



A INFLUÊNCIA DOS FÁRMACOS SOBRE A MICROBIOTA GASTROINTESTINAL HUMANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Giovanna Zuzarte Candido¹, Edson José Mazarotto¹, Paulo César Gregório¹,
Caroline Cardozo Gasparin¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p1382-1404>

Artigo recebido em 21 de Julho e publicado em 10 de Setembro de 2024.

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A microbiota intestinal humana apresenta um papel fundamental na degradação dos alimentos e na homeostase do organismo. Idade, questões sociais, uso de medicamentos e até mesmo a dieta podem influenciar e modificar a abundância e a diversidade das bactérias que a compõe. A maioria dos medicamentos causam alterações na microbiota intestinal, resultando em aumento na abundância de alguns táxons e diminuição de outros; este fato decorre não somente de antibióticos, mas também de diversas classes, tais como: inibidores da bomba de prótons, drogas de abuso, antidepressivos, antiparkissonianos e quimioterápicos. O presente trabalho busca comparar artigos para a produção de uma revisão de literatura sobre a interação das principais classes farmacológicas com a microbiota intestinal humana. Observa-se que a microbiota intestinal se comunica com o cérebro através do eixo intestino-cérebro, influenciando o humor, a cognição e o comportamento. Sua construção se inicia no nascimento, sendo moldada pelo parto, tipo de alimentação e exposição a antibióticos, entre outros. Ao longo da vida a composição se estabiliza e com a idade avançada, pode ocorrer um desequilíbrio, favorecendo o desenvolvimento de doenças. A disbiose da microbiota intestinal pode ocasionar uma série de problemas como doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, doenças inflamatórias e até câncer. Além disso, é notável a existência de uma dupla influência: sua interferência sobre a resposta aos medicamentos, bem como a alteração de sua composição pelos fármacos. Antibióticos, por exemplo, podem causar disbiose, enquanto outros fármacos, como a metformina, podem ter seus efeitos modulados pela microbiota. Desta forma, a microbiota intestinal é um componente essencial da nossa saúde, influenciando diversos aspectos do nosso organismo. Compreender a relação entre a microbiota e a saúde abre caminhos para novas abordagens terapêuticas e preventivas para diversas doenças.

Palavras-chave: Microbiota Gastrointestinal, Fármacos, Sistema Gastrointestinal Humano; Eixo intestino-cérebro.



THE INFLUENCE OF DRUGS ON THE HUMAN GASTROINTESTINAL MICROBIOTA: A LITERATURA REVIEW

ABSTRACT

The human intestinal microbiota plays a fundamental role in food degradation and organismal homeostasis. Age, social factors, medication use, and even diet can influence and modify the abundance and diversity of the bacteria that compose it. Most medications cause alterations in the intestinal microbiota, resulting in an increase in the abundance of some taxa and a decrease in others. This effect is not only due to antibiotics but also various other classes such as proton pump inhibitors, narcotic, antidepressants, antiparkinsonian drugs, and chemotherapeutics. This study aims to compare articles to produce a literature review on the interaction of major pharmacological classes with the human intestinal microbiota. It is observed that the intestinal microbiota communicates with the brain through the gut-brain axis, influencing mood, cognition, and behavior. Its formation begins at birth, being shaped by delivery mode, type of diet, and exposure to antibiotics, among other factors. Throughout life, the composition stabilizes, and with advanced age, an imbalance may occur, favoring the development of diseases. Dysbiosis of the intestinal microbiota can cause a range of problems such as cardiovascular diseases, diabetes, obesity, inflammatory diseases, and even cancer. Additionally, microbiota can influence drug responses and drugs can modify its composition. Antibiotics, for example, can cause dysbiosis, while other drugs like metformin can have their effects modulated by the microbiota. Thus, the intestinal microbiota is an essential component of our health, influencing various aspects of our organism. It is important to highlight that better understanding of the relationship between microbiota and health can help in the development of studies regarding new therapeutic and preventive approaches to various diseases.

Keywords: Gastrointestinal microbiota, Drugs, Human Gastrointestinal System, Gut brain-axis.

Instituição afiliada – ¹ UniEnsino – Centro Universitário do Paraná

Autor correspondente: *Caroline Cardozo Gasparin* - carolinecardozogasparin@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal humana é composta por uma grande diversidade de bactérias e apresenta papéis importantes no organismo, como na degradação dos alimentos em menores moléculas para absorção, e na homeostase geral do organismo (ADAK; KHAN, 2019). Ela é composta principalmente por sete filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Cyanobacteria*, os quais perfazem 90% do total da população total de bactérias (MANOS, 2022).

A microbiota sofre modificações e interações por diversos fatores como dieta, doenças preexistentes, idade e utilização de fármacos (RAJILIĆ-STOJANOVIĆ; DE VOS, 2014). Estas modificações podem causar um estado denominado disbiose, caracterizado por um desequilíbrio da microbiota e efeitos danosos, decorrentes de mudanças quali e quantitativas (MELO; OLIVEIRA, 2018). Resultante desse processo, pode ocorrer crescimento indesejado de espécies fermentadoras ou metanogênicas, que podem causar gases, desconforto, diarreia e outros sintomas passíveis de serem reverberados pelo eixo intestino-cérebro, causando problemas de saúde mental, como depressão, ansiedade, insônia, entre outros (ANGOA-PÉREZ; KUHN, 2021).

A maioria dos medicamentos causam alterações na microbiota intestinal, causando aumento na abundância de alguns táxons e diminuição em outros. Observa-se que não somente os antibióticos causam essas alterações, mas também outras classes como inibidores da bomba de prótons, drogas de abuso, antidepressivos, antiparkissonianos e quimioterápicos (KARIM *et al.*, 2023).

Os quimioterápicos, por exemplo, constituem substâncias a serem metabolizadas, imunomoduladas e podem sofrer alterações estruturais promovidas pelas bactérias. No entanto, também é perceptível as mudanças de abundância e diversidade na microbiota de base (BADGELEY *et al.*, 2021). A maioria dos quimioterápicos não tem especificidade e geralmente produzem toxicidade significativa para as células que apresentam uma renovação acelerada, como exemplo os derivados de platina (oxaliplatina e cisplatina), que matam células tumorais ao inibir a replicação do DNA e causar a destruição das membranas celulares (CHENG *et al.*, 2021).



Dada relevância da temática abordada, o presente trabalho busca comparar artigos para a produção de uma revisão de literatura sobre a interação das principais classes farmacológicas com a microbiota intestinal humana

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, cujas informações foram pesquisadas em revistas científicas de interesse e nas bases de dados Pubmed, Medline e Web of Science. Os descritores utilizados para a busca foram: drugs, gut, microbiota, tendo sido obtido um total de 4.844 artigos.

