198.

KAGEYAMA, Yasunari; NISHIZAKI, Yasuhiro; AIDA, Koichi; YAYAMA, Katsuyuki; EBISUI, Tomoka; AKIYAMA, Tetsu; NAKAMURA, Tsutomu. Lactobacillus plantarum induces innate cytokine responses that potentially provide a protective benefit against COVID-19: A single-arm, double-blind, prospective trial combined with an in vitro cytokine response assay. **Experimental and therapeutic medicine**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 20, 2022. DOI: 10.3892/etm.2021.10942.

KAMEL, Ahmed M.; MONEM, Mona S. A.; SHARAF, Nour A.; MAGDY, Nada; FARID, Samar F. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic

review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Reviews in Medical Virology**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 1–15, 2022. DOI: 10.1002/rmv.2258.

KANAUCHI, Osamu; ANDOH, Akira; ABUBAKAR, Sazaly; YAMAMOTO, Naoki. Probiotics and Paraprobiotics in Viral Infection: Clinical Application and Effects on the Innate and Acquired Immune Systems. **Current pharmaceutical design**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 710–717, 2018. DOI: 10.2174/1381612824666180116163411.

KASH, John C.; TAUBENBERGER, Jeffery K. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. **The American journal of pathology**, [S. l.], v. 185, n. 6, p. 1528–1536, 2015. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.

KE, E.; ZHANG, Hai. Clinical effects of probiotics in ordinary-type COVID-19 patients with diarrhea. **Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**, [S. l.], v. 28, n. 17, p. 834–838, 2020.

KENMOE, Sebastien; KENGNE-NDE, Cyprien; EBOGO-BELOBO, Jean Thierry; MBAGA, Donatien Serge; MODIYINJI, Abdou Fatawou; NJOUOM, Richard. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the preCOVID-19 pandemic era. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 15, n. 11 November, p. 1–16, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0242302.

KHANDKER, Shahad Saif et al. A Systematic Review on COVID-19 Vaccine Strategies, Their Effectiveness, and Issues. **Vaccines**, [S. l.], v. 9, n. 12, 2021. DOI: 10.3390/vaccines9121387.

KUMAR, Manoj; AL KHODOR, Souhaila. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. **Journal of Translational Medicine**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–9, 2020. DOI: 10.1186/s12967-020-02520-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>.

KWOJI, Iliya D.; AIYEGORO, Olayinka A.; OKPEKU, Moses; ADELEKE, Matthew A. Multi-Strain Probiotics: Synergy among Isolates Enhances Biological Activities. **Biology**, [S. l.], v. 10, n. 4, 2021. DOI: 10.3390/biology10040322. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/4/322>.

LEHTORANTA, Liisa; LATVALA, Sinikka; LEHTINEN, Markus J. Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Narrative

Review. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 10, 2020. DOI: 10.3390/nu12103163.

LI, Geng et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, [S. l.], v. 92, n. 4, p. 424–432, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25685.

LI, Qiang; CHENG, Fang; XU, Qiling; SU, Yuyong; CAI, Xuefeng; ZENG, Fang; ZHANG, Yu. The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients. **International Immunopharmacology**, [S. l.], v. 95, n. June, p. 107531, 2021.

LOU, Fuxing; LI, Maochen; PANG, Zehan; JIANG, Lin; GUAN, Lin; TIAN, Lili; HU, Jiaming; FAN, Junfen; FAN, Huahao. Understanding the Secret of SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest and Immune Escape. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 12, n. November, p. 1–19, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744242.

LU, Jinghua; SUN, Peter D. High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. **The Journal of biological chemistry**, [S. l.], v. 295, n. 52, p. 18579–18588, 2020. DOI: 10.1074/jbc.RA120.015303.

LU, Roujian et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

MARKOWIAK, Paulina; ŚLIŹEWSKA, Katarzyna. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, [S. l.], v. 9, n. 9, 2017. DOI: 10.3390/nu9091021.

MARTÍN, Rebeca; LANGELLA, Philippe. Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 10, n. MAY, 2019. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01047.

MCFARLAND, Lynne V.; EVANS, Charlesnika T.; GOLDSTEIN, Ellie J. C. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 5, n. MAY, 2018. DOI: 10.3389/fmed.2018.00124.

MESKINA, Elena R.; TSELIPANOVA, Elena E.; KHADISOVA, Marima K.; GALKINA, Lidiya A.; STASHKO, Tatyana V. Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period. **Terapevticheskii Arkhiv**, [S. l.], v. 93, n. 4, p. 456–464, 2021. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200835.

