

UNIVERSIDADE TIRADENTES

**Izadora Viana Soares
Priscilla Bitencourt de Carvalho Felix**

**ANTIBIOTICOTERAPIA: Alterações na microbiota intestinal e suas
consequências**

Aracaju
2022

Izadora Viana Soares
Priscilla Bitencourt de Carvalho Felix

**ANTIBIOTICOTERAPIA: Alterações na microbiota intestinal e suas
consequências**

Projeto monográfico apresentado à faculdade de Saúde, curso de Farmácia do componente curricular TCC como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profª PhD Mônica Batista de Almeida.

Aracaju
2022

Izadora Viana Soares
Priscilla Bitencourt De Carvalho Felix

**ANTIBIOTICOTERAPIA: Alterações na microbiota intestinal e suas
consequências**

Projeto monográfico apresentado à faculdade de Saúde, curso de Farmácia do componente curricular TCC como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

BANCA EXAMINADORA:

Orientadora: PhD, Mônica Batista de Almeida
Universidade Tiradentes

Me. Isana Carla Leal Souza Lórdelo
Universidade Tiradentes

Me. Michele Fraga de Santana
Universidade Tiradentes

Aracaju
2022

ANTIBIOTICOTERAPIA: Alterações na microbiota intestinal e suas consequências

Izadora Viana Soares
Priscilla Bitencourt De Carvalho Felix
Mônica Batista de Almeida
Universidade Tiradentes/Aracaju – SE

RESUMO

As consequências da antibioticoterapia causada pelo seu uso irracional e abusivo de antimicrobianos pode ser considerada um problema de saúde pública. A microbiota humana está exposta aos antimicrobianos, onde o excesso de exposição pode trazer alguns problemas a curto e longo prazo. Essas alterações da microbiota induzida por antimicrobianos podem afetar indiretamente e diretamente a saúde do indivíduo. Além de que, o uso descompensado desses medicamentos pode promover a resistência bacteriana, e a microbiota humana exposta torna-se um reservatório significativo de genes de resistência. Contribuindo dessa forma com a crescente dificuldade em controlar as infecções bacterianas. O trabalho tem como objetivo abordar e conscientizar os indivíduos sobre os riscos que traz o uso indiscriminado de antimicrobianos. Dentre esse estudo foram selecionados 38 artigos, dentre esses 16 foram excluídos por não ter correlação com o tema abordado e 22 publicações foram utilizadas na íntegra. Critério de inclusão artigos em português, inglês e espanhol, entre os anos de 2011-2022. Foi observado que os artigos associavam a antibioticoterapia com outros fatores que também são influenciados pelo uso dos antimicrobianos, e com isso temos as possíveis consequências trazidas a diversos grupos como: gestantes, relação materno-fetal e obesidade. Dentre esses fatores, vamos ter uma mudança significativa na microbiota desse indivíduo, podendo trazer efeitos patogênicos a curto e longo prazo. Com isso percebe-se que é da competência do farmacêutico abordar o uso racional da antibioticoterapia e seus possíveis efeitos quando usado de maneira incorreta e sem acompanhamento e prescrição médica.

Palavras-chave: antibioticoterapia; microbiota intestinal; antibióticos.

ABSTRACT

The consequences of antibiotic therapy caused by its irrational and abusive use of antimicrobials can be considered a public health problem. The human microbiota is exposed to antimicrobials, where overexposure can bring some short and long term problems. These antimicrobial-induced microbiota changes can indirectly and directly affect the health of the individual. In addition, the decompensated use of these drugs can promote bacterial resistance, and the exposed human microbiota becomes a significant reservoir of resistance genes. Thus contributing to the increasing difficulty in controlling bacterial infections. The work aims to approach and make individuals aware of the risks that the indiscriminate use of antimicrobials brings. Among this study, 38 articles were selected, among these 16 were excluded for not having correlation with the topic addressed and 22 publications were used in full. Inclusion criteria for articles in Portuguese, English and Spanish, between the years 2011-2022. It was observed that the articles associated antibiotic therapy with other factors that are also influenced by the use of antimicrobials, and with that we have the possible consequences brought to different groups such as: pregnant women, maternal-fetal relationship and obesity. Among these factors, we will have a significant change in the microbiota of this individual, which may bring pathogenic effects in the short and long term. With this, it is clear that it is the responsibility of the pharmacist to address the rational use of antibiotic therapy and its possible effects when used incorrectly and without medical monitoring and prescription.

Key-word: antibiotic therapy; intestinal microbiota; antibiotics.

1. INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos foram inseridos na prática clínica e representam uma das intervenções mais significativas para o controle de doenças infecciosas. Além de salvar milhões de vidas, revolucionou a medicina, porém, essas medicações não matam apenas bactérias patogênicas, também são capazes de influenciar diretamente nos mecanismos de variação genética promovendo troca de genes entre bactérias, aumentando e induzindo a transferência de genes resistentes a antimicrobianos (ALOS, 2014).

A farmacologia antimicrobiana e seu impacto no momento da prescrição são complexos, por isso a seleção de quaisquer antimicrobianos deve-se considerar as alterações farmacocinéticas individuais do paciente e as propriedades farmacodinâmicas do medicamento. Os antimicrobianos minimizam os efeitos danosos e o desenvolvimento de bactérias durante uma infecção, porém este é apenas o primeiro passo (EYLER, *et al.* 2019).

A microbiota intestinal humana consiste em bactérias, vírus e fungos que vivem em simbiose com seu hospedeiro humano (DOMINGUEZ-BELLO, *et al.*, 2019). Na microbiota intestinal esses conjuntos de microrganismos em condições normais, não causam doenças (FILHO *et al.*, 2019).

A microbiota é um sistema que desempenha funções essenciais para o desenvolvimento imunológico, resistência à colonização de patógenos e metabolismo alimentar (SCHWARTZ *et al.*, 2020). Sendo assim, uma microbiota considerada saudável é capaz de produzir vitaminas (K e complexo B), promover a absorção de nutrientes e ainda levar à produção de ácidos graxos que melhoram a imunidade e ainda geram energia para o corpo (FILHO *et al.*, 2019).

Os microrganismos intestinais são estáveis em condições fisiológicas, mas a administração de antimicrobianos, disponibilidade de nutrientes, estresse físico e fatores do hospedeiro podem causar disbiose na microbiota. A disbiose intestinal é um problema causado devido a uma alteração na quantidade e distribuição de bactérias na microbiota, que se define por um desequilíbrio entre as bactérias benéficas e as patogênicas que são residentes no intestino (SHAH *et al.*, 2021).

A exposição a antimicrobianos pode alterar o equilíbrio fisiológico básico, promovendo doenças a longo prazo. Desta forma, o uso excessivo de antimicrobianos pode promover a resistência bacteriana, a microbiota humana

quando excessivamente exposto torna-se um reservatório significativo de genes resistentes, contribuindo para a crescente dificuldade no controle de infecções bacterianas (FRANCINO *et al.*, 2016).

A microbiota intestinal materna pode exercer um efeito indireto no feto por meio de diversos fatores maternos, como respostas imunes maternas ou metabólitos microbianos que podem atravessar a placenta. O parto e o nascimento são um mecanismo primordial para a transferência intergeracional da microbiota em mamíferos (FILHO, *et al.* 2019).