Após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados documentos em inglês que respondessem de forma satisfatória à temática central da presente pesquisa, a qual abrange as seguintes questões norteadoras “Importância da microbiota intestinal”; “relevância do eixo intestino-cérebro”; “Interação entre fármacos e microbiota”. Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2006 até março 2024.

Foram excluídos desta pesquisa, artigos publicados fora do período temporal e idiomas supracitados, que não mantinham relação com o tema e que utilizavam animais como principais focos da pesquisa.

RESULTADOS

A microbiota, formada por bactérias, fungos e protozoários, tende a ser o mais proeminente dos nichos ecológicos humanos, presentes nas cavidades orais, no trato intestinal, superfície da pele, esôfago, superfície da pele e outros. A microbiota mais conhecida é a do trato gastrointestinal, sendo essencial para o hospedeiro, pois apresenta a capacidade de degradar nutrientes em substratos menores para que as células intestinais consigam absorver, além disso, ainda é responsável por manter equilíbrio energético, contribuir para a homeostase e o bem-estar do hospedeiro (LEW *et al.*, 2019). Podem ser encontradas cerca de 3000 espécies, divididas em 11 filos, sendo os principais (compreendendo 90% da população bacteriana) *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* (MANOS, 2022).



As questões geográficas, sociais e etárias influenciam as composições da microbiota básica, sendo necessário mais análises de coorte para estabelecimento de uma composição basal (MANOS, 2022). A TABELA 01 demonstra as funções dos principais gêneros bacterianos encontrados no trato. Outras questões, como o eixo intestino-cérebro (*gut-brain axis* - GBA), também apresentam capacidade de influenciar na microbiota. É caracterizado por ser uma rede de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso e o entérico. O eixo inclui vias de sinalização endócrinas, humorais, metabólicas e imunológicas, que permitem o cérebro influenciar em atividades intestinais, o intestino influenciar no humor, cognição e na saúde mental (MAYER; NANCE; CHEN, 2022).

O estresse prolongado, seja psicológico ou físico, pode perturbar as vias do GBA, causando desregulações, como a diminuição da diversidade bacteriana, diminuição da barreira de muco protetora do epitélio intestinal e a um possível aumento na permeabilidade da parede intestinal, podendo levar a disseminação de componentes bacterianos na corrente sanguínea, causando um estado pró-inflamatório no hospedeiro. Também existe regulação por meio dos hormônios do hospedeiro, que são capazes de modificar a microbiota, afetando a motilidade e a função digestiva (LEW *et al.*, 2019; SHAH; NG, 2023).

A comunicação com o GBA se dá através de metabólitos bacterianos (Ácidos graxos de cadeia curta, ácidos biliares, metabolitos do triptofano) e neurotransmissores (dopamina e ácido-aminobutírico) (YANG *et al.*, 2023). Os ácidos graxos de cadeia curta (*short chain fatty acids* – SCFA) sendo um produto primário da fermentação de fibras alimentares no cólon, quando fora do trato gastrointestinal são capazes de alterar a maturação e função da micróglia; ademais, outro metabólito importante a ser ressaltado é o triptofano, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo um precursor da síntese da serotonina (MECKEL; KIRALY, 2019).

A microbiota humana é separada em três enterotipos distintos: *Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus*. O enterotipo 1, é caracterizado pela dominância de *Bacteroides* com atividades sacarolíticas e proteolíticas; o segundo enterotipo apresenta a *Prevotella* como dominante e atua como degradador de mucina; e o



último, o enterotipo 3, é caracterizado pela dominância do gênero *Ruminococcus* e apresenta atividades de degradação de mucina e transporte de açúcar pela membrana. O primeiro enterótipo está envolvido na síntese de biotina, riboflavina, pantotenato e ascorbato, enquanto o segundo, na síntese de tiamina e folato (ADAK; KHAN, 2019).

É válido ressaltar que para qualquer dos enterotipos supracitados, a abundância bacteriana pode se diferenciar de indivíduo para indivíduo, onde somente alguns membros funcionam como uma microbiota central, a exemplo da *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* e *Bacteroides uniformis* que apresentam uma baixa frequência relativa < 0,5%. Cada filo apresenta uma função importante para todo o corpo, como é possível verificar na TABELA 01 (ADAK; KHAN, 2019).



TABELA 01 – FUNÇÕES DOS PRINCIPAIS FILOS, ORDEM E GÊNEROS ENCONTRADOS NO TRATO GASTROINTESTINAL

ORDEM	GÊNERO	FUNÇÃO E CARACTERÍSTICAS GERAIS
Filo <i>Actinobacteria</i>		
<i>Actinomycetales</i>	<i>Propionibacterium</i> , <i>Corynebacterium</i>	<ul style="list-style-type: none">○ Fração dominante em bebês. Produtoras de acetato e lactato.○ Possuem capacidade de diminuir várias doenças, como deficiência de vitamina K e síndrome do intestino irritável.○ Abundância variando em 10^8 e 10^{10} células.○ Capacidade de fermentar diferentes carboidratos, como açúcares complexos, amido e glicogênio para produção de etanol e gás hidrogênio.
<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Coriobacteriales</i>	+ de 12 gêneros	
Filo <i>Bacteroidetes</i>		
<i>Bacteroidales</i>	<i>Alistipes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Paraprevotella</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Barnesiella</i> , <i>Tannerella</i> , <i>Odoribacter</i> e <i>Porphyromonas</i>	<ul style="list-style-type: none">○ Ligados a conversões metabólicas essenciais, com atividades proteolíticas.○ Abundância de 10^{11} células.○ Desconjugação de ácidos biliares e aumento de muco intestinal. Grupo mais estável da microbiota de adultos saudáveis.○ Quando reduzido, está associado a obesidade, síndrome do intestino irritável e aumentado em diabéticos.
Filo <i>Firmicutes</i>		
<i>Bacillales</i>	<i>Atopobium</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Eggerthia</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Gemella</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>Ruminococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> ,	<ul style="list-style-type: none">○ Grupo mais diversificado e abundante, com 80% da microbiota intestinal.○ Maior parte é capaz de esporular e apresentam alta taxa de sobrevivência fora do TGI.○ Um dos grupos mais diversificados é a classe <i>Bacilli</i>, dominantes na parte superior do TGI.



**A INFLUÊNCIA DOS FÁRMACOS SOBRE A MICROBIOTA GASTROINTESTINAL HUMANA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Candido et. al.

	<i>Veillonella, Weissella</i>	
<i>Filo Proteobacteria</i>		
<i>Campylobacterales</i>	<i>Campylobacter, Helicobacter</i>	<ul style="list-style-type: none">○ Gram negativo, sem muita abundância, cerca de 1%.○ Frequentemente associados a diarreias, apresenta membros que são de uma microbiota normal, porém podem atuar como patógenos oportunistas em pacientes imunossuprimidos.