MIRASHRAFI, S.; MORAVEJOLAHKAMI, A. R.; ZEHI, Z. B.; KERMANI, M. A. H.; BAHREINI-ESFAHANI, N.; HARATIAN, M.; DASHTI, M. G.; POURHOSSEIN, M. The efficacy of probiotics on virus titres and antibody production in virus diseases: A systematic review on recent evidence for COVID-19 treatment. **Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 46, n. October, p. 1–8, 2021.

NGUYEN, Quang Vo; CHONG, Li Chuin; HOR, Yan-Yan; LEW, Lee-Ching; RATHER, Irfan A.; CHOI, Sy-Bing. Role of Probiotics in the Management of COVID-19: A Computational Perspective. **Nutrients**, [S. l.], v. 14, n. 2, 2022. DOI: 10.3390/nu14020274. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/2/274>.

OLAIMAT, Amin N. et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. **npj Science of Food**, [S. l.], v. 4, n. 1, 2020. DOI: 10.1038/s41538-020-00078-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41538-020-00078-9>.

OPPONG, Raymond; COAST, Joanna; HOOD, Kerry; NUTTALL, Jacqui; SMITH, Richard D.; BUTLER, Christopher C. Resource use and costs of treating acute cough/lower respiratory tract infections in 13 European countries: results and challenges. **The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care**, Germany, v. 12, n. 4, p. 319–329, 2011. DOI: 10.1007/s10198-010-0239-1.

OUZZANI, Mourad; HAMMADY, Hossam; FEDOROWICZ, Zbys; ELMAGARMID, Ahmed. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAGE, Matthew J. et al. **The prisma 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews**. **Medicina Fluminensis**, 2021. DOI:

10.21860/medflum2021\_264903.

PANDEY, Kavita R.; NAIK, Suresh R.; VAKIL, Babu V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. **Journal of Food Science and Technology**, [S. l.], v. 52, n. 12, p. 7577–7587, 2015. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.

PARASHER, Anant. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate medical journal**, England, v. 97, n. 1147, p. 312–320, 2021. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.

PASCOAL, Lívia Bitencourt et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids do not interfere with SARS-CoV-2 infection of human colonic samples. **Gut microbes**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1080/19490976.2021.1874740.

PHAN, Lan T.; NGUYEN, Thuong V.; LUONG, Quang C.; NGUYEN, Thinh V.; NGUYEN, Hieu T.; LE, Hung Q.; NGUYEN, Thuc T.; CAO, Thang M.; PHAM, Quang D. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1056/nejmc2001272.

POON, Theresa; JUANA, Justine; NOORI, Daniel; JEANSEN, Stephanie; PIERUCCI-LAGHA, Amira; MUSA-VELOSO, Kathy. Effects of a Fermented Dairy Drink Containing *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 (*Lactobacillus casei* CNCM I-1518) and the Standard Yogurt Cultures on the Incidence, Duration, and Severity of Common Infectious Diseases: A Systematic Review. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 11, 2020. DOI: 10.3390/nu12113443.

PU, Fangfang; GUO, Yue; LI, Ming; ZHU, Hong; WANG, Shijie; SHEN, Xi; HE, Miao; HUANG, Chengyu; HE, Fang. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: A randomized controlled open-label trial. **Clinical Interventions in Aging**, [S. l.], v. 12, p. 1223–1231, 2017. DOI: 10.2147/CIA.S141518.

QIAN, Qun et al. Direct Evidence of Active SARS-CoV-2 Replication in the Intestine. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], v. 73, n. 3, p. 361–366, 2021. DOI: 10.1093/cid/ciaa925.

RASHIDI, Kamil; DARAND, Mina; GAROUSI, Nazila; DEHGHANI, Azadeh;

ALIZADEH, Shahab. Effect of infant formula supplemented with prebiotics and probiotics on incidence of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Complementary Therapies in Medicine**, [S. l.], v. 63, p. 1–12, 2021. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102795.

RICHMAN, Douglas D.; WHITLEY, Richard J.; HAYDEN, Frederick J.; WILLIAMS, John V.; PIEDRA, Pedro A.; ENGLUND, Janet A. Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Parainfluenza Viruses. *In: Clinical Virology*. [s.l.: s.n.]. DOI: 10.1128/9781555819439.ch37.

RIJKERS, Ger T. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: Current status and recommendations for future research. **Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 140, n. 3, p. 671–676, 2010. DOI: 10.3945/jn.109.113779.