O uso de antimicrobianos em grávidas durante o segundo e terceiro trimestre da gestação foi associado a um aumento de 84% no risco de obesidade infantil. Evidências de microrganismos foram encontrados no líquido amniótico, no sangue do cordão umbilical, no mecônio e nas membranas fetais, logo, a ideia de que a troca materno-fetal de bactérias ocorre na placenta pode ser válida (FILHO, *et al.* 2019).

A formação da microbiota acontece paralelamente ao neurodesenvolvimento, desempenhando um papel importante na comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Essas vias incluem o nervo vago, sistema imunológico, ácidos graxos de cadeia curta e triptofano. As alterações na dinâmica entre intestino-cérebro nos primeiros anos de vida afetam a saúde do indivíduo, aumentando o risco de aparecimento de doenças neurológicas, inclusive, a depressão (ANDREO-MARTINEZ *et al.* 2017).

Baseando-se nessas informações acerca da destruição da microbiota intestinal pelo uso de antimicrobianos, uma proposta de intervenção que tem se mostrado eficaz é o uso de probióticos após a antibioticoterapia. Os probióticos são capazes de controlar e reestruturar a microbiota intestinal, sua principal função é aumentar o número de microrganismos úteis em seu meio, além de prevenir distúrbios gastrointestinais causados por patógenos ou desequilíbrio funcional desse sistema (TAVARES *et al.*, 2011).

O uso de antimicrobianos em grávidas durante o segundo e terceiro trimestre da gestação foi associado a um aumento de 84% no risco de obesidade infantil (ANDRÉ, *et al.* 2019). Além disso, a formação da microbiota acontece paralelamente ao neurodesenvolvimento, logo, as alterações na dinâmica entre intestino-cérebro nos primeiros anos de vida afeta a saúde do indivíduo,

umentando o risco de aparecimento de doenças mentais (ANDREO-MARTINEZ *et al.* 2017).

O trabalho tem como objetivo conscientizar e informar a população e a comunidade científica sobre os riscos que traz o uso indiscriminado de antibióticos.

2. METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão de literatura de abordagem integrativa, visando, desta forma, sintetizar o conhecimento sobre a temática abordada, a fim de identificar e analisar o estudo presente.

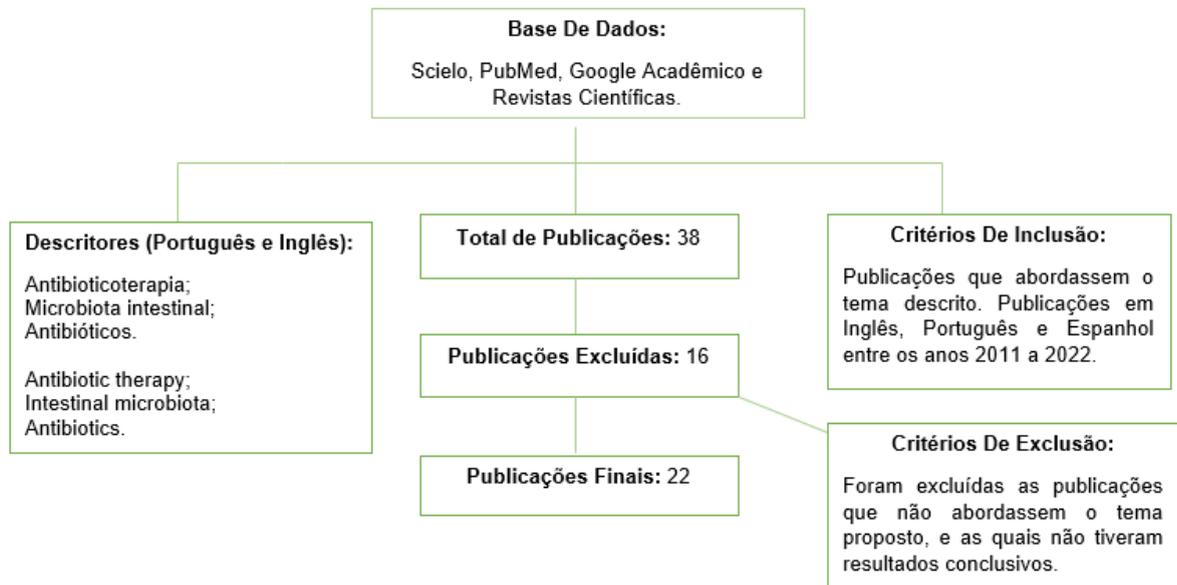
2.2 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através da leitura de artigos científicos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, nos bancos de dados SCIELO, PubMed, Google Acadêmico e Revistas Científicas, durante o período de Março e Maio de 2022, com ano de publicações entre 2011 a 2022 utilizando palavras-chave como: antibioticoterapia, microbiota intestinal, antimicrobianos, resistência bacteriana.

A pesquisa na plataforma de dados forneceu trinta e oito artigos. Após os critérios de exclusão, dezesseis artigos dentre os trinta e oito foram retirados da pesquisa por não ter uma base de correlação com o tema abordado.

Após a leitura de títulos e resumos, foram selecionados vinte e dois artigos para a leitura completa e crítica. A fim de ajudar na seleção de estudos, uma tabela descrita abaixo (tabela 1) foi elaborada, visando à organização das informações relevantes de cada um. Após a leitura integral. Os artigos foram selecionados para fazerem parte desta revisão de literatura, conforme descrito no fluxograma abaixo.

Figura 1 - Fluxograma do processo de inclusão e exclusão dos estudos:



Fonte: Autoria própria (2022).

3. RESULTADOS

Foram encontradas trinta e seis publicações nas plataformas Scielo, PubMed, Google Acadêmico e Revistas Científicas. Na primeira etapa de avaliação das publicações, foram utilizados os métodos de exclusão os quais não atendiam aos critérios de inclusão permanente. Conseqüentemente, a próxima etapa foi a leitura dos resumos dessas publicações, e ainda assim houve exclusão de dezesseis artigos já que a leitura dos mesmos não abordavam sobre o tema Antibioticoterapia: Alterações na microbiota intestinal e suas conseqüências. Desta forma, foram utilizadas na íntegra vinte e duas publicações.