FONTE: Autores



EVOLUÇÃO DA MICROBIOTA: DO BEBÊ AO ADULTO

O desenvolvimento da microbiota ocorre junto ao nascimento, mesmo que o feto seja exposto durante a gestação a uma vasta quantidade de bactérias no útero. Diversas situações conseguem realizar sua modulação junto com a exposição da microbiota materna, como o uso de antibióticos, tipo de parto, o tipo de alimentação do bebê (fórmula ou amamentação) (MANOS, 2022; WILLIAMS *et al.*, 2019).

Conforme reportado por Williams *et al.* (2019), dados comparativos do microbioma do leite materno e da microbiota intestinal de bebês nos primeiros 6 meses de vida, mostra que mesmo apresentando a composição diferente, estão intimamente ligados de acordo análises de correlação canônica, ou seja, são modulados pelos mesmos motivos. Isso ocorre devido ao alto consumo de lisoenzima, imunoglobulinas, lactoferrinas, glicanos. Verifica-se que nesta fase bactérias do gênero *Bifidobacterium sp.* e *Lactobacillus sp.* são mais prevalentes, enquanto bebês que são alimentados com fórmula apresentam maior concentração de *Clostridium*, *Granulicatella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* e *Bilophila* (ADAK; KHAN, 2019; MANOS, 2022; WILLIAMS *et al.*, 2019).

Verifica-se que quando há a introdução dos alimentos sólidos a prevalência muda para o gênero *Bacterioides spp.*, gênero capaz de catabolizar açúcares a base de amido em dietas mais completas (MANOS, 2022).

Além disso, é notável que com o passar do tempo e a introdução de mais alimentos sólidos, outros gêneros tendem a aumentar, como *Atopobium*, *Clostridium*, *Akkermansia*, *Bacterioides* e *Ruminococcus*, enquanto outros tendem a diminuir sua prevalência, como os gêneros *Escherichia* e *Staphylococcus spp.* Nestas fases a composição da microbiota ainda tende a espelhar a dieta, pois a flora residente ainda não é totalmente estabelecida (ADAK; KHAN, 2019; MANOS, 2022).

No entanto, na idade adulta, os indivíduos saudáveis apresentam um conjunto essencial de espécies presentes independente da dieta ou localização. Já foram identificadas mais de 160 espécies (RAJILIĆ-STOJANOVIĆ; DE VOS, 2014), sendo os filos mais proeminentes o *Firmicutes* (A espécie gram-positiva *Clostridiodes sp.*) e *Bacteroidetes* (Espécies gram-negativas *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Bacterioidetes*). Os indivíduos destes filos representam 90% das espécies bacterianas



de uma microbiota saudável (MANOS, 2022).

Em idosos centenários, há uma diminuição do Filo *Firmicutes* e aumento dos patobiontes em resposta à elevação no nível de citocinas inflamatórias (ADAK; KHAN, 2019).

Diferenças na composição da microbiota intestinal podem ser observadas de acordo com diversos fatores, tais como: idade, dieta, geografia, uso de medicamentos e doenças (SOST *et al.*, 2021).

Diante deste contexto, observa-se que a dieta pode alterar a quantidade de certos microrganismos que a compõe. Pacientes que ingerem um baixo teor de fibras (entre 1,4 a 2,5 g/dia, sendo a ingesta normal é 150 g/dia), podem demonstrar uma diminuição significativa de *Bifidobacterium spp.* e *F. prausnitzii*, resultando em uma disbiose intestinal. No geral, estudos com pacientes que faziam dietas ricas em fibras (190 g/dia), tinham resultados clínicos e melhorias benéficas do microbioma, como por exemplo, controle da glicemia e da hemoglobina glicada, e ainda um aumento na diversidade bacteriana intestinal e diminuição da quantidade de *Lactobacillus reuteri* e *Bifidobacterium longum*, espécies fermentadoras capazes de aumentar os gases e dores (WAGENAAR *et al.*, 2021).

ALTERAÇÕES DA COMPOSIÇÃO E/OU ABUNDÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL CAUSADAS POR DOENÇAS

Existem mecanismos fisiológicos complexos e sofisticados para que a relação entre as bactérias comensais e o hospedeiro prosperem, esses mecanismos incluem as separações das bactérias das células epiteliais por uma camada de muco, junções estritas entre as células epiteliais intestinais, a imunidade inata e adaptativa (LEW *et al.*, 2019).

Portanto, é válido ressaltar que fatores como a idade, etnia, genótipos/fenótipos também são de suma importância para manter a homeostase intestinal. A idade avançada pode ter efeitos prejudiciais, com a deterioração do sistema imunológico e a inflamação normal do processo de envelhecimento. Essa alteração pode causar um aumento de patógenos oportunistas, que podem culminar em uma inflamação local e uma diminuição na barreira protetora, além do aumento da



permeabilidade da parede intestinal (LEW *et al.*, 2019).

É possível também que doenças possam alterar a composição ou a abundância da microbiota, e ainda, é possível que a disbiose cause a expressão da virulência de bactérias, através da produção de citotoxinas, que estão presentes normalmente naquele habitat. Um dos casos mais comuns é a possível transmissão do *Streptococcus agalactiae* entre mãe e recém-nascido que pode ser fatal, onde somente certas cepas portadoras de um sorotipo capsular podem causar infecção no bebê (MANOS, 2022; VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010).

As doenças cardiovasculares, apresentam alta mortalidade, podendo matar 1 brasileiro a cada 90 segundos de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2023). Alguns fatores são capazes de prejudicar a função cardíaca como, o diabetes, a dislipidemia, medicamentos, hipertensão, estilo de vida e outros (NAQVI *et al.*, 2021).

Doenças cardíacas, como a caquexia cardíaca, são capazes de aumentar a permeabilidade intestinal, e conseqüentemente diminuir a reabsorção intestinal, por causa dos edemas e pouca microcirculação, causando uma translocação da microbiota. Qualquer perturbação na microbiota pode causar um efeito dominó de outras doenças e distúrbios metabólicos, como o diabetes, obesidade e próprios distúrbios cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca, dislipidemia, aterosclerose, hipertensão e doenças renais crônicas (NAQVI *et al.*, 2021).

A relação microbiana com as doenças pode ocorrer por vias indiretas como a ativação do sistema imune do hospedeiro, ou por vias diretas, através da produção de metabólitos, como toxinas, ácidos biliares, SCFA, óxidos de trimetilamina, vitamina K ou B e até por hormônios intestinais (KAZEMIAN *et al.*, 2020; NAQVI *et al.*, 2021).