RINNINELLA, Emanuele; RAOUL, Pauline; CINTONI, Marco; FRANCESCHI, Francesco; MIGGIANO, Giacinto Abele Donato; GASBARRINI, Antonio; MELE, Maria Cristina. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, [S. l.], v. 7, n. 1, 2019. DOI: 10.3390/microorganisms7010014.

RODRIGUEZ, Pamela Elizabeth; FRUTOS, María Celia; ADAMO, María Pilar; CUFFINI, Cecilia; CÁMARA, Jorge Augusto; PAGLINI, María Gabriela; MORENO, Laura; CÁMARA, Alicia. Human Metapneumovirus: Epidemiology and genotype diversity in children and adult patients with respiratory infection in Córdoba, Argentina. **PloS one**, [S. l.], v. 15, n. 12, p. e0244093, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0244093.

RUOPP, Marcus; CHISWELL, Karen; THADEN, Joshua T.; MERCHANT, Kunal; TSALIK, Ephraim L. Respiratory Tract Infection Clinical Trials from 2007 to 2012. A Systematic Review of ClinicalTrials.gov. **Annals of the American Thoracic Society**, United States, v. 12, n. 12, p. 1852–1863, 2015. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201505-291OC.

SANTAGATI, M.; SCILLATO, M.; MUSCARIDOLA, N.; METOLDO, V.; LA MANTIA, I.; STEFANI, S. Colonization, safety, and tolerability study of the *Streptococcus salivarius* 24SMBc nasal spray for its application in upper respiratory tract infections. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [S.

*l.*], 2015. DOI: 10.1007/s10096-015-2454-2.

SCHIRMER, Melanie et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. **Cell**, *[S. l.]*, v. 167, n. 4, p. 1125- 1136.e8, 2016. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020.

SHAO, Wenhan; LI, Xinxin; GORAYA, Mohsan Ullah; WANG, Song; CHEN, Ji Long. Evolution of influenza a virus by mutation and re-assortment. **International Journal of Molecular Sciences**, *[S. l.]*, v. 18, n. 8, 2017. DOI: 10.3390/ijms18081650.

SHI, Hai Yun et al. Modulation of gut microbiota protects against viral respiratory tract infections: a systematic review of animal and clinical studies. **European Journal of Nutrition**, *[S. l.]*, v. 60, n. 8, p. 4151–4174, 2021. DOI: 10.1007/s00394-021-02519-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02519-x>.

SILVA, Eliane Vale Da. Otimização da Seleção de Cepas Potencialmente Probióticas para Terapia Personalizada. **Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista.**, *[S. l.]*, 2021.

SOHRABI, Catrin; ALSAFI, Zaid; O’NEILL, Niamh; KHAN, Mehdi; KERWAN, Ahmed; AL-JABIR, Ahmed; IOSIFIDIS, Christos; AGHA, Riaz. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International journal of surgery (London, England)**, *[S. l.]*, v. 76, p. 71–76, 2020. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.02.034.

SOUZA, Patricia Gomes De; CARDOSO, Andrey Moreira; SANT’ANNA, Clemax Couto; MARCH, Maria de Fátima Bazhuni Pombo. ACUTE LOWER RESPIRATORY INFECTION IN GUARANI INDIGENOUS CHILDREN, BRAZIL. **Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**, *[S. l.]*, v. 36, n. 2, p. 123–131, 2018. DOI: 10.1590/1984-0462/;2018;36;2;00017.

SPENCER, Julie A.; SHUTT, Deborah P.; MOSER, S. Kane; CLEGG, Hannah; WEARING, Helen J.; MUKUNDAN, Harshini; MANORE, Carrie A. Distinguishing viruses responsible for influenza-like illness. **Journal of Theoretical Biology**, *[S. l.]*, v. 545, p. 111145, 2022. DOI: 10.1016/j.jtbi.2022.111145. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2022.111145>.



STERNE, Jonathan A. C. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, [S. l.], v. 366, p. 1–8, 2019. DOI: 10.1136/bmj.l4898.

STERNE, Jonathan Ac et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ (Online)**, [S. l.], v. 355, p. 4–10, 2016. DOI: 10.1136/bmj.i4919.

TALIC, Stella et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: Systematic review and meta-analysis. **The BMJ**, [S. l.], v. 375, p. 1–15, 2021. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302.

