



## **MICROBIOTA INTESTINAL E SUA INFLUÊNCIA NAS INFECÇÕES HOSPITALARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Maria Julia Onofre<sup>1</sup>, Glauber Pimentel Florêncio<sup>2</sup>, Ralciane de Paula Menezes<sup>3</sup>, Denise Von Dolinger de Brito Roder<sup>4</sup>

### REVISÃO DE LITERATURA

#### **RESUMO**

Trata-se de uma revisão de literatura científica com pesquisas efetuada nas bases de dados Google Scholar e Pubmed com o objetivo de relatar o impacto da microbiota intestinal para o paciente hospitalizado, envolvendo outros microrganismos exógenos que afetam a saúde da microbiota intestinal e o processo de saúde-doença no organismo humano. A microbiota do trato gastrointestinal, com constituição diversa e rica em bactérias comensais, apresenta grande relação com o desenvolvimento e instalação de diversos patógenos no paciente, representando um material de imensa importância por sua ligação com diversos sistemas, como respiratório e imunológico. O ambiente hospitalar é apontado como potencial para a disseminação de infecções, situação associada à assistência em saúde, a terapia com antibióticos, processos invasivos e a condição do paciente. Conclui-se que a relação entre microbiota intestinal instável e o paciente hospitalizado configurando-se como uma problemática para o bem estar do indivíduo, esperamos que a compreensão sobre a conexão e a necessidade de uma microbiota intestinal equilibrada para o estabelecimento da homeostase do ser humano por completo, permita que esses microrganismos sejam protegidos com mais vigor por meio de tratamentos mais cuidadosos.

**Palavras-chave:** Hospital, Infecções, Microbiota Intestinal.



## GUT MICROBIOTA AND ITS INFLUENCE ON HOSPITAL INFECTIONS: A LITERATURE REVIEW

### ABSTRACT

This is a review of the scientific literature with research carried out in the Google Scholar and Pubmed databases with the objective of reporting the impact of the intestinal microbiota on the hospitalized patient, involving other exogenous microorganisms that affect the health of the intestinal microbiota and the process of health-disease in the human body. The microbiota of the gastrointestinal tract, with a diverse constitution and rich in commensal bacteria, has a great relationship with the development and installation of several pathogens in the patient, representing a material of immense importance due to its connection with several systems, such as respiratory and immunological. The hospital environment is identified as a potential for the spread of infections, a situation associated with health care, antibiotic therapy, invasive processes and the patient's condition. It is concluded that the relationship between unstable intestinal microbiota and the hospitalized patient is a problem for the individual's well-being, we hope that the understanding of the connection and the need for a balanced intestinal microbiota for the establishment of homeostasis of the human being completely, allow these microorganisms to be more vigorously protected by more careful treatments.

**Keywords:** Hospital, Infections, Gut microbiota.

**Universidade Federal de Uberlândia** – <sup>1</sup> Acadêmica de Enfermagem. <sup>2</sup> Mestre em Ciências da Saúde na Universidade Federal de Uberlândia. <sup>3</sup> Técnica de Laboratório pela Escola Técnica de Saúde (ESTES) na Universidade Federal de Uberlândia. <sup>4</sup> Professora Adjunta na Universidade Federal de Uberlândia.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 22 de Outubro e publicado em 02 de Dezembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4412-4436>

**Autor correspondente:** Maria Julia Onofre [maria.julia.onofre@gmail.com](mailto:maria.julia.onofre@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 humana presente no organismo demonstra grande relevância nos processos fisiológicos e no próprio metabolismo de seres multicelulares que geram impacto na saúde e no desenvolvimento de doenças. Dentre os sistemas com maior presença de colonização bacteriana comensal é o trato gastrointestinal, especificamente no cólon e em menor quantidade, residente no estômago e intestino delgado (Sender *et al.*, 2016). A microbiota intestinal constitui uma gama de microrganismos, envolvendo vírus, archaea, fungos, protozoários, mas principalmente as bactérias que são, essencialmente anaeróbicas complexas para o cultivo, sendo divergente a composição entre diferentes indivíduos. Além disso, a microbiota intestinal caracteriza um depósito de maior destaque em relação a microbiotas multirresistentes (Szychowiak *et al.*, 2022). Logo, a microbiota intestinal humana representa um amplo e variado ecossistema de conjuntos microbianos, no qual configura trilhões de microrganismos residentes no intestino (Sender *et al.*, 2016).