A microbiota intestinal afeta a regulação do metabolismo do colesterol no fígado e consegue causar alterações na síntese dos ácidos biliares, influenciando os níveis sistêmicos de colesterol. Esses ácidos são os principais metabólitos no fígado que auxiliam na absorção de gorduras, nutrientes e vitaminas lipofílicas, e na regulação do metabolismo energético, nos níveis de lipídeos e glicose. A microbiota atua na hidrólise dos ácidos biliares em sais biliares, os ácidos são reabsorvidos e voltam ao fígado e os sais biliares agem como emulsificadores até a porção final do intestino

(KAZEMIAN *et al.*, 2020; LEW *et al.*, 2019; RIDLON *et al.*, 2014).

A hipertensão, quando causada por uma grande ingestão de sódio ao longo dos anos, afeta a digestão de proteínas e altera a diversidade da microbiota. Essa alteração inclui um aumento expressivo de *Corynebacteriaceae* e a diminuição das espécies de *Lactobacillus*, responsáveis por doenças renais crônicas, inflamações intestinais e colite (NAQVI *et al.*, 2021).

A obesidade, por sua vez, é um fator que pode modular e ser modulado pela microbiota intestinal devido a proporção dos filos *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B), onde a proporção é aumentada em pessoas obesas em comparação com as magras e tende a diminuir com a perda de peso. Isso se dá porque as *Firmicutes* são mais eficazes na quebra de carboidratos promovendo uma melhor absorção de energia, levando, dessa forma, a um ganho de peso (KOLIADA *et al.*, 2017; MANOS, 2022).

Conforme destacado por Manos (2022), as doenças inflamatórias intestinais (DII) representam um grupo de patologias que inclui a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa e levam a disbiose da microbiota intestinal, com uma proliferação de anaeróbios facultativos e cepas de *E. coli* aderentes no intestino como um todo (MANOS, 2022).

Além disso, a disbiose intestinal pode contribuir para o surgimento de várias doenças, como o diabetes, a obesidade, diversas doenças autoimunes, neurodegenerativas e distúrbios psiquiátricos. Em cada um desses casos, os metabólitos produzidos no intestino, induzem alterações em locais diferenciados (BAILEY; FRASER, 2023).

Transtornos de ansiedade generalizada causam alterações na microbiota dos pacientes conforme o estudo conduzido por Chen *et al.* (2019b), onde os gêneros *Provetella*, *Ruminococcus* e *Eubacterium* apresentam sua prevalência diminuída no grupo com a doença quando se compara grupos amostrais de pacientes com e sem (CHEN *et al.*, 2019).

Uma das doenças neurodegenerativas sem cura ou prevenção é a Doença de Parkinson, que apresenta como características clínicas predominantes a acinesia, bradicinesia, rigidez e tremores, relacionados à morte de neurônios receptores de Dopamina. O tratamento mais utilizado para a doença é a levodopa, fármaco capaz de

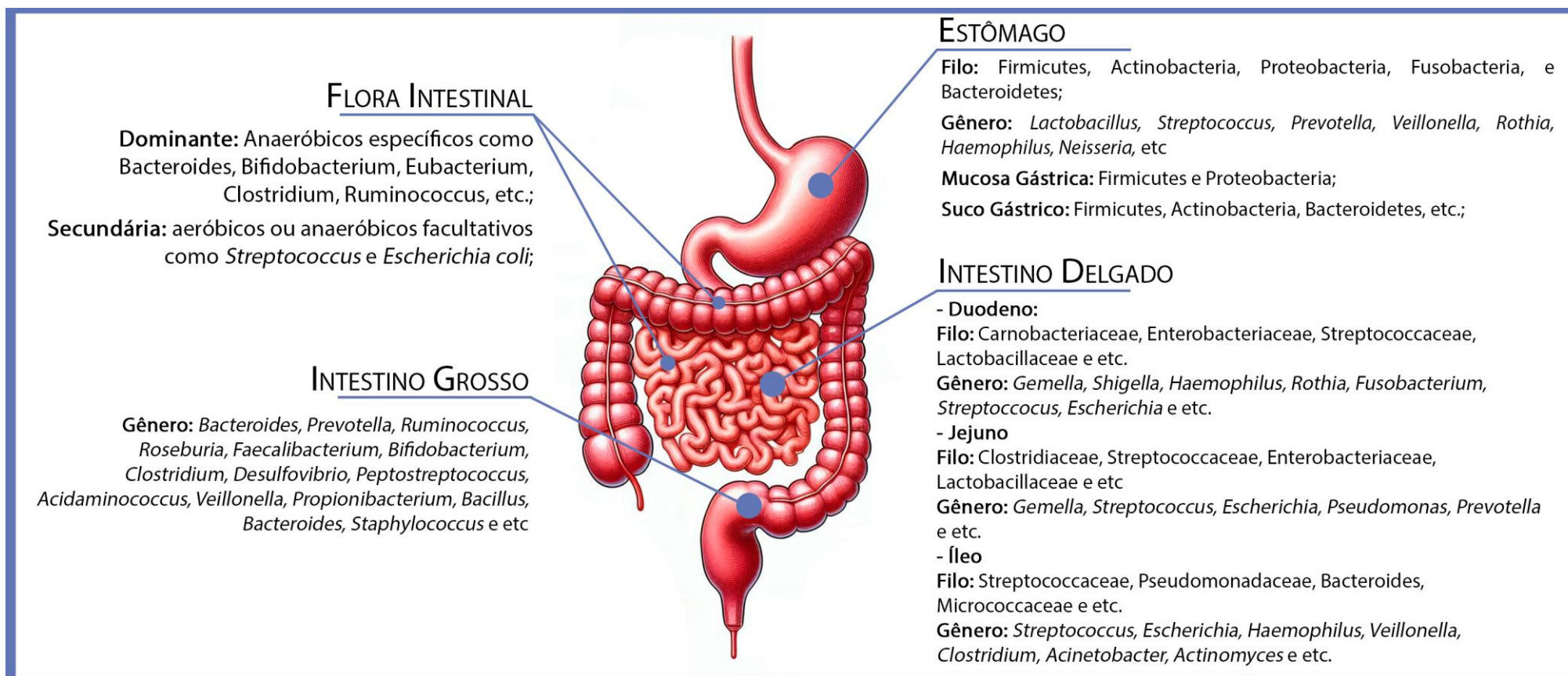
umentar as concentrações de dopamina cerebrais. Existem outros fármacos como a entacapona, que aumentam sua eficácia e diminuem os riscos de problemas motores, seu uso é benéfico, pois evita a metabolização da levodopa, aumentando a meia vida do fármaco (FU *et al.*, 2022).

A microbiota relacionada ou modulada pelo câncer refere-se a uma comunidade complexa de bactérias encontradas pelo corpo humano e tem o potencial de regular a progressão do tumor e a resposta ao tratamento (YANG *et al.*, 2023). Tradicionalmente o início do câncer é associado a mutações espontâneas durante a replicação do DNA que podem ser exacerbadas por fatores ambientais (SHAH; NG, 2023).