TANG, Lingling et al. Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity. **Engineering (Beijing, China)**, [S. l.], v. 6, n. 10, p. 1178–1184, 2020. DOI: 10.1016/j.eng.2020.05.013.

THAPA, Komal; VERMA, Nitin; SINGH, Thakur Gurjeet; KAUR GREWAL, Amarjot; KANOJIA, Neha; RANI, Lata. COVID-19-Associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Mechanistic insights on therapeutic intervention and emerging trends. **International immunopharmacology**, [S. l.], v. 101, n. Pt A, p. 108328, 2021. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108328.

TRUCCHI, Cecilia et al. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults  $\geq 50$  years-old. **BMC health services research**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 585, 2019. DOI: 10.1186/s12913-019-4412-7.

UMAKANTHAN, Srikanth; SAHU, Pradeep; RANADE, Anu V; BUKELO, Maryann M.; RAO, Joseph Sushil; ABRAHAO-MACHADO, Lucas Faria; DAHAL, Samarika; KUMAR, Hari; KV, Dhananjaya. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate medical journal**, England, v. 96, n. 1142, p. 753–758, 2020. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.

VANCAMELBEKE, Maaïke; VERMEIRE, Séverine. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, [S. l.], v. 11, n. 9, p. 821–834, 2017. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143.

WALTER, James M.; WUNDERINK, Richard G. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms. **Infectious Disease Clinics of North America**,

[*S. l.*], v. 31, n. 3, p. 455–474, 2017. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.004.

WANG, Biao; HYLWKA, Tammy; SMIEJA, Marek; SURRETTE, Michael; BOWDISH, Dawn M. E.; LOEB, Mark. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, [*S. l.*], v. 66, n. 7, p. 1346–1352, 2018. DOI: 10.1111/jgs.15396.

WANG, Huaqi; WANG, Yunfei; LU, Chunya; QIU, Lingxiao; SONG, Xiangjin; JIA, Hongxia; CUI, Dong; ZHANG, Guojun. The efficacy of probiotics in patients with severe COVID-19. **Annals of Palliative Medicine**, [*S. l.*], v. 10, n. 12, p. 12374–12380, 2021. a. DOI: 10.21037/apm-21-3373.

WANG, Qiang et al. Oropharyngeal Probiotic ENT-K12 Prevents Respiratory Tract Infections Among Frontline Medical Staff Fighting Against COVID-19: A Pilot Study. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [*S. l.*], v. 9, n. June, p. 1–9, 2021. b. DOI: 10.3389/fbioe.2021.646184.

WIERSINGA, W. Joost; RHODES, Andrew; CHENG, Allen C.; PEACOCK, Sharon J.; PRESCOTT, Hallie C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, United States, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus**. , 2022. a. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1). Access: August 1, 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 Vaccines Advice**. , 2022. b. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>. Access: August 1, 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tracking SARS-CoV-2 variants**. , 2022. c. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Access: August 1, 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)**. , 2022. d. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1). Access: August 1, 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data.** , 2022. e. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Access: August 1, 2022

WU, Di; WU, Tiantian; LIU, Qun; YANG, Zhicong. **The SARS-CoV-2 outbreak: What we know.** *International Journal of Infectious Diseases*, 2020. a. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.

WU, Yongjian et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2020. b. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.

WU, Yongjian et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *NPJ biofilms and microbiomes*, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 61, 2021. DOI: 10.1038/s41522-021-00232-5.

YOO, Ji Youn; GROER, Maureen; DUTRA, Samia Valeria Ozorio; SARKAR, Anujit; MCSKIMMING, Daniel Ian. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*, [S. l.], v. 8, n. 10, 2020. DOI: 10.3390/microorganisms8101587. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/10/1587>.

ZHANG, Hong; MIAO, Junli; SU, Miya; LIU, Bryan Y.; LIU, Zhenmin. Effect of fermented milk on upper respiratory tract infection in adults who lived in the haze area of Northern China: a randomized clinical trial. *Pharmaceutical Biology*, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 647–652, 2021. a. DOI: 10.1080/13880209.2021.1929344. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1929344>.

ZHANG, Hong; YEH, Chiajung; JIN, Zonglian; DING, Liwei; LIU, Bryan Y.; ZHANG, Li; DANNELLY, H. Kathleen. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synthetic and Systems Biotechnology*, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 113–120, 2018. DOI: 10.1016/j.synbio.2018.03.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.03.001>.