Essa microbiota é influenciada por vários fatores como genética, ambiente, uso de medicamentos, estilo de vida e fisiologia do organismo humano como a idade, questões patológicas e o estresse vivenciado diariamente (Szychowiak *et al.*, 2022). A microbiota intestinal, através de pesquisas efetuadas ao decorrer dos últimos dez anos, demonstrou uma vasta diversidade de funções positivas ao organismo humano, impactando na estabilidade da saúde. As funções efetuadas pela microbiota intestinal estão envolvidas no papel de digestão de alimentos, acréscimo de microbiota favorável na produção de produtos do metabolismo antimicrobianos e na estimulação e manutenção imunológica (Holscher, 2017; Shah *et al.*, 2021).

Na questão alimentar, a microbiota intestinal é capaz de auxiliar na digestão de carboidratos complexos de difícil digestão, proteínas, gorduras e polissacarídeos vegetais que não são digeridos e absorvidos totalmente de forma natural pelo trato gastrointestinal do ser humano, sendo o cólon o principal local de atuação do metabolismo microbiano (Gomaa 2020; Oliphant; Allen-Vercoe, 2019). Dessa forma, tal processo é efetuado por intermédio da fermentação bacteriana, que é capaz de gerar como metabólito os ácidos graxos de cadeia curta, álcoois, aminas e demais metabólitos (Oliphant; Allen-Vercoe, 2019).



Essa relação entre microbiota intestinal e ser humano funciona como um processo simbiótico, na qual os produtos do metabolismo possuem grandes efeitos na saúde do ser humano (Portincasa, 2022).

Além dos benefícios alimentares, sabe-se que o trato gastrointestinal é o principal meio de comunicação entre o meio externo e o meio interno em relação ao corpo humano. A preservação da homeostase intestinal é mantida com o auxílio do sistema imunológico, o qual determina uma estabilidade entre as bactérias não prejudiciais, benéficas e patogênicas. Desse modo, as bactérias intestinais residentes no trato gastrointestinal humano têm intrínseca relação com o sistema imunológico, no qual esse sistema é responsável pelo estabelecimento e permanência das microbiotas favoráveis ao organismo, por meio de restrições no crescimento de bactérias específicas e de bactérias consideradas negativas ao organismo (La Fata; Weber; Mohajeri, 2017).

Nessa perspectiva, a microbiota intestinal atua desenvolvendo e maturando o sistema imunológico. A presença de uma microbiota intestinal variada e balanceada é capaz de melhorar a habilidade imunológica do organismo contra seres patogênicos do trato gastrointestinal e dos demais sistemas. A atuação da microbiota intestinal em relação a imunidade do hospedeiro está envolvida em alguns mecanismos efetuados, como a intervenção na barreira epitelial intestinal, a capacidade de alteração das características da camada de muco intestinal e na transformação dos sais biliares para que se tornem nocivos aos demais microrganismos presentes, tais atuações são capazes de reforçar o sistema imune (La Fata; Weber; Mohajeri, 2017; Haak *et al.*, 2018). Ademais, a microbiota intestinal colabora contra patógenos entéricos por meio da resistência, através de estímulos direcionados às células epiteliais para a produção de elementos antibacterianos, ampliando as respostas imunes aos patógenos agressores (Haak *et al.*, 2018)

Além disso, a microbiota intestinal também possui relevância no tratamento de infecções e em desequilíbrios envolvidos com a microbiota, por meio do transplante de microbiota fecal (FMT), que é um procedimento de transporte das fezes de um indivíduo saudável para outro sujeito que apresenta determinada enfermidade. Esse processo é utilizado, especificamente no tratamento contra infecções repetidas por *Clostridioides difficile* (Wuethrich *et al.*, 2021; Shin e Warren, 2019). Esse procedimento é capaz de



determinar uma relação de equilíbrio com outros reinos presentes no trato gastrointestinal, como os vírus e os fungos, com o objetivo de proporcionar a regeneração da microbiota local. O transplante de microbiota fecal (FMT) consegue efetuar o restabelecimento da microbiota local por meio da introdução de microrganismos em um estado considerado sadio, para reequilibrar as atribuições e a própria composição da microbiota (Ng *et al.*, 2019).

Entretanto, apesar dos efeitos positivos provocados pela microbiota intestinal, tais microrganismos apresentam determinados efeitos considerados de importância negativa ao organismo humano. Por exemplo, a espécie de bactérias *Enterococcus faecium*, constituinte da microbiota gastrointestinal do ser humano, é apta a agir como um microrganismo patogênico e oportunista. Essa espécie pela sua capacidade de persistir ao ambiente, colonizar-se, elaborar e aplicar variadas técnicas de resistência, sendo elas, específicas ou obtidas externamente, as permitem serem prósperas nos ambientes hospitalares de extremo risco (Kerschner *et al.*, 2019).