Tabela 1 - Apresentação dos estudos incluídos na revisão integrativa

Numeração do artigo	Autores e ano	Título	Base
1	Francino <i>et al.</i> , 2016	Antibióticos e o Microbioma Intestinal Humana: Disbioses e Acumulação de Resistências.	PubMed
2	Andreo-Martinez <i>et al.</i> , 2017	La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro	Revista Científica
3	Shah <i>et al.</i> , 2021	“A microbiota intestinal: impactos da terapia com antibióticos, resistência à colonização e doenças”	PubMed
4	Dominguez-bello <i>et al.</i> , 2019	“Role of the microbiome in human development.”	PubMed
5	Cavalcante <i>et al.</i> , 2020	Uso de antibióticos na modulação da microbiota intestinal e sua relação com descontroles metabólicos da obesidade	Artigo Científico
6	Sandoval <i>et al.</i> , 2021	Antibióticos e dysbiosis	Artigo Científico
7	De Castro <i>et al.</i> , 2022	Depressão e Disbiose: Evidências Científicas	Revista Científica
8	Tavares <i>et al.</i> , 2011	A importância de Probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal	Revista Científica
9	Filho <i>et al.</i> , 2019	Antibióticos nas fases iniciais da vida: Um precursor da obesidade infantil	Revisão Integrativa

Numeração do artigo	Autores e ano	Título	Base
10	Silva <i>et al.</i> , 2020	Utilização de medicamentos por gestantes.	Artigo De Revisão
11	Oliveira <i>et al.</i> , 2019	Infecção Urinária em gestantes e a ação dos antimicrobianos: Uma revisão de Literatura.	Artigo Científico
12	Silva Júnior <i>et al.</i> , 2012	Recentes mudanças da infecção por Clostridium difficile.	Scielo
13	Liu <i>et al.</i> , 2021	Entendendo a microbiota intestinal e a sarcopenia: uma revisão sistemática.	PubMed
14	Elvers <i>et al.</i> , 2020	Alterações induzidas por antibióticos na microbiota intestinal humana para os antibióticos mais comumente prescritos na atenção primária no Reino Unido: uma revisão sistemática.	PubMed
15	Becattini <i>et al.</i> , 2016	Alterações induzidas por antibióticos na microbiota intestinal e na doença.	PubMed
16	Souza <i>et al.</i> , 2021	A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade.	Artigo Científico
17	Barandouzi <i>et al.</i> , 2020	Composição alterada da microbiota intestinal na depressão: uma revisão sistemática..	PubMed

Numeração do artigo	Autores e ano	Título	Base
18	Cheung <i>et al.</i> , 2019	Revisão sistemática da microbiota intestinal e depressão maior. Fronteiras em psiquiatria.	PubMed
19	Schwartz <i>et al.</i> , 2020	Compreendendo o impacto da perturbação dos antibióticos no microbioma humano.	PubMed
20	De Castro <i>et al.</i> , 2022	Depressão e disbiose: Evidências científicas.	Revista Científica
21	Alós, J. 2015	Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global	PubMed
22	Eyler, et al., 2019	Farmacologia Clínica de Antibióticos.	PubMed

Fonte: elaborada pelos autores (2022).

A seleção final correspondeu ao total de vinte e dois artigos, os quais atenderam aos critérios e especificações de inclusão e exclusão. Foram realizadas descrições dos artigos incluídos neste trabalho, contendo o número do artigo, a autoria, o ano e a base de dados e o título (tabela 1).

Nos estudos dos artigos incluídos, houve revisão de literatura e pesquisas acerca do tema abordado, a fim de evidenciar o efeito da antibioticoterapia em diversas situações distintas, e o seu resultado (tabela 2).

Tabela 2 – Apresentação dos estudos incluídos na revisão integrativa

Numeração do artigo	Resultados	Conclusões
1	<p>Várias linhas de evidências confirmam que a administração de antibióticos pode resultar em disbiose de microbiota intestinal, ou seja, perturbação na composição e função. Antibióticos de amplo espectro podem afetar a abundância de 30% das bactérias na comunidade intestinal, causando quedas rápidas e significativas na riqueza taxonômica, diversidade e semelhança.</p>	<p>Aqui, são revisadas as complexas relações entre antibióticos e o microbioma humano, com foco na microbiota intestinal, abordando (1) os efeitos do uso de antibióticos na composição e função da microbiota intestinal, (2) o impacto das alterações de microbiota induzidas por antibióticos na imunidade, metabolismo e saúde, e (3) o papel da microbiota intestinal como reservatório de resistência a antibióticos.</p>
2	<p>Diferentes estudos neste campo revelam como as variações na composição da microbiota intestinal influenciam todos os aspectos da fisiologia, incluindo obesidade, função cerebral e comportamento. Embora a microbiota intestinal característica na obesidade tenha sido estudada em profundidade, em termos de neurociência e doença psiquiátrica o campo ainda está em sua infância, mas as evidências estão acumulando que ela tem um papel fundamental.</p>	<p>A microbiota intestinal tem grande influência na modulação da saúde e está relacionada à obesidade e várias doenças mentais, como distúrbios neurodesenvolvimentista, autismo, Alzheimer e esquizofrenia. Essa influência é realizada através do eixo microbiota-intestino-cérebro.</p>
3	<p>A epidemiologia de pacientes imunocomprometidos que estão em alto risco para infecções nosocomiais, colonização e descolonização de organismos resistentes a múltiplos medicamentos no intestino, e os mecanismos diretos e indiretos que regem a resistência à colonização aos patógenos.</p>	<p>A revisão fornece uma visão mecanicista do microbioma intestinal e os impactos da terapia antibiótica na colonização e doenças patogênicas.</p>
4	<p>Uma microbiota saudável, como as práticas modernas antimicrobianas estão impactando a microbiota humana, as associações entre perturbações de microbiota, respostas de acolhimento e doenças em</p>	<p>Revisamos o papel do microbioma no desenvolvimento humano, incluindo considerações evolutivas, e as relações materno-fetal, contribuições para a nutrição e o crescimento.</p>

	expansão nas sociedades urbanas e potencial para restauração futura.	
5	Os resultados encontrados revelaram que a microbiota intestinal participa ativamente do controle do gasto metabólico de humanos, e que diversos fatores participam na modulação da composição desse microbioma. As evidências mostram que o uso de antibióticos provoca uma diminuição da diversidade microbiana e mudança na composição taxonômica dessa microbiota intestinal.	Conclui-se que o uso de antimicrobianos, nestes indivíduos, ocasiona a disbiose da microbiota intestinal, provocando uma série de transtornos metabólicos, os quais podem induzir à obesidade nesses sujeitos.
6	A exposição a antibióticos, mesmo por curtos períodos e especialmente durante a infância, tem efeitos duradouros na microbiota que podem predispor o hospedeiro a uma variedade de doenças, algumas das quais ainda não foram identificadas. Doenças atópicas, inflamatórias e autoimunes têm sido relacionadas à disbiose da microbiota intestinal com a ingestão de antibióticos durante os primeiros anos de vida, os efeitos da disbiose induzida por antibióticos ocorrem no início da vida, um período fundamental para o amadurecimento do sistema imunológico.	Antibióticos alteram a composição da microbiota intestinal. A disbiose está relacionada a doenças metabólicas e imuno inflamatórias e o impacto é maior quando a exposição aos antibióticos ocorre no início da vida.
7	Os relatos demonstram que há um desbalance entre as bactérias encontradas em indivíduos saudáveis comparado com os pacientes com depressão, sugerindo que as bactérias da microbiota intestinal têm um papel no desenvolvimento e ou manutenção da depressão. Entretanto, as pesquisas se apresentam sem um padrão microbiológico característico, podendo ser influenciadas por padrões dietéticos, étnicos ou devido a presença de comorbidades.	Apesar de haver fortes indícios que existe correlação entre a depressão e a disbiose, mais estudos são necessários para traçar o mecanismo completo entre estas duas condições