ZHANG, Lina. et al. Probiotics use is associated with improved clinical outcomes among hospitalized patients with COVID-19. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, [S. l.], v. 14, p. 1–9, 2021. b. DOI: 10.1177/17562848211035670.

---

ZHAO, Wei; PENG, Chuantao; SAKANDAR, Hafiz Arbab; KWOK, Lai Yu; ZHANG, Wenyi. Meta-Analysis: Randomized Trials of *Lactobacillus plantarum* on Immune Regulation Over the Last Decades. **Frontiers in Immunology**, [*S. l.*], v. 12, n. March, p. 1–8, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643420.

ZHENG, Jun. SARS-coV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. **International Journal of Biological Sciences**, [*S. l.*], v. 16, n. 10, p. 1678–1685, 2020. DOI: 10.7150/ijbs.45053.

ZUO, Tao et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. **Gut**, [*S. l.*], v. 70, n. 2, p. 276–284, 2021. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294.

## le 1. PICO criteria for inclusion and exclusion of studies

	<b>Inclusion criteria</b>	<b>Exclusion criteria</b>
<b>Population</b>	Individuals diagnosed with COVID-19 (No age restriction)	Studies including individuals without a diagnosis of COVID-19
<b>Intervention</b>	Probiotics, administered orally, without restriction of strains, doses, frequency and duration of administration.	Studies that compared or combined administration of probiotics with synbiotics, drugs, other interventions, or nutrients.
<b>Comparison</b>	Control or placebo group	N/A
<b>Outcome</b>	Primary outcomes: reduction in infection incidence, severity and gastrointestinal symptoms (diarrhea, constipation, nausea, vomiting). Secondary outcomes: changes in the immune response and impact on the intestinal and/or respiratory microbiota.	N/A

---

<b>Study design</b>	Clinical trials and observational studies (cohort, case-control or cross-sectional studies).	Animal studies; review studies and/or case reports; meta-analysis, studies in which orally therapy was not used; studies in which the combination with nutrients was used (carbohydrates, proteins, lipids, vitamins, minerals, etc.), and studies that did not evaluate the outcomes.
---------------------	--	--

---

Abbreviation: N/A, not applicable

Table 2. Search strategy used in March 2022

<b>Database</b>	<b>Search Strategy</b>
<b>MEDLINE/Pubmed, Embase (Elsevier), Web of Science, Scopus, ICTRP</b>	((COVID-19 OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus Infection OR 2019-nCoV Disease OR 2019-nCoV Infection OR COVID-19 Pandemic OR COVID-19 Pandemics OR COVID-19 Virus Disease OR COVID-19 Virus Infection OR COVID19 OR Coronavirus Disease 2019 OR Coronavirus Disease-19 OR SARS Coronavirus 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infection)) AND ((Probiotics OR Probiotic))
<b>BioXiv</b>	("covid 19 OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019-nCoV Infection OR SARS Coronavirus 2") AND ("probiotics* OR probiotic*")

Table 3. Characteristics of probiotic studies for SARS-CoV-2 infected individuals diagnosed with COVID-19.

Reference	Country	Study design	Population	comorbidities	Intervention/Dose/Time	Outcomes
Bozkurt and Bilen (2021)	Turkey	Retrospective	Sex: Male and Female PRO: n = 20, Age = ( $\geq$ 18 years) [36.0-73.0 years] PLA: n = 24	Not defined	$1 \times 10^{12}$ CFU <i>Bifidobacterium</i> BB-12 - divided into 3 parts and administered for 3 days	Reduction in hospital stay and IL-6 levels; Lower death rate; Improvement of lung condition with regression of diffuse airspace consolidations
Ceccarelli et al.(2021)	Italy	Prospective	Sex: Male PRO: n = 40, Age = 61 (51.0-74.3) years PLA: n = 29, Age = 70	Not defined	<i>S. thermophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilu</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> and <i>L. brevis</i> - $2.4 \times 10^9$ CFU - 3 equal doses/day	Improved blood oxygenation and hemoglobin levels