O câncer de estômago, por exemplo, além de ser um dos precursores do câncer de intestino, pode interferir na microflora de todo trato. Diferente do restante dos órgãos, como presente na FIGURA 01, o estômago apresenta uma flora própria com distinções apenas entre o suco gástrico, que é mais diverso, e a mucosa. Basicamente a mucosa é composta por *Firmicutes* e *Proteobacteria* e no suco gástrico já é possível encontrar outros gêneros como *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes*. Um dos fatores mais discutidos sobre a influência na microbiota é a presença da bactéria *Helicobacter pylori*. Diante deste contexto, existem pesquisas (BIK *et al.*, 2006; COKER *et al.*, 2018) que afirmam não haver diferença na abundância ou na diversidade das bactérias presentes, e ainda, há artigos (ANDERSSON *et al.*, 2008; SCHULZ *et al.*, 2015) que destacam ser esta bactéria capaz de causar o desaparecimento de algumas espécies como *Eubacterium cylindroides*, *Clostridium coccooides*, e *Clostridium ieptum* (LU *et al.*, 2022).

Estudos (SHEN *et al.*, 2014) sugerem que quando há uma disbiose intestinal, há uma proliferação de bactérias patogênicas e uma grande liberação de citotoxinas, induzindo a inflamação, danificando as células da mucosa e promovendo o desenvolvimento de câncer. Wong *et al.* (2019), por exemplo, indica haver uma elevação exacerbada de *Enterococcus faecalis*, espécie capaz de aumentar significativamente as espécies reativas de oxigênio, tornando a *E. coli* um patógeno produtor de colicina, proteína bacteriana capaz de causar danos ao DNA das células da mucosa (WONG *et al.*, 2019).

FIGURA 01 – DISTRIBUIÇÃO DAS BACTÉRIAS PELO TRATO GASTROINTESTINAL



FONTE: Autores

INTERAÇÃO DA MICROBIOTA COM OS FÁRMACOS

Alterações na microbiota podem influenciar em diversas condições patológicas, como hipertensão, doenças cardíacas, no câncer, porém ao mesmo tempo, a microbiota também é capaz de influenciar na resposta aos medicamentos. Diante deste contexto, verifica-se que vários metabólitos bacterianos são capazes de interferir em propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas de um fármaco (HOBSON *et al.*, 2022; NAQVI *et al.*, 2021).

Mesmo que o fígado seja o principal órgão no metabolismo dos fármacos, os medicamentos administrados via oral afetam a microbiota intestinal. Existem interações descritas em literatura que são mediadas pelo microbioma intestinal, entre antibióticos e anti-hipertensivos (NAQVI *et al.*, 2021).

O estudo de Yoo *et al.* (2016) mostra um aumento significativo na concentração plasmática de Amlodipina, um importante bloqueador dos canais de cálcio, em pacientes tratados com Ampicilina. O aumento é atribuído a redução da microbiota intestinal, elevando o metabolismo do hipertensivo (YOO *et al.*, 2016). Outra classe de hipertensivos, os inibidores da conversão da angiotensina (ECA), formam o butirato de sódio como metabólito, este pode aumentar a perfusão intestinal, melhorando a barreira gastrointestinal (NAQVI *et al.*, 2021).

O uso prolongado de alguns fármacos também pode levar a disbiose, como é o caso da quinolona e o metronidazol, que causam disbiose induzida por antibióticos. Outros fármacos, como a metformina e inibidores de bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol entre outros) também podem causar este efeito (KARIM *et al.*, 2023).

Um dos medicamentos mais utilizados mundialmente, a metformina, indicado para pacientes com diabetes do tipo 2, aumenta consideravelmente os níveis de *E. coli*. Até um terço dos pacientes apresentam sintomas colaterais relacionados ao intestino, como diarreia, distensão abdominal e náusea. Estes efeitos são explicados por um aumento na expressão nos genes do metabolismo gasoso e nos fatores de virulência com o aumento da bactéria (KARIM *et al.*, 2023).

Outra classe de fármacos dos mais prescritos mundialmente, os inibidores da bomba de prótons (IBP), são populares e conhecidos por tratar distúrbios gástricos relacionados com acidez estomacal, úlceras pépticas, refluxo, entre outros. Estes



causam um aumento de pH estomacal. Os medicamentos mais comuns são o esomeprazol, pantoprazol e omeprazol e são capazes de afetar todos os táxons bacterianos, como o aumento na abundância de *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae* e *Lactobacillaceae*, porém diminuem *Bifidobacteriaceae* e *Romnococcaceae* (FREEDBERG; LEBWOHL; ABRAMS, 2014; KARIM *et al.*, 2023).

Os IBP's são frequentemente prescritos como protetores gástricos para pacientes que estão em uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), estes aliviam a dor, inflamação e a febre ao inibir a ação das isoenzimas da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2). Observa-se que os AINEs impactam a composição da microbiota e para exemplificar, pode-se citar pacientes que fazem uso crônico de aspirina. Nestes, observa-se um aumento na abundância de *Acidaminococcaceae* e *Enterobacteriaceae*. O ibuprofeno, por sua vez, leva ao aumento dos gêneros *Propionibacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Puniceicoccaceae* e *Rikenellaceae* (MASEDA; RICCIOTTI, 2020).

Os antibióticos além dos potentes efeitos bactericidas, ainda podem regular os componentes bacterianos e os metabólitos derivados da microbiota. A vancomicina exerce as duas funções, ela apresenta como alvo principal as bactérias gram-positivas, esgotando, inicialmente, as bactérias produtoras de butirato intestinais, e depois, mata as bactérias que convertem os ácidos biliares primários em secundários, afetando a eficácia das quimioterapias (YANG *et al.*, 2023).

No caso dos betalactâmicos e glicopeptídeos que destroem a parede celular, como a amoxicilina e a cefazidima, é possível observar a diminuição do gênero *Bifidobacterium* spp. Além disso, a amoxicilina também afeta o microbioma oral, aumentando a abundância relativa de *Proteobacteria* e *Firmicutes*, e diminuindo a abundância de *Actinobacteria* e *Fusobacteria*. Além disso, glicopeptídeos, como a vancomicina, são capazes de diminuir a abundância de *Pseudomonas* spp, *Bifidobacterium* spp e *Commamonadaceae* e aumentar o gênero *Staphylococcus* (KARIM *et al.*, 2023).

Os estudos que investigam os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia a resposta comportamental às drogas de abuso são atualmente limitados, apesar da crescente de evidências clínicas e pré-clínicas que sugerem uma relação



entre disbiose bacteriana e o consumo de drogas. Como eles podem acelerar a patogênese não apenas dos transtornos de abuso de substâncias, mas também dos transtornos de humor e ansiedade comorbidos é um assunto extremamente relevante. Estudos futuros podem fornecer insights valiosos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes para essas condições complexas (MECKEL; KIRALY, 2019).