8	<p>Probióticos, que são definidos como microrganismos vivos que, administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, demonstram eficácia na modulação da microbiota intestinal bem como outras atribuições benéficas, o que é consideravelmente positivo, haja vista a necessidade de se restabelecer essa microbiota após a antibioticoterapia.</p>	<p>Essa revisão enfatiza a importância da microbiota intestinal para a saúde humana, revista e esclarece conceitos e aplicações terapêuticas dos probióticos, sobretudo na modulação da microbiota intestinal, no sentido de diminuir bactérias associadas a doenças colônicas e promover sua restauração após uma antibioticoterapia.</p>
9	<p>As categorias temáticas desenvolvidas a partir da análise dos trabalhos foram: Efeitos benéficos da amamentação na microbiota intestinal e perda do efeito metabólico protetor do leite materno devido ao uso de antibióticos; Disbiose da microbiota intestinal induzida pelo uso de antibióticos e sua influência no desenvolvimento da obesidade na infância; Exposições aos antibióticos nas fases iniciais da vida e suas relações com o sobrepeso e com a obesidade.</p>	<p>Os médicos devem atentar para as consequências, como a obesidade infantil, da prescrição de antibiótico nas fases iniciais da vida e considerar este problema como uma nova e séria razão para avaliar, criteriosamente, os riscos em longo prazo e benefícios em curto prazo da antibioticoterapia voltada para o público infantil.</p>
10	<p>A revisão sistemática foi estruturada por meio de 11 artigos e após a análise dos dados constatou-se que com exceção do ácido fólico, a maioria das gestantes relatadas nos estudos fez uso de pelo menos um medicamento, sendo os antibióticos os mais prescritos. A maior parte dos medicamentos utilizados são pertencentes a classes que o seu uso é considerado seguro durante a gravidez.</p>	<p>Conclui-se que as gestantes apresentam desconhecimento dos riscos da automedicação e que o profissional farmacêutico é de fundamental importância no acompanhamento da gestante, visando prevenir possíveis complicações tanto na mãe quanto no feto.</p>
11	<p>É notável as alterações que acontecem durante as infecções do trato urinário ocorrido na gestação. É sempre bom estar alerta com os sinais e sintomas indicativos de infecções, entre eles a disúria, dor suprapúbica e pélvica. Em casos mais graves como febre, tremores, náuseas, diarreias, cefaleias e vômitos, é necessário um acompanhamento mais criterioso</p>	<p>É de grande importância a realização dos exames laboratoriais preconizados no pré-natal a fim de identificar microrganismos e a taxa parcial no trato urinário da paciente, o que irá orientar a utilização de antibióticos e minimizar o risco da prematuridade, infecção neonatal e complicações maternas.</p>

	dessas mulheres a fim de investigar um comprometimento dessa infecção com cistite e pielonefrite.	
12	A diarreia por <i>C. difficile</i> aumentou sua incidência e sua morbiletalidade nos últimos anos. Os principais fatores de risco relacionados são uso de antibióticos, idosos e permanência hospitalar prolongada. Muitos pacientes recebem combinação de antibióticos ou múltiplos antibióticos, constituindo-se, assim, o principal fator de risco para o desenvolvimento de infecção ou de recorrência de diarreia associada ao <i>C. difficile</i> . Por isso, intervenções que otimizem a prescrição de antibióticos associado à aderência de medidas de controle de infecção podem reduzir a aquisição desta infecção.	A infecção pelo CD é uma das principais complicações relacionadas aos cuidados de saúde e está intrinsecamente relacionada ao consumo de antibióticos. Tem facilidade de disseminação no ambiente hospitalar pela formação de esporos. Infelizmente, pacientes idosos têm maior chance de desenvolver a doença, com pior prognóstico e maior chance de recidiva. O diagnóstico baseia-se no quadro diarreico com toxina positiva em exame de fezes. O metronidazol é a principal droga para o tratamento dessa infecção. Novas drogas, com maior eficácia e menor taxa de recidiva, também são lançadas.
13	Um total de 26 estudos pré-clínicos e 10 clínicos foram incluídos. Para estudos em animais, três revelaram mudanças relacionadas à idade e relações entre microbiota intestinal e músculo. As associações da microbiota intestinal e do músculo foram demonstradas em quatro estudos observacionais. Probióticos, prebióticos, simbióticos, leite fermentado, restrição calórica e exercícios em seis estudos mostraram efeitos inconsistentes na massa muscular, função e microbiota intestinal.	A alteração da microbiota intestinal através da depleção de bactérias, transplante fecal e vários suplementos mostrou afetar diretamente os fenótipos musculares. Probióticos, prebióticos, SCFAs e produtos bacterianos são novas terapias potenciais para aumentar a massa muscular e o desempenho físico. O papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da perda muscular durante o envelhecimento é uma área crucial que requer mais estudos para tradução aos pacientes.

14	<p>Entre as principais causas do desequilíbrio da flora intestinal estão a utilização de antibióticos, que são identificados como compostos naturais, quando fabricados por fungos ou bactérias, ou sintéticos capazes de interferir no crescimento bacteriano ou causar a morte desses seres. Além de provocar sintomas como cólicas, diarreias e prisão de ventre, também está relacionada a várias doenças como enxaqueca depressão, obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal dentre outras.</p>	<p>Concluiu-se que a disbiose intestinal está relacionada com o uso indiscriminado e irracional de alguns fármacos, principalmente do uso de antibióticos, que causam efeito de desequilíbrio da microbiota, grandes responsáveis por atingir as bactérias nocivas e também as benéficas, tornando possível a multiplicação de fungos que produzem toxinas que irritam diretamente a mucosa intestinal.</p>
15	<p>Evidências recentes demonstram o papel fundamental da microbiota intestinal no direcionamento da fisiologia do hospedeiro. Em particular, o desenvolvimento de um sistema imunológico totalmente funcional requer sinais-chave de indução e manutenção da comunidade comensal, muitos dos quais provavelmente ainda serão descobertos. Portanto, o uso desnecessário de antibióticos deve ser evitado para evitar qualquer possível consequência adversa no hospedeiro, além de eliminar a disseminação da resistência aos antibióticos. De fato, novas estratégias são necessárias para substituir ou complementar o uso de tratamentos com antibióticos.</p>	<p>O surgimento de patógenos multirresistentes levanta preocupações sobre o uso comum e às vezes inadequado de agentes antimicrobianos. Aqui, revisamos as conexões mais recentemente descobertas entre a fisiopatologia do hospedeiro, a microbiota e os antibióticos, destacando plataformas tecnológicas, insights mecanicistas e estratégias clínicas para aumentar a resistência a doenças, preservando as funções benéficas da microbiota..</p>
16	<p>A partir do estudo de literatura foi possível observar que além da influência de fatores anatômicos e fisiológicos, existem causas multifatoriais que levam o indivíduo a obesidade, como o desequilíbrio da microbiota intestinal, bem como hábitos alimentares ruins. Discussão dos resultados: Apresentou-se a existência efetiva de uma correlação entre a Microbiota Intestinal e a Obesidade ocasionada pelo tipo de alimentação do indivíduo, uso indevido de fármacos, alimentos ricos em FODMAPs e que se pode tratar com</p>	<p>Através dos estudos realizados foi possível comprovar a importância de manter o equilíbrio microbiano intestinal a fim de evitar complicações clínicas e melhorar o prognóstico do indivíduo obeso.</p>