			(60.0-77.0) years			
d’Ettorre et al. (2020)	Italy	Randomized clinical trial	Sex: Male and Female PRO: n = 28, Age = 59±14.4 years PLA: n = 42, Age = 60.5±14.2 years	Not defined	<i>S. thermophilus</i> , <i>L.acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. brevis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. lactis</i> - 2.4x10 <sup>9</sup> CFU/day - 3 equal doses per day T: 14 days	Diarrhea resolution; Reduced risk of progression to respiratory failure, requiring resuscitation support; Survival of COVID-19; No need for invasive mechanical ventilation and ICU admission
Gutiérrez-Castrellón et al. (2022)	Mexico	Randomized, parallel, quadruple-blind, placebo-controlled	Sex: Male and Female PRO: n = 147, Age = 37.0 years (range 18.0 to 60.0) PLA: n = 146, Age =	Diabetes mellitus; arterial hypertension; smoking	<i>L. plantarum</i> and <i>Pediococcus acidilactici</i> , at a ratio of 3:1 :1:1 colony forming units (CFU), respectively, and a total dose of $\geq 2 \times 10^9$ total CFU, with a maltodextrin carrier.	Complete remission of symptoms: fever, cough, headache, myalgia, dyspnea, nausea, diarrhea and abdominal pain; Reduction of nasopharyngeal viral load;

			37.0 years (range 18.0 to 60.0)			Increase in IgM and IgG antibodies specific to SARS-CoV-2
Ke and Zhang (2020)	China	Observational clinical trial	Sex: Male and Female PRO: n = 50, Age = 51.49 ± 12.94 years PLA: n = 40, Age = 50.02 ± 10.64 years	Not defined	<i>Saccharomyces boulardii</i> powder 0.5 g, 2 times a day for 4 weeks	Reduction in the duration of diarrhea; Relief of gastrointestinal symptoms: bloating, nausea and vomiting
Li et al. (2021)	China	Retrospective cohort study	Sex: Male PRO: n = 123, Age = 62.02±10.88 years PLA: n = 188, Age = 60.20±12.67 years	Chronic bronchitis, hypertension, diabetes, heart disease, kidney failure, liver failure, and tumors	Combination of <i>B. infantil</i> ( $2 \times 10^8$ CFU) , <i>L. acidophilus</i> ( $1 \times 10^{10}$ CFU), <i>Enterococcus dung</i> , <i>B.</i> <i>cereus</i> 1.5 g; Capsules ( <i>B. longum</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> - 2 g; Combined enteric coated capsules of <i>B. subtilis</i> and <i>E.</i> <i>faecium</i> - 0.5 g + drugs	Significant reduction of cough phlegm; High levels in IL-6 and ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate), and biochemical parameters; Regulation of total T lymphocytes, NK cells and B lymphocytes;

						Reduction of secondary infections
Meskina et al. (2021)	Russia	Prospective, open controlled, randomized	Sex: Male and Female PRO: n = 50, Age = 55.5 [41.0–56.0] years PLA: n = 50, Age = 48.0 [41.0–54.0] years	Not defined	<i>B. bifidum</i> 1 ( $5 \times 10^8$ CFU), 3 capsules 2 times a day orally for 10 days, after that, from the 11th day of treatment (including during the outpatient observation period) - <i>B. bifidum</i> 1 ( $5 \times 10^7$ CFU) in combination with <i>L. plantarum</i> 8P-A3 (SBBLP), $5 \times 10^7$ CFU of each strain, 2 capsules 3 times a day for 14 days	Decreased frequency of diarrhea, headache, weakness, shortness of breath, hyposmia/dysgeusia; Lower frequency of fever and respiratory failure (insufficient saturation of capillary blood with oxygen, respiratory distress and oxygen dependence); Reduction in the risk of antibiotic-diarrhea association to who participated in the intervention group; Increase in the average count of leukocytes,

						lymphocytes and platelets with simultaneous decrease in CRP
Wang et al. (2021)	China	Randomized clinical trial	Sex: Male and Female Total N = 156 Age = 48.58 years N mild to moderate = 98 Age = 46.19 years N severe and critical = 58 Age = 56.32 years PRO: n = 23, PLA: n= 35	Hypertension; diabetes; obstructive pulmonary disease; coronary heart disease	<i>Bifidobacterium Lactobacillus triplex</i> tablet (0.5 g/capsule. Each capsule must contain not less than $0.5 \times 10^7$ CFU of <i>B. longum</i> ; <i>L. bulgaricus</i> and <i>S. thermophilus</i> must not be less than $0.5 \times 10^6$ CFU ), 4 capsules at a time, 3 times a day.	Reduction of diarrhea duration, PCT and CRP inflammatory markers; Higher plasma albumin levels and lymphocyte counts; Reduction in nucleic acid conversion time

Zhang et al. (2021)	China	Retrospective cohort study	Sex: Male PRO: n = 179, Age = 48 [36.0-59.0] years PLA: n= 196, Age = 50 [36.0-62.0] years	Hypertension; diabetes; heart disease	630 mg (three capsules) 2x/day, using <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , and <i>Enterococcus</i> capsules (Bifico); 210 mg, which contains <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> and <i>Enterococcus</i> ( $1.0 \times 10^7$ CFU for each microorganism)	Reduction and improvement of gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting and diarrhea); Reduction in the duration of fever, viral spread and length of hospital stay; Accelerated time to clinical improvement
---------------------	-------	----------------------------	--	---------------------------------------	---	--

Figure 1. Flow diagram of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA). Representation of the flow of information in the systematic review. Adapted.