Uma microbiota intestinal disfuncional, ou seja, alterada, proporciona a sensibilidade para desenvolvimento da sepse, que é uma complicação em relação à resposta imune, a qual se apresenta de maneira desregulada contra uma infecção instalada no organismo. Essa suscetibilidade é provocada por diferentes mecanismos, que abrangem o desequilíbrio de bactérias intestinais consideradas patogênicas, a implicação na atuação do sistema imunológico com respostas inflamatórias potencializadas e por haver decréscimo na geração de produtos de origem microbiana benéfica. Há também, com a sepse já presente, a ascensão ao processo de sensibilidade de órgãos-alvo devido a microbiota deficiente (Adelman *et al.*, 2020).

Logo, nessa revisão de literatura iremos discutir as relações da microbiota intestinal e os impactos provocados por esses microrganismos no ser humano em relação ao ambiente hospitalar. Assim, o objetivo dessa revisão é relatar com base na literatura científica o impacto da microbiota intestinal para o paciente hospitalizado, envolvendo outros microrganismos exógenos que afetam a saúde da microbiota intestinal e o processo de homeostase no organismo humano.

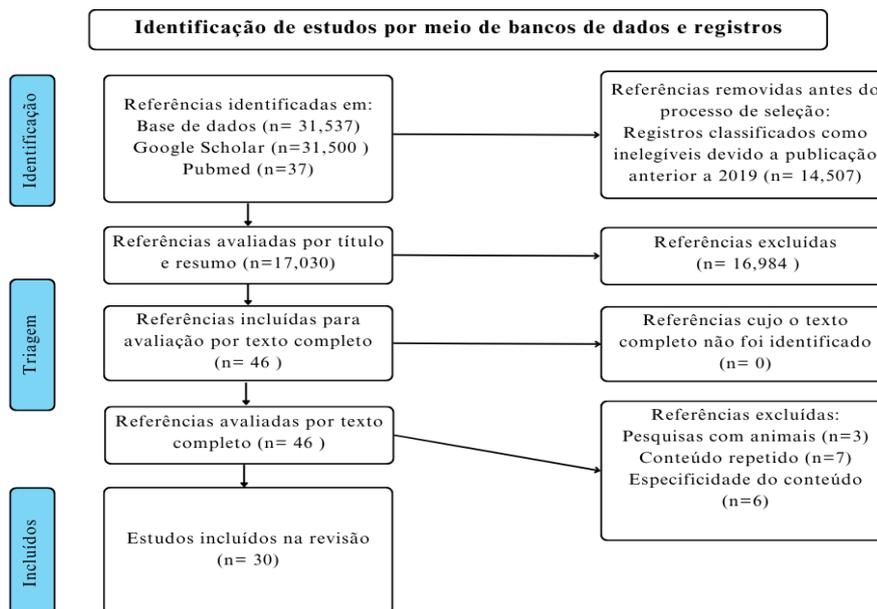
## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão de literatura com base em artigos científicos pesquisados e selecionados nas bases de dados Google Scholar e Pubmed, sendo utilizado como critério de inclusão para os resultados os artigos publicados nos últimos 5 anos. Os artigos foram selecionados entre fevereiro e junho de 2023 por meio das palavras chave “gut microbiota” OR “intestinal microbiota” AND “nosocomial infection OR hospital”, e “gut microbiome AND nosocomial infection OR hospital”, sendo selecionados e adicionados no total, 30 artigos para os resultados. As palavras-chave utilizadas em cada base de dados foram:

- Google Scholar: “gut microbiota AND nosocomial infection AND hospital”; “intestinal microbiota AND nosocomial infection AND hospital”; “gut microbiome AND nosocomial infection AND hospital”;
- Pubmed: “gut microbiota AND nosocomial infection AND hospital”.

O PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foi utilizado para formulação do Fluxograma de apresentação do método de seleção dos artigos escolhidos para a revisão. (Prisma, 2023)

Figura 1 - Artigos escolhidos para a revisão de literatura sobre microbiota intestinal e sua relação e influência com as infecções hospitalares. Uberlândia, 2023.



Fonte: elaborado pelos autores.