	mudanças no estilo de vida e modulação intestinal.	
17	Os estudos aqui incluídos foram realizados em várias localizações geográficas. Diferenças culturais e de estilo de vida podem ser fatores que influenciam o padrão da microbiota intestinal. A pesquisa mostra que as diferenças alimentares entre os países orientais e ocidentais podem afetar a composição e diversidade bacteriana. Portanto, a atenção ao padrão alimentar também pode ajudar a esclarecer o papel do microbioma intestinal no desenvolvimento e manutenção da depressão. A maioria dos estudos incluídos não analisou a relação entre dieta e composição microbiana intestinal. Mais estudos são necessários para avaliar o papel da ingestão alimentar no padrão da microbiota intestinal.	As contribuições potenciais dos fatores demográficos podem destacar o papel dos fatores psicológicos e sociais no desenvolvimento da depressão. As mudanças nos padrões microbianos de amostras fecais merecem mais atenção usando uma abordagem abrangente no futuro. Compreender o padrão da microbiota intestinal pode levar a novas estratégias, como pré-probióticos apropriados no tratamento de pessoas com depressão.
18	Seis estudos elegíveis foram encontrados nos quais 50 táxons apresentaram diferenças ($p < 0,05$) entre pacientes com TDM e controles. As características e metodologias dos pacientes variaram amplamente entre os estudos, foram representados; no entanto, resultados divergentes ocorreram em todos os estudos para todos os filos. O maior número de táxons diferenciadores foi dentro do filo Firmicutes, no qual nove famílias e 12 gêneros diferenciam os grupos diagnósticos. A maioria dessas famílias e gêneros foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos em dois estudos identificados.	Nenhum consenso surgiu a partir de estudos humanos existentes sobre depressão e microbioma intestinal sobre quais táxons bacterianos são mais relevantes para a depressão. Isso pode ser em parte devido a diferenças no desenho do estudo. Dado que as funções bacterianas são conservadas em todos os grupos taxonômicos, propomos que estudar o funcionamento microbiano pode ser mais produtivo do que uma abordagem puramente taxonômica para entender o microbioma intestinal na depressão.
19	Para prever e resgatar com sucesso tais perturbações, primeiro, devemos entender a dinâmica taxonômica e funcional subjacente do microbioma à medida que ele muda ao longo da infância e da idade adulta. Em segundo lugar, a resiliência do microbioma após a perturbação do antibiótico depende de	Podemos vislumbrar em um futuro não muito distante, antimicrobianos e terapias são prescritos por seu benefício anti patógeno direto, limitando simultaneamente os danos colaterais ao microbioma e ao resistoma. É ingênuo supor que tais agentes diretos não terão seus próprios impactos colaterais na composição do microbioma , mas

	<p>características-chave, como natureza, tempo, duração, e espectro de um curso de antibióticos, bem como fatores moduladores do microbioma, como idade, doença subjacente, padrão de resistência a antibióticos e dieta.</p>	<p>esperamos que os agentes seletivos sejam menos disruptivos em geral. O microbioma intestinal humano está intimamente ligado à saúde e à doença humana. Somente considerando cuidadosamente o impacto das intervenções no microbioma, podemos tratar melhor as doenças e melhorar a saúde humana.</p>
20	<p>Relatos demonstram que há um desbalanço entre as bactérias encontradas em indivíduos saudáveis comparado com os pacientes com depressão, sugerindo que as bactérias da microbiota intestinal têm um papel no desenvolvimento e ou manutenção da depressão. Entretanto, as pesquisas se apresentam sem um padrão microbiológico característico, podendo ser influenciadas por padrões dietéticos, étnicos ou devido a presença de comorbidades.</p>	<p>Apesar de haver fortes indícios que existe correlação entre a depressão e a disbiose, mais estudos são necessários para traçar o mecanismo completo entre estas duas condições.</p>
21	<p>Alguns exemplos recentes e importantes de resistência em patógenos de interesse para a humanidade. Explica-se, de acordo com o conhecimento atual, o processo que levou à situação atual em um curto espaço de tempo, evolutivamente falando. Começa com os genes de resistência, continua com clones e elementos genéticos envolvidos na manutenção e disseminação, e termina com outros fatores que contribuem para sua disseminação.</p>	<p>Os antibióticos salvaram milhões de vidas e, além disso, eles trouxeram uma revolução na medicina. Uma ameaça crescente mina a eficácia da dessas drogas: a resistência bacteriana aos antibióticos, que é definida neste trabalho como a capacidade de uma bactéria sobreviver em concentrações de antibióticos que inibem/matam outras da mesma espécie.</p>
22	<p>O conhecimento da farmacodinâmica de um medicamento, definido como a relação entre a exposição ao medicamento e a eficácia antibacteriana, fornece algumas orientações sobre a maneira ideal de fazer ajustes de dose.</p>	<p>No entanto, um conhecimento prático da farmacologia de antibióticos pode ajudar o clínico a tomar decisões ponderadas de prescrição projetadas para maximizar a eficácia e limitar os efeitos adversos em uma população particularmente vulnerável.</p>

Fonte: elaborada pelos autores (2022).

4. DISCUSSÃO

Após análises das pesquisas incluídas e com base nas evidências científicas encontradas nos artigos, foram criadas correlações entre os resultados dos artigos encontrados e seus respectivos assuntos com base em cada revisão e seus autores.

4.1 CONSEQUÊNCIAS:

4.1.1 EFEITO DOS ANTIMICROBIANOS NA MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal é composta por 10 a 100 trilhões de microrganismos, capaz de fornecer energia ao hospedeiro (através da quebra de carboidratos, proteínas e lipídeos), regular tecidos além do trato gastrointestinal (pela metabolização de produtos microbianos), por exemplo, os lipossacarídeos (LPS) e o N-óxido de trimetilamina induzem um estado pró-inflamatório, já os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e os ácidos biliares regulam o metabolismo (LIU *et al.*, 2021).

Segundo DOMINGUEZ-BELLO (2019), os ecossistemas da microbiota se desenvolvem restritos aos seus nichos epiteliais, pelo sistema imunológico do hospedeiro junto ao desenvolvimento cronológico, ocasionando modulação precoce do desenvolvimento fisiológico do hospedeiro e funções para nutrição, imunidade e resistência a patógenos em todas as idades (DOMINGUEZ-BELLO *et al.*, 2019).

Dentro da prática clínica, observou no estudo de ELVERS (2020) que, a maioria das prescrições para antimicrobianos são feitas de forma incorreta, com a dose e período de tratamento inadequados, além disso, muito antimicrobianos são prescritos em tratamentos de infecções virais e, prescrevem medicamentos de amplo espectro, quando na verdade, um antimicrobiano para uma bactéria específica deve ser utilizado preferencialmente (ELVERS *et al.*, 2020).

Em comparação ao estudo de SANDOVAL (2021) *com* o estudo citado acima, notamos a necessidade da prescrição racional de antimicrobianos pois, a antibioticoterapia atenua o metabolismo bacteriano em ácidos biliares, hormônio e colesterol sintetizados no fígado e no pâncreas. Isso afeta a recirculação enterohepática e o metabolismo de lipídios em geral. Assim, as mudanças que são induzidas pelo uso de antimicrobianos podem levar a microbiota a estados semelhantes na condição da doença (SANDOVAL *et al.*, 2021).