Usuários frequentes de álcool apresentam uma diminuição de *Firmicutes* (especificamente *Lactobacilli* e *Enterococci*) e *Actinobacteria* (*Bifidobacteria*). Porém é importante ressaltar que bebidas alcoólicas que contêm polifenóis, como o vinho, têm efeito diferenciado na microbiota, quando comparado com outras bebidas alcoólicas. Para efeito comparativo da microbiota deve-se levar em consideração o tipo, quantidade e frequência do consumo (MECKEL; KIRALY, 2019).

Estudos em humanos sobre a disbiose causada por psicoestimulantes como a cocaína são escassos, porém o estudo conduzido por Volpe *et al.* (2014) associou o abuso de cocaína com a diminuição da abundância de *Firmicutes* e o aumento de *Bacteroidetes*. Ademais, Angoa-Pérez *et al.*, (2023), mostra que os filos mais alterados pela cocaína são *Verrucomicrobia* e *Firmicutes*. Observa-se que existe uma sobreposição nos efeitos, já que a cocaína possui efeito no GBA e na microbiota intestinal (ANGOA-PÉREZ *et al.*, 2023; MECKEL; KIRALY, 2019; VOLPE *et al.*, 2014).

Os antipsicóticos são fármacos que apresentam ação psicotrópica, atuando no cérebro, modificando alguns neurotransmissores e possuem efeitos psicomotores e sedativos. Atualmente, os fármacos mais utilizados no tratamento dos transtornos depressivos são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a sertralina, a fluoxetina e a paroxetina. Estes medicamentos apresentam efeitos antibacterianos, sendo os gêneros *Streptococcus* e *Staphylococcus* extremamente vulneráveis a esses fármacos. O estudo conduzido por Shen *et al.* (2021), mostra que a própria depressão pode modular ou ser modulada pela microbiota intestinal, onde a composição é diferente no momento do diagnóstico, durante o tratamento e dos controles (SHEN *et al.*, 2021).

O medicamento mais utilizado para o tratamento da Doença de Parkinson é a levodopa, fármaco extremamente dependente da microbiota para sua metabolização:



primeiro uma tirosina descarboxilase dependente de piridoxal fosfato de *Enterococcus faecalis*, seguida por uma desidroxilase dependente de molibdênio de *Eggerthella lenta* (REKDAL *et al.*, 2019).

A levodopa pode apresentar seus efeitos potencializados por fármacos como a entacapona (não apresenta atividade antiparkinsoniana em monoterapia). A entacapona apresenta diversos efeitos colaterais, quando comparado com placebo, como dor abdominal, prisão de ventre, diarreia, náusea etc. Existem evidências que a entacapona inibe o crescimento de *Actinobacteria* e induzem os *Firmicutes* (MAIER *et al.*, 2018). Esse resultado pode sugerir que os indivíduos apresentem algum grau de constipação (FU *et al.*, 2022).

Os fármacos quimioterápicos são desenvolvidos para atingir as células cancerígenas, porém a maioria deles apresenta metabólitos nocivos, induzem a danos no DNA ou interferem nos ciclos de replicação celular, causando alterações na microbiota, em sua diversidade ou abundância (HOBSON *et al.*, 2022). Existe um crescimento de evidências da importância das bactérias presentes no trato gastrointestinal, que poderia até ser usado para monitorar a progressão do câncer (POPE *et al.*, 2017) ou como um parâmetro de resposta às terapias oncológicas (CHAPUT *et al.*, 2017). A modulação da microbiota pode influenciar na resposta dos quimioterápicos, portanto a saúde intestinal é uma das principais questões terapêuticas que se deve levar em conta durante o tratamento (HOBSON *et al.*, 2022).

No estudo conduzido por Hobson *et al.* (2022), foram utilizados dois quimioterápicos, a hidroxycarbamida e a daunorrubicina, com atuações semelhantes, mas vias de administração diferentes. A hidroxycarbamida foi um dos primeiros quimioterápicos citotóxicos prescritos para a administração oral, é um inibidor de replicação reversível utilizado em patologias hematológicas, como distúrbios mieloproliferativos e a anemia falciforme. A daunorrubicina utilizada no tratamento de leucemias atua em várias etapas do ciclo de replicação celular, mesmo que seja uma droga administrada via intravenosa, sua principal via de eliminação é a hepatobiliar, causando alterações na microbiota. Quando comparada a influência de ambos sobre a microbiota, pode-se notar que a daunorrubicina apresentou maior influência (HOBSON *et al.*, 2022).



O pró-fármaco irinotecano, utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer, como o câncer colorretal e o adenocarcinoma pancreático, apresenta como mecanismo a inibição a atividade da topoisomerase I, enzima muito importante na replicação do DNA. Observa-se que este fármaco é metabolizado pelo fígado em SN-38, molécula ativa com efeito quimioterápico. Quando este composto é inativado em SN-38G pela UDP-glucuronosiltransferase é excretado pelo fígado para o intestino, onde é convertido novamente em SN-38, subproduto tóxico as células epiteliais intestinais, causando graves diarreias nos pacientes (YANG *et al.*, 2023).

A gencitabina, um antineoplásico utilizado para tratar adenocarcinoma do ducto pancreático, câncer de bexiga, câncer de mama triplo negativo e câncer metastático. É uma molécula análoga da citidina, inibindo as atividades da DNA polimerase. Existem gamaproteobactérias capazes de inativar este fármaco, pois produzem um tipo de desaminase metabolizadora de gencitabina. Para inibir este efeito, é indicado o uso de ciprofloxacino pelos pacientes (YANG *et al.*, 2023).

Outra droga que sofre efeito de metabolização pela microbiota é o 5-fluoracil, que apresenta importante papel no tratamento do câncer de colón. Este fármaco é um inibidor de timidilato sintase, capaz de se incorporar ao DNA e RNA e impedir a replicação. Porém quando no intestino, sua eficácia é diminuída pela *E. coli* que o converte em um metabolito inativo (diidrofluorouracil) (YANG *et al.*, 2023).

Além disso, é válido ressaltar que é possível utilizar quimioterápicos no tratamento de outras doenças como a Artrite Reumatoide, a exemplo do metotrexato ou etanercept. Nos estudos em pacientes que fazem o uso destes medicamentos como controle da doença, foi possível observar um aumento significativo nos táxons relacionados aos *Lactobacillus* e uma diminuição na abundância de *Faecalibacterium*, produtoras de butirato, que apresentam propriedades anti-inflamatórias e ajudam a manter a integridade e a saúde da barreira epitelial intestinal (PICCHIANTI-DIAMANTI *et al.*, 2018).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise detalhada da literatura sobre a influência dos fármacos na microbiota gastrointestinal humana revela uma interação complexa entre os fármacos e o microbiota do sistema digestório. Este estudo destacou a importância de considerar não apenas os efeitos terapêuticos diretos dos medicamentos, mas também os impactos potenciais na composição, abundância e na função da microbiota intestinal. Ao longo dos anos, foi estabelecido a ligação entre inúmeras doenças comuns e a microbiota intestinal, com isto, é crucial levar em consideração a ação dos fármacos sobre a microbiota. Portanto, este trabalho contribui para concentrar as informações sobre a influência das classes de fármacos mais utilizadas na microbiota humana.