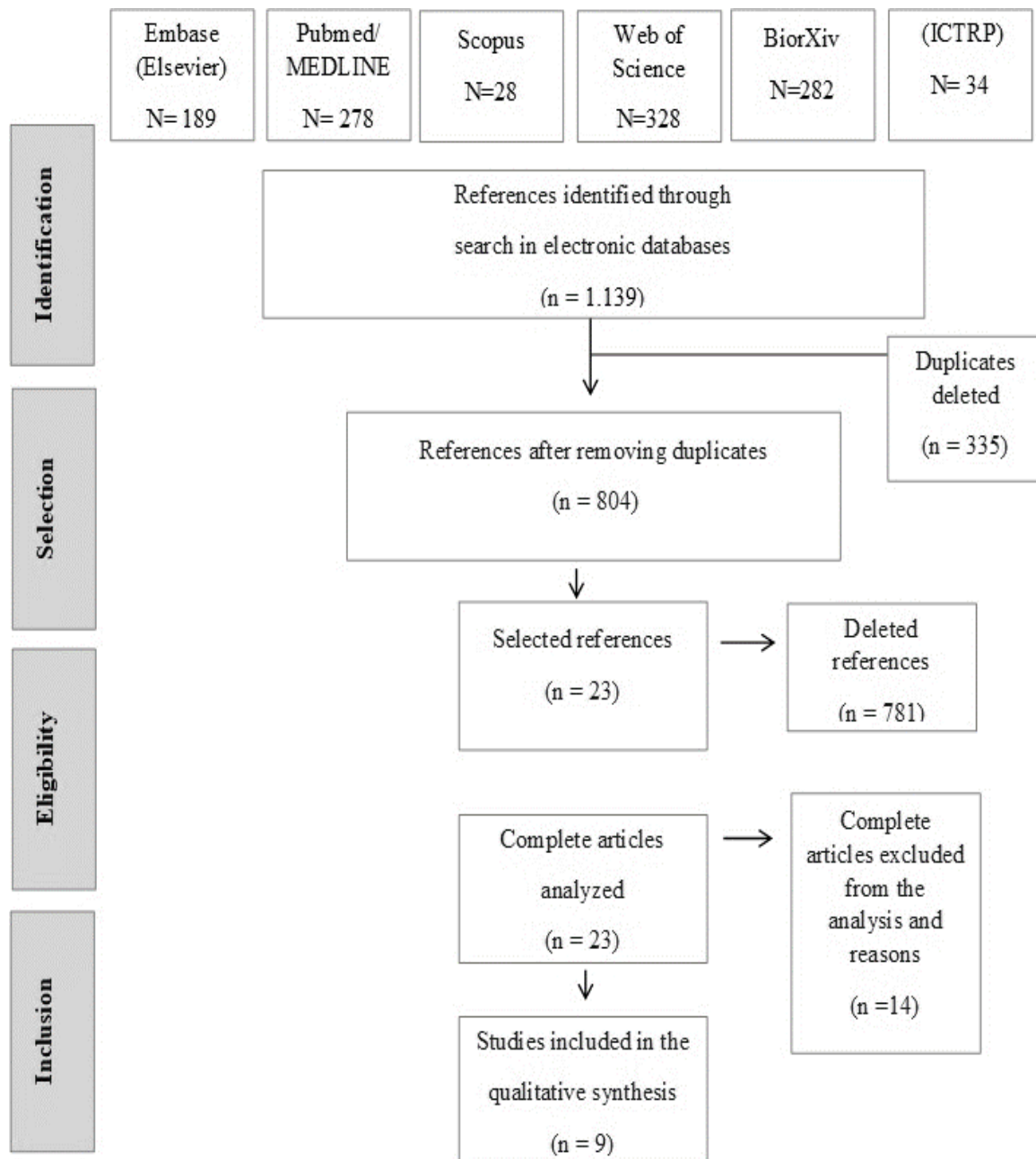


Figure 2. RoB2 Summary: Authors' assessment statement on each risk of bias item, presented as percentages across all studies included in the systematic review and meta-analysis.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Bozkurt & Bilen, 2021	⊗	-	⊗	+	⊗	⊗
Ceccarelli et al., 2021	⊗	-	⊗	⊗	⊗	⊗
D'Ettorre et al., 2020	-	+	+	+	+	-
Gutiérrez-Castrelón et al., 2022	+	+	+	+	+	+
Ke & Zhang, 2020	⊗	⊗	⊗	⊗	-	⊗
Meskina et al. 2021	⊗	-	⊗	⊗	⊗	⊗
Wang et al., 2021	-	-	+	+	+	-

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
⊗ High  
- Some concerns  
+ Low

Figure 3. RoB2: Authors' assessment statement on each risk of bias item, presented as percentages in all studies included in the systematic review and meta-analysis.