De acordo com o estudo de BECATTINI (2016) voluntários saudáveis tratados por 1 semana ou menos com antimicrobianos mostraram efeitos na microbiota que persistiu de seis a dois anos após o tratamento devido à perda significativa da diversidade microbiana e apresentaram um aumento de genes resistentes a antimicrobianos (ARGs). Na pediatria, observou a relação do uso de antimicrobianos em crianças no primeiro ano de vida, com o desenvolvimento de asma nessas mesmas crianças até os 6 anos. Em exemplo a uma classe farmacêutica, os macrolídeos em crianças finlandesas gerou uma perda de *actinobacteriaceae*, aumento de *bacteroidetes* e *proteobacteria*, indução de ARGs e diminuição das hidrolases de sais biliares (BECATTINI *et al.*, 2016).

No estudo de SHAH (2021) encontramos evidências de que os antimicrobianos afinam a camada do muco e rompem junções intestinais, ou seja, expõe o epitélio a danos. Um desses danos é a diarreia associada a antimicrobianos, que ocorre em 17,5% dos pacientes adultos após antibioticoterapia de 5 a 10 dias, além disso a diarreia pode surgir com ou sem a presença da *Clostridium difficile* (bactéria anaeróbica obrigatória), capaz de formar esporos que se proliferam no cólon do hospedeiro. Em condições favoráveis, essas bactérias produzem toxinas no hospedeiro capazes de romper a barreira epitelial intestinal. Algumas medicações como ampicilina, amoxicilina, cefalosporina, clindamicina e fluoroquinolona aumentaram o risco de infecções por *C. difficile*. Como meio de prevenção, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica de 2016 recomendou em suas diretrizes o uso da terapia probiótica para reduzir os efeitos da diarreia associada a antimicrobianos (SHAH *et al.*, 2021).

4.1.2 ANTIBIOTICOTERAPIA E RESISTÊNCIA BACTERIANA

As consequências do uso de antimicrobianos têm causado uma das maiores preocupações para a comunidade farmacêutica: a resistência bacteriana. Um conjunto de microrganismos que carregam genes associados à resistência que chamamos de resistomas. Existe o resistoma residente (bactérias que transportam genes de resistência a antimicrobianos) e o resistoma transitório (genes de resistência transportados por bactérias) (SHAH *et al.*, 2021).

Em outro estudo, de FRANCINO (2016), não apenas a microbiota adulta apresenta um reservatório de resistência, mas crianças e bebês também têm

apresentado uma vasta variedade de genes resistentes. Observou-se que, análises recentes mostraram que inúmeros genes de resistência a antimicrobianos podem ser identificados nas fezes de bebês, até mesmo no mecônio (material acumulado no trato gastrointestinal durante a vida fetal) (FRANCINO *et al.*, 2016).

A prevalência de infecções oportunistas por *C. difficile* pode ser oriundo de cepas resistentes, afirma SILVA JÚNIOR (2012) Além disso, a *Klebsiella pneumoniae* serve como um reservatório de infecção. Portanto, a microbiota intestinal desempenha um papel importante na prevenção de infecções, uma das estratégias para contrapor essas agressões ao hospedeiro é o transplante fecal. O transplante fecal é altamente eficaz e recomendado em pacientes com infecções recorrentes por *C. difficile*. Foi proposto para erradicar resistomas que carregam genes resistentes a antimicrobianos, porém esses genes também podem ser adquiridos no receptor através das fezes de doadores não-saudáveis, isso destaca a necessidade da seleção de doadores de fezes saudáveis (SILVA JÚNIOR *al.*,2012).

4.1.3 UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS POR GESTANTES E SUAS ALTERAÇÕES

No estudo de DOMINGUEZ-BELLO (2019), foram revisados o papel da microbiota no desenvolvimento humano, sendo levado em consideração o processo evolutivo na relação materno-fetal, e essa contribuição para a nutrição e crescimento do feto (DOMINGUEZ-BELLO *et al.*, 2019).

A microbiota pode exercer efeitos sobre as próximas gerações a partir da gestação, via microbiota materna e por respostas imunológicas. Desta forma podemos relacionar esse estudo com a utilização de medicamentos pelas gestantes a qual traz na sua revisão sistemática que é justamente durante a gravidez onde o organismo sofre alterações, sendo a maioria não patológica, porém algumas mulheres precisam do uso de alguns medicamentos seja por alguma patologia ou alteração fisiológica, levando assim ao uso de alguns medicamentos prescritos nessa fase, e um desses medicamentos são os antibióticos. Além disso, o que deve ser levado em conta é que a maioria desses medicamentos, incluindo os antibióticos, podem atravessar a barreira placentária, podendo apresentar toxicidade ao bebê (SILVA *et al.*, 2020).

Nos Estados Unidos (EUA) foi feito um estudo laboratorial onde a administração de alguns antimicrobianos em camundongos mudaram as proporções das bactérias intestinais e afetaram o desenvolvimento das células linfóides pulmonares. Segundo esse estudo, cerca de uma em cada duas mulheres recebem prescrições de antimicrobianos durante a gravidez (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2019).

Contudo, outro tema bastante abordado é o uso da antibioticoterapia em gestantes. Uma das patologias mais recorrentes são as infecções urinárias. A infecção do Trato Urinário gestacional ocorre por alterações nas mudanças anatômicas e fisiológicas do corpo, além de mecanismos hormonais, com isso temos a predisposição dos elevados números de casos de contaminação. Este fato está diretamente relacionado e influenciado pelo aumento da resistência de antimicrobianos. Quando se utiliza uma antibioticoterapia de forma incorreta e exacerbada, essa flora materna fica comprometida, podendo levar riscos à mãe e ao feto, sendo assim notado essas alterações a curto ou longo prazo (COLARES *et al.*, 2018).

4.1.4 USO DE ANTIBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INFANTIL E SUA CORRELAÇÃO COM A OBESIDADE

No estudo de CAVALCANTE (2020) cita-se que, a obesidade é tida atualmente como uma pandemia global, a qual se tornou um problema de saúde pública, devido a sua associação com o desencadeamento de diversas patologias. O estudo teve como objetivo a análise do impacto da ação dos antibióticos na modulação da microbiota intestinal em indivíduos saudáveis. Esse estudo acadêmico foi realizado com indivíduos desde a fase pré-natal até os seus dezesseis anos de idade, os quais foram submetidos à exposição de antibióticos. Desta forma, os resultados encontrados revelaram que a microbiota intestinal participa ativamente dos gastos metabólicos humanos, e que desta forma diversos fatores acabam participando dessa modulação e dessa composição (CAVALCANTE *et al.*, 2020).

O comportamento alimentar está diretamente ligado ao estilo e hábitos de vida do indivíduo. O hábito de vida ocidental conduz aos hábitos inadequados que constituem em doenças e agravos não transmissíveis como obesidade, hipertensão

arterial e diabetes mellitus. Os maus costumes e a falta de cuidado com a função intestinal fazem com que as bactérias patogênicas aumentem, causando um desequilíbrio da microbiota intestinal (SOUZA et al., 2021).