REFERÊNCIAS

- ADAK, A.; KHAN, M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 3, p. 473–493, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>>.
- ANDERSSON, A. F.; LINDBERG, M.; JAKOBSSON, H.; BÄCKHED, F.; NYRÉN, P.; ENGSTRAND, L. Comparative Analysis of Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing. **PLoS ONE**, v. 3, n. 7, p. e2836, 30 jul. 2008. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0002836>>.
- ANGOÁ-PÉREZ, M.; KUHN, D. M. Evidence for modulation of substance use disorders by the gut microbiome: Hidden in plain sight. **Pharmacological Reviews**, v. 73, n. 2, p. 571–596, 2021.
- ANGOÁ-PÉREZ, M.; ZAGORAC, B.; FRANCESCUTTI, D. M.; SHAFFER, Z. D.; THEIS, K. R.; KUHN, D. M. Cocaine hydrochloride, cocaine methiodide and methylenedioxypropylvalerone (MDPV) cause distinct alterations in the structure and composition of the gut microbiota. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1–13, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-023-40892-1>>.
- BADGELEY, A.; ANWAR, H.; MODI, K.; MURPHY, P.; LAKSHMIKUTTYAMMA, A. Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: Mechanistic perspectives. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1875, n. 1, p. 188494, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188494>>.
- BAILEY, S.; FRASER, K. Advancing our understanding of the influence of drug induced changes in the gut microbiome on bone health. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, n. October, p. 1–12, 2023.
- BIK, E. M.; ECKBURG, P. B.; GILL, S. R.; NELSON, K. E.; PURDOM, E. A.; FRANCOIS, F.; PEREZ-PEREZ, G.; BLASER, M. J.; RELMAN, D. A. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 3, p. 732–737, 17 jan. 2006. Disponível em: <<https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0506655103>>.
- CHAPUT, N.; LEPAGE, P.; COUTZAC, C.; SOULARUE, E.; LE ROUX, K.; MONOT, C.; BOSELLI, L.; ROUTIER, E.; CASSARD, L.; COLLINS, M.; VAYSSE, T.; MARTHEY, L.; EGGERMONT, A.; ASVATOURIAN, V.; LANOY, E.; MATEUS, C.; ROBERT, C.; CARBONNEL, F. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 6, p. 1368–1379, jun. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419324317>>.
- CHEN, Y. huan; BAI, J.; WU, D.; YU, S. fen; QIANG, X. ling; BAI, H.; WANG, H. ning; PENG, Z. wu. Association between fecal microbiota and generalized anxiety disorder: Severity and early treatment response. **Journal of Affective Disorders**, v. 259, n. May, p. 56–66, 2019.
- CHENG, P.; SHEN, P.; SHAN, Y.; YANG, Y.; DENG, R.; CHEN, W.; LU, Y.; WEI, Z. Gut Microbiota-Mediated Modulation of Cancer Progression and Therapy Efficacy. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v.



9, n. September, p. 1–11, 2021.

COKER, O. O.; DAI, Z.; NIE, Y.; ZHAO, G.; CAO, L.; NAKATSU, G.; WU, W. K.; WONG, S. H.; CHEN, Z.; SUNG, J. J. Y.; YU, J. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. **Gut**, v. 67, n. 6, p. 1024–1032, jun. 2018. Disponível em: <<https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2017-314281>>.

FREEDBERG, D. E.; LEBWOHL, B.; ABRAMS, J. A. The Impact of Proton Pump Inhibitors on the Human Gastrointestinal Microbiome. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 34, n. 4, p. 771–785, dez. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272271214000833>>.

FU, S. C.; LEE, C. H.; HSIEH, Y. C.; WU, P. H.; LIN, S. H.; WANG, H. A Pilot Study Exploring the Association of Entacapone, Gut Microbiota, and the Subsequent Side Effects in Patients With Parkinson's Disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, n. April, p. 1–10, 2022.

HOBSON, C. A.; VIGUÉ, L.; MAGNAN, M.; CHASSAING, B.; NAIMI, S.; GACHET, B.; CLARAZ, P.; STORME, T.; BONACORSI, S.; TENAILLON, O.; BIRGY, A. A Microbiota-Dependent Response to Anticancer Treatment in an In Vitro Human Microbiota Model: A Pilot Study With Hydroxycarbamide and Daunorubicin. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, n. June, p. 1–11, 2022.

KARIM, M. R.; IQBAL, S.; MOHAMMAD, S.; LEE, J. H.; JUNG, D.; MATHIYALAGAN, R.; YANG, D. C.; YANG, D. U.; KANG, S. C. A review on Impact of dietary interventions, drugs, and traditional herbal supplements on the gut microbiome. **Microbiological Research**, v. 271, n. January, p. 127346, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127346>>.

KAZEMIAN, N.; MAHMOUDI, M.; HALPERIN, F.; WU, J. C.; PAKPOUR, S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. **Microbiome**, v. 8, n. 1, p. 36, 14 dez. 2020. Disponível em: <<https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-020-00821-0>>.

KOLIADA, A.; SYZENKO, G.; MOSEIKO, V.; BUDOVSKA, L.; PUCHKOV, K.; PEREDERIY, V.; GAVALKO, Y.; DOROFYEV, A.; ROMANENKO, M.; TKACH, S.; SINEOK, L.; LUSHCHAK, O.; VAISERMAN, A. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. **BMC Microbiology**, v. 17, n. 1, p. 4–9, 2017.

LEW, K. N.; STARKWEATHER, A.; CONG, X.; JUDGE, M. A Mechanistic Model of Gut–Brain Axis Perturbation and High-Fat Diet Pathways to Gut Microbiome Homeostatic Disruption, Systemic Inflammation, and Type 2 Diabetes. **Biological Research for Nursing**, v. 21, n. 4, p. 384–399, 2019.

LU, Y.; LIU, H.; YANG, K.; MAO, Y.; MENG, L.; YANG, L.; OUYANG, G.; LIU, W. A comprehensive update: gastrointestinal microflora, gastric cancer and gastric premalignant condition, and intervention by traditional Chinese medicine. **Journal of Zhejiang University: Science B**, v. 23, n. 1, p. 1–18, 2022.