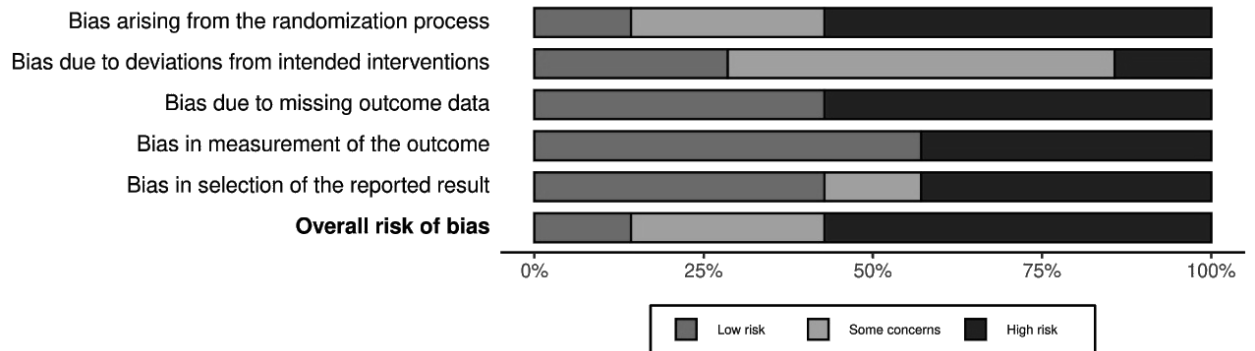


Figure 4. ROBINS I Summary: Authors' assessment statement on each risk of bias item, presented as percentages across all studies included in the systematic review and meta-analysis.

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Li et al., 2021	+	-	-	+	X	-	X	X
	Zhang et al., 2021	+	-	-	+	-	-	X	X

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X Serious  
- Moderate  
+ Low

Figure 5. ROBINS I: Authors' assessment statement on each risk of bias item, presented as percentages across all studies included in the systematic review and meta-analysis.

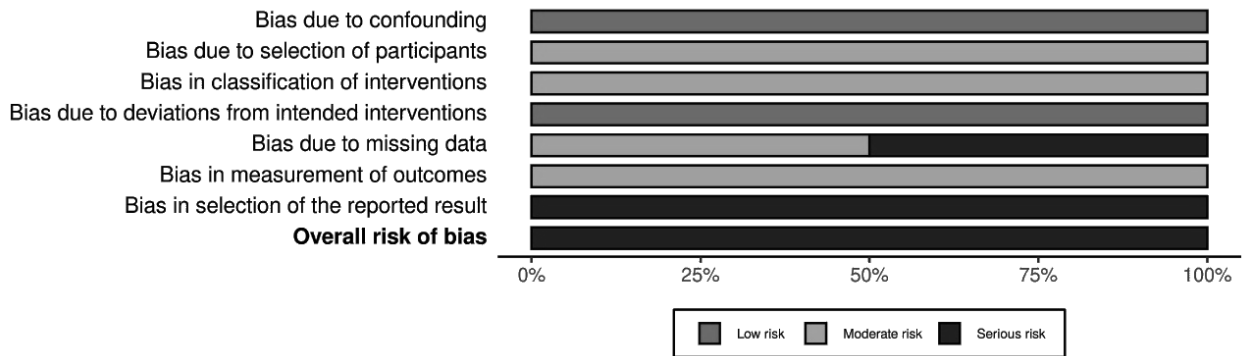




Figure 6. Association between use of probiotic microorganisms during COVID-19 and reduction of adverse effects.