Além disso, no estudo de FILHO (2019) o autor traz um fator que é observado na gênese da obesidade infantil, o papel do desequilíbrio precoce da flora intestinal, causada por uma variedade de fatores dietéticos e ambientais. Um fator observado na gênese da obesidade infantil é o papel do desequilíbrio precoce da microbiota intestinal, causado pela ação de fármacos bactericidas e/ou bacteriostáticos. O aumento do peso nos primeiros anos de vida tem demonstrado ser um risco significativo para a obesidade, de difícil tratamento na idade adulta (FILHO et al., 2019).

4.1.5 DEPRESSÃO E DISBIOSE

A depressão é uma doença multifatorial. O desenvolvimento do mecanismo da doença acontece por distúrbios neurológicos que são capazes de alterar a distribuição de neurotransmissores em várias regiões do cérebro. Novas pesquisas sugerem que um dos fatores que pode estar associado com a etiologia da doença é o desequilíbrio entre eixo cérebro-intestino-microbiota. O autor acima ainda cita que recentes relatos da literatura têm demonstrado que o eixo intestino-cérebro é capaz de se apresentar como um possível papel na relação entre disfunção microbiana intestinal e doenças cognitivas (DE CASTRO et al., 2022).

No caso da depressão, a disbiose promove o aumento da permeabilidade intestinal e causa alterações na proporção das espécies microbianas, desencadeando resposta imune local e sistêmica. Desta forma, irá ocorrer o enfraquecimento da barreira epitelial intestinal, associada às alterações normais que são capazes de influenciar negativamente o sistema nervoso central (SNC), possivelmente ajudando a desencadear o quadro depressivo. Os novos estudos demonstram que o eixo intestino-cérebro-microbiota é capaz de se apresentar como um papel crucial na relação entre a disbiose microbiana e doenças cognitivas cerebrais (SANDOVAL et al., 2021).

Em tese, sabemos que a alteração dos neurotransmissores pode levar à depressão. Em relação a fisiopatologia da doença, a autora BARANDOUZI (2020) afirma que a microbiota é capaz de influenciar nos níveis de neurotransmissores no

corpo, através de estímulos da produção de metabólitos do intestino para o sistema nervoso central (SNC). As alterações da microbiota e o aumento de translocação de endotoxinas bacterianas estão ligadas à ativação do sistema imunológico e do eixo HPA (Hipotálamo-Pituitária-Adrenal). Os ácidos graxos de cadeia curta podem estimular a liberação de serotonina por exemplo e, os metabólitos produzidos pela microbiota intestinal afetam o comportamento emocional, influenciando os neurotransmissores (BARANDOUZI *et al.*, 2020).

Dentro da bioquímica, o estudo de CHEUNG (2019) diz que, as bactérias transformam oligossacarídeos indigestíveis em ácidos graxos de cadeia curta, incluindo acetato, propionato, butirato e valerato. Esses ácidos graxos estão envolvidos na produção de neurotransmissores e neuroproteção, podendo penetrar a barreira hematoencefálica. Porém, a disbiose resulta no aumento de putrefação de bactérias, o que resulta em produtos tóxicos como amônia, putrescina e fenol. Em estudos de cultura de células, descobriu que a microbiota intestinal produz precursores de neurotransmissores como triptamina, incluindo o GABA (produzido por *Bifidobacterium*), serotonina, norepinefrina e dopamina. Além disso, um estudo relatou que roedores com uma manipulação livre de germes na microbiota exibiram níveis aumentados de serotonina no hipocampo, junto a níveis aumentados de triptofano (precursor da serotonina) (CHEUNG *et al.*, 2019).

Essa ligação bidirecional entre o intestino e o cérebro é de grande importância para uma abordagem mais abrangente no tratamento da depressão. Além de que, a modulação da microbiota cria uma nova perspectiva acerca da fisiopatologia, prevenção e tratamento da depressão. Entretanto, o autor evidencia que o estudo desse mecanismo ainda não é conclusivo. Embora os estudos que exploram o papel da microbiota intestinal em vários processos de doenças sejam promissores, os mecanismos ainda não foram totalmente elucidados. Diante disso, os achados ainda não está claro se há um filo específico de bactérias intestinais que se correlaciona com a depressão, já que a diferença na colonização de bactérias patogênicas pode estar relacionada ao tipo de depressão, as medicações consumidas e outras patologias (DE CASTRO *et al.*, 2022).

4.2 TRATAMENTO:

4.2.1 PROBIÓTICOS PARA O CONTROLE DA MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal é composta por diversos grupos bacterianos, os quais desempenham uma influência significativa sobre a saúde do hospedeiro. Esse equilíbrio é extremamente importante para termos essa microbiota funcionando de forma harmônica. Esse equilíbrio pode ser influenciado por diversos fatores como: características genéticas e imunológicas do hospedeiro, uso de antimicrobianos, entre outros (TAVARES *et al.*, 2011).

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos, que ao serem administrados em quantidade adequada, oferecem vantagens para a saúde do hospedeiro. Alguns dos efeitos dos probióticos são: a normalização da microbiota, diminuição da permeabilidade intestinal, proteção contra invasores patogênicos, entre outros. Possuem a capacidade de modificar a composição da microbiota, de forma que as bactérias benéficas tornam-se a maioria predominante (DE CASTRO *et al.*, 2016).

Um dos fatores que promove o descontrole da microbiota intestinal é a utilização de drogas antimicrobianas. Os antimicrobianos podem inibir o crescimento ou destruir bactérias e outros microrganismos. Sendo eles um dos principais fatores da alteração da microbiota natural do organismo o que prova a sua substituição por germes resistentes às drogas em uso, os quais irão proliferar e podem provocar quadros patológicos diversos (TAVARES *et al.*, 2011).

Dentre esse mesmo parâmetro podemos citar mais outro estudo clínico o qual demonstraram que as cepas consideradas probióticas são capazes de sobreviver ao processo digestivo, sendo que algumas dessas cepas são capazes de se aderir à mucosa intestinal. Foi observado que a ingestão de probióticos resulta em melhoria da qualidade de vida de indivíduos com doenças crônicas medidas pelo sistema imunológico ou doenças inflamatórias. O uso dos probióticos podem oferecer a saúde do hospedeiro a modulação da microbiota intestinal e reestruturação. A restauração da microbiota após a antibioticoterapia, desejável, principalmente após longa exposição, é uma das ações benéficas que se pode atribuir ao uso de probióticos (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

5. CONCLUSÃO

Com base nos artigos revisados para a construção desse trabalho, o uso da antibioticoterapia traz inúmeras consequências a curto e longo prazo na microbiota intestinal do indivíduo. A disbiose causada pelo excesso de antimicrobianos dispõe de algumas desvantagens e consequências de cunho patológico ou não patológico para o paciente que utiliza essas medicações. A antibioticoterapia é individualizada para cada tipo de tratamento e de paciente, além de que, o tratamento tem o tempo adequado para ser utilizado.

Os estudos citados demonstraram que as consequências do uso inadequado de antimicrobianos na microbiota intestinal está relacionado a diversas patologias, entre elas sistêmicas, imunológicas e neurológicas, além dos fatores de riscos devido à disbiose no seu hospedeiro. Desta maneira, percebe-se que existem fatores fidedignos que causam essas alterações da microbiota intestinal, e a sua desarmonização após a alteração da flora.