MAIER, L.; PRUTEANU, M.; KUHN, M.; ZELLER, G.; TELZEROW, A.; ANDERSON, E. E.; BROCHADO, A. R.; FERNANDEZ, K. C.; DOSE, H.; MORI, H.; PATIL, K. R.; BORK, P.; TYPAS, A. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. **Nature**, v. 555, n. 7698, p. 623–628, 29 mar. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature25979>>.

MANOS, J. The human microbiome in disease and pathology. **Apmis**, v. 130, n. 12, p. 690–705, 2022.

MASEDA, D.; RICCIOTTI, E. NSAID–Gut Microbiota Interactions. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. August, p. 1–20, 2020.

MAYER, E. A.; NANCE, K.; CHEN, S. The Gut–Brain Axis. **Annual Review of Medicine**, v. 73, n. 1, p. 439–453, 27 jan. 2022. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-042320-014032>>.

MECKEL, K. R.; KIRALY, D. D. A potential role for the gut microbiome in substance use disorders. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 5, p. 1513–1530, 14 maio 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00213-019-05232-0>>.

NAQVI, S.; ASAR, T. O.; KUMAR, V.; AL-ABBASI, F. A.; ALHAYYANI, S.; KAMAL, M. A.; ANWAR, F. A cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 134, p. 111156, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111156>>.

PICCHIANTI-DIAMANTI, A.; PANEBIANCO, C.; SALEMI, S.; SORGI, M. L.; DI ROSA, R.; TROPEA, A.; SGRULLETTI, M.; SALERNO, G.; TERRACCIANO, F.; D'AMELIO, R.; LAGANÀ, B.; PAZIENZA, V. Analysis of



**A INFLUÊNCIA DOS FÁRMACOS SOBRE A MICROBIOTA GASTROINTESTINAL HUMANA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Candido *et. al.*

gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: Disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, 2018.

POPE, J. L.; TOMKOVICH, S.; YANG, Y.; JOBIN, C. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. **Translational Research**, v. 179, p. 139–154, jan. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524416301554>>.

RAJILIĆ-STOJANOVIĆ, M.; DE VOS, W. M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 38, n. 5, p. 996–1047, 2014.

REKDAL, V. M.; BESS, E. N.; BISANZ, J. E.; TURNBAUGH, P. J.; BALSUS, E. P. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. **Science**, v. 364, n. 6445, 2019.

RIDLON, J. M.; KANG, D. J.; HYLEMON, P. B.; BAJAJ, J. S. Bile acids and the gut microbiome. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 30, n. 3, p. 332–338, maio 2014. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00001574-201405000-00018>>.

SCHULZ, C.; KOCH, N.; SCHÜTTE, K.; PIEPER, D. H.; MALFERTHEINER, P. H. pylori and its modulation of gastrointestinal microbiota. **Journal of Digestive Diseases**, v. 16, n. 3, p. 109–117, 27 mar. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-2980.12233>>.

SHAH, H.; NG, T. L. A narrative review from gut to lungs: non-small cell lung cancer and the gastrointestinal microbiome. **Translational Lung Cancer Research**, v. 12, n. 4, p. 909–926, 2023.

SHEN, W.; WANG, X.; QIN, W.; QIU, X.; SUN, B. Exogenous carbon monoxide suppresses Escherichia coli vitality and improves survival in an Escherichia coli-induced murine sepsis model. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 35, n. 12, p. 1566–1576, 17 dez. 2014. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/aps201499>>.

SHEN, Y.; YANG, X.; LI, G.; GAO, J.; LIANG, Y. The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 14918, 21 jul. 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-94481-1>>.

SOST, M. M.; AHLES, S.; VERHOEVEN, J.; VERBRUGGEN, S.; STEVENS, Y.; VENEMA, K. A citrus fruit extract high in polyphenols beneficially modulates the gut microbiota of healthy human volunteers in a validated in vitro model of the colon. **Nutrients**, v. 13, n. 11, 2021.

VERANI, J. R.; MCGEE, L.; SCHRAG, S. J. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease--Revised Guidelines from CDC, 2010. **MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports**, v. 59, n. RR-10, p. 1–36, nov. 2010.

VOLPE, G. E.; WARD, H.; MWAMBURI, M.; DINH, D.; BHALCHANDRA, S.; WANKE, C.; KANE, A. V. Associations of Cocaine Use and HIV Infection With the Intestinal Microbiota, Microbial Translocation, and Inflammation. **Journal of Studies on Alcohol and Drugs**, v. 75, n. 2, p. 347–357, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.jsad.com/doi/10.15288/jsad.2014.75.347>>.

WAGENAAR, C. A.; VAN DE PUT, M.; BISSCHOPS, M.; WALRABENSTEIN, W.; DE JONGE, C. S.; HERREMA, H.; VAN SCHAARDENBURG, D. The effect of dietary interventions on chronic inflammatory diseases in relation to the microbiome: A systematic review. **Nutrients**, v. 13, n. 9, 2021.

WILLIAMS, J. E.; CARROTHERS, J. M.; LACKEY, K. A.; BEATTY, N. F.; BROOKER, S. L.; PETERSON, H. K.; STEINKAMP, K. M.; YORK, M. A.; SHAFII, B.; PRICE, W. J.; MCGUIRE, M. A.; MCGUIRE, M. K. Strong multivariate relations exist among milk, oral, and fecal microbiomes in mother-infant dyads during the first six months postpartum. **Journal of Nutrition**, v. 149, n. 6, p. 902–914, 2019.

WONG, S. H.; KWONG, T. N. Y.; WU, C.-Y.; YU, J. Clinical applications of gut microbiota in cancer biology. **Seminars in Cancer Biology**, v. 55, p. 28–36, abr. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X18300269>>.

YANG, Q.; WANG, B.; ZHENG, Q.; LI, H.; MENG, X.; ZHOU, F.; ZHANG, L. A Review of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Tumor Progression and Cancer Therapy. **Advanced Science**, v. 10, n. 15, p. 1–27, 2023.

YOO, H. H.; KIM, I. S.; YOO, D.-H.; KIM, D.-H. Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 1, p. 156–162, jan. 2016. Disponível em:



**A INFLUÊNCIA DOS FÁRMACOS SOBRE A MICROBIOTA GASTROINTESTINAL HUMANA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Candido *et. al.*

<<https://journals.lww.com/00004872-201601000-00022>>.

SBC. Em 30 anos, taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares cai no Brasil e no RS. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2023. Disponível em: < <https://www.portal.cardiol.br/br/post/em-30-anos-taxa-de-mortalidade-por-doen%C3%A7as-cardiovasculares-cai-no-brasil-e-no-rs>>.

MELO, B. R. C.; OLIVEIRA, R. S. B. Prevalência de Disbiose Intestinal e sua relação com doenças crônicas não transmissíveis em estudantes de uma Instituição de Ensino Superior de Fortaleza - CE. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v.12. n.74. p.767-775, 2018. Disponível em < <https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/790/592>>.