Embora existam restrições na compra dos antimicrobianos, ainda assim, existem locais que vendem esse tipo de medicamento sem prescrição médica, o que facilita o uso irracional. Essa classe de medicamentos, tem toda uma posologia a ser seguida, quando se utiliza muitas vezes o mesmo medicamento, existe o risco da resistência antimicrobiana que pode acometer a microbiota desse indivíduo.

Dentro do âmbito farmacêutico, principalmente com o crescimento da farmácia clínica, é de suma importância a necessidade de repassar as informações sobre o uso racional e adequado de antimicrobianos, além de falar sobre os seus efeitos adversos e o quanto isso é prejudicial a microbiota do indivíduo. A corrida de novos fármacos demanda estudos e pesquisas que levam anos para serem produzidos e comprovados como eficazes, logo, é responsabilidade do farmacêutico a dispensação informativa e racional sobre todas as terapias, principalmente a antibioticoterapia.

REFERÊNCIAS

ALÓS, JUAN-IGNACIO (2014). **RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS: UNA CRISIS GLOBAL. ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA.** ELSEVIER ESPAÑA, S.L.U. Y SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA (), S0213005X14003413-. DOI:10.1016/J.EIMC.2014.10.004.

ANDREO-MARTÍNEZ, P. GARCÍA-MARTÍNEZ, N.; SÁNCHEZ-SAMPER, E. P. **LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES MENTALES A TRAVÉS DEL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO.** REVISTA DE DISCAPACIDAD, CLÍNICA E NEUROCIÊNCIAS, V. 4, N. 2, P. 52, 15 JUL. 2017.

BARANDOUZI ZA, STARKWEATHER AR, HENDERSON WA, GYAMFI , CONG. **COMPOSIÇÃO ALTERADA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** PSQUIATRIA DE FRENTE. 10 DE JUNHO DE 2020;11:541. DOI: 10.3389/FPSYT.2020.00541. PMID: 32587537; PMCID: PMC7299157.

BECATTINI S, TAUR Y, PAMER EG. **ALTERAÇÕES INDUZIDAS POR ANTIBIÓTICOS NA MICROBIOTA INTESTINAL E NA DOENÇA.** *TENDÊNCIAS MOL MED* . 2016;22(6):458-478. DOI:10.1016/J.MOLMED.2016.04.003

CHEUNG, SG, GOLDENTHAL, AR, UHLEMANN, AC, MANN, JJ, MILLER, JM E SUBLETTE, ME (2019). **REVISÃO SISTEMÁTICA DA MICROBIOTA INTESTINAL E DEPRESSÃO MAIOR.** *FRONTEIRAS EM PSQUIATRIA* , 10 , 34.

DE CASTRO, A. C. X. C. G. ET AL. **DEPRESSÃO E DISBIOSE: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.** *RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR* - ISSN 2675-6218, V. 3, N. 2, P. E321108, 7 FEV. 2022

DOMINGUEZ-BELLO, M. G. ET AL. **ROLE OF THE MICROBIOME IN HUMAN DEVELOPMENT.** *GUT*, V. 68, N. 6, P. 1108–1114, 22 JAN. 2019.

ELVERS KT, WILSON VJ, HAMMOND A, ET AL. **ALTERAÇÕES INDUZIDAS POR ANTIBIÓTICOS NA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA PARA OS ANTIBIÓTICOS MAIS COMUMENTE PRESCRITOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA NO REINO UNIDO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** *BMJ ABERTO*. 2020;10(9):E035677. PUBLICADO EM 21 DE SETEMBRO DE 2020. DOI:10.1136/BMJOPEN-2019-035677

EYLER, RACHEL F E KRISTINA SHVETS. **FARMACOLOGIA CLÍNICA DE ANTIBIÓTICOS.** *REVISTA CLÍNICA DA SOCIEDADE AMERICANA DE NEFROLOGIA: CJASN* VOL. 14,7 (2019): 1080-1090. DOI:10.2215/CJN.08140718

FILHO, P. A. D. W. FERREIRA, A. M. V. **ANTIBIÓTICOS NAS FASES INICIAIS DA VIDA: UM PRECURSOR DA OBESIDADE INFANTIL.** REVISTA PORTAL: SAÚDE E SOCIEDADE, V. 4, N. 1, P. 1028–1054, 27 MAIO 2019.

FRANCINO, M. P. **ANTIBIOTICS AND THE HUMAN GUT MICROBIOME: DYSBIOSES AND ACCUMULATION OF RESISTANCES.** FRONTIERS IN MICROBIOLOGY, V. 6, 12 JAN. 2016.

LIU C, CHEUNG WH, LI J, *ET AL.* **ENTENDENDO A MICROBIOTA INTESTINAL E A SARCOPENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** *J CAQUEXIA SARCOPENIA MÚSCULO* . 2021;12(6):1393-1407. DOI:10.1002/JCSM.12784

OLIVEIRA, J. C. DA S. DE *ET AL.* **INFECÇÃO URINÁRIA EM GESTANTES E AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.** MOSTRA INTERDISCIPLINAR DO CURSO DE ENFERMAGEM, N. 0, 7 MAR. 2019

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. DOS S. **COLONIZAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE DO HOSPEDEIRO** - DOI: 10.5102/UCS.V14I1.3629. UNIVERSITAS: CIÊNCIAS DA SAÚDE, V. 14, N. 1, 13 JUL. 2016.

SANDOVAL, R. *ET AL.* **ANTIBIÓTICOS Y DISBIOSIS. ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA,** V. 41, N. 3, P. 118–122, [S.D.].

SILVA JÚNIOR, M. **RECENT CHANGES IN CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION.** EINSTEIN (SÃO PAULO), V. 10, N. 1, P. 105–109, MAR. 2012.

SILVA, L. K. P. MARQUES, A. E. F. **UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR GESTANTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.** REVISTA DE ATENÇÃO À SAÚDE, V. 17, N. 62, 21 JAN. 2020.

SOUZA, C. S. C. DE *ET AL.* **A IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL E SEUS EFEITOS NA OBESIDADE.** RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT, V. 10, N. 6, P. E52110616086, 8 JUN. 2021.

SHAH, T. *ET AL.* **THE INTESTINAL MICROBIOTA: IMPACTS OF ANTIBIOTICS THERAPY, COLONIZATION RESISTANCE, AND DISEASES.** INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, V. 22, N. 12, P. 6597, 20 JUN. 2021.

SCHWARTZ, DREW J *ET AL.* **“COMPREENDENDO O IMPACTO DA PERTURBAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS NO MICROBIOMA HUMANO.”** *GENOMA MEDICINA* VOL. 12,1 82. 28 DE SETEMBRO DE 2020, DOI:10.1186/S13073-020-00782-X

TAVARES, T.; SANTOS, D.; VARAVALHO, M. **REVISTA CIENTÍFICA A IMPORTÂNCIA DE PREBIÓTICOS PARA O CONTROLE E/OU REESTRUTURAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL.** [S.L: S.N.]. DISPONÍVEL EM: <[HTTPS://ASSETS.UNITPAC.COM.BR/ARQUIVOS/REVISTA/41/5.PDF](https://assets.unitpac.com.br/arquivos/revista/41/5.pdf)>