## **RESULTADOS**

A revisão foi constituída por 30 artigos selecionados conforme o período estipulado de publicação nos últimos 5 anos (2019-2023) com literatura estrangeira advinda de diferentes continentes, como Ásia, Europa e América.

### **Microbiota intestinal do paciente internado**

A microbiota intestinal humana apresenta uma diversidade de microrganismos dinâmicos que são alterados conforme as condições encontradas no indivíduo (Szychowiak *et al.*, 2022). O material comensal presente no complexo intestinal relaciona-se com hospedeiro em busca de manter o equilíbrio fisiológico local, através da comunicação com diferentes sistemas, como as vias neurológicas, imunes e endócrinas, assim como ressaltado anteriormente (Badi *et al.*, 2021). A desproporção na constituição da microbiota intestinal, indicativo de perda ou ganho de micro-organismos locais, pode ser relacionada a diferentes doenças instaladas no organismo, situação conhecida como disbiose. (Mustansir Dawoodbhoy *et al.*, 2021)

As bactérias enterococcus são apontadas como de perfil comum ao organismo humano, sendo encontradas no trato gastrointestinal e em outros sítios. Porém, em casos em que os pacientes apresentam doenças graves, principalmente os que se encontram em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), essa microbiota pode se tornar um possível potencial no quesito de infecções nosocomiais, grande parte estabelecida pelas cepas *E. faecium* ou *E. faecalis*. O envolvimento entre a situação do paciente e a patogenicidade dos enterococcus está relacionada à terapia com antibióticos, com uso prolongado ou inadequado. As cepas de Enterococcus resistentes à Vancomicina são de importância hospitalar, representando uma adversidade, pois os pacientes infectados se tornam depósitos desses patógenos, sendo passíveis de transmissão para outros pacientes, através do contato durante a assistência à saúde, entre os pacientes ou com superfícies e materiais contaminados (Ramos, 2020).

No ambiente das unidades de terapia intensiva (UTI), a microbiota intestinal sofre modificações de acordo com as condições apresentadas no organismo do ser humano, como doenças em situação crítica, alterações na movimentação gastrointestinal, alimentação por via de nutrição artificial, necessidade de uso de antibióticos e outros medicamentos de uso específico no âmbito de terapia intensiva.



Dessa forma, os pacientes que se encontram em Unidade de Terapia intensiva (UTI) são enquadrados em situação de saúde crítica, tais indivíduos passam por modificações intensas na microbiota intestinal, sendo assim, a microbiota intestinal se torna mais propícia ao processo de redução da diversidade e aumento de patógenos oportunistas em contraposição aos gêneros comensais (Szychowiak *et al.*, 2022; Schlechte, 2023). Essas alterações podem facilitar o risco de desenvolvimento de distúrbios infecciosos ou possivelmente levar à morte do paciente (Szychowiak *et al.*, 2022). Tal conjuntura gera uma expansão na capacidade desses pacientes sofrerem infecções nosocomiais, chegando a alcançar a taxa de 50% (Schlechte *et al.*, 2023).

Estudos apresentados demonstram um aumento da presença de *Enterobacterales*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* ou da espécie de fungo *Candida albicans* em pacientes em situação crítica, em detrimento as espécies que possuem efeitos positivos na microbiota intestinal, como *Pseudobutyrvibrio spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Ruminococcus spp* (Szychowiak *et al.*, 2022).

Em outro estudo efetuado com pacientes admitidos de forma recente na UTI em Calgary e que iriam utilizar ventilação mecânica, foi realizada uma análise e interligação entre microbiota fecal e as respostas imunológicas. Foram observados que os pacientes com patologias graves apresentavam perdas consideráveis de famílias como *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae*, bactérias anaeróbicas fermentadoras de caráter comensal no trato gastrointestinal, conjuntamente com o aumento de táxons patogênicos como as *Enterobacteriaceae* e as *Enterococcaceae*, não havendo correlação com a idade dos participantes e período de internação. Ademais, os pacientes que apresentavam maior concentração de *Enterobacteriaceae* possuíam ameaças maiores em relação a mortalidade e a infecções de natureza hospitalar. Além disso, objetivando mostrar a conexão entre sistema imune e a microbiota em doença de estágio crítico, o estudo esclareceu que na fase aguda houveram aumento equilibrado nos valores de neutrófilos, mas queda da presença de linfócitos T e B, havendo uma ampla relação com a quantidade de *Enterobacteriaceae* e as respostas imunológicas inatas e a produção de citocinas pró inflamatórias (Schlechte *et al.*, 2023).

Como exemplo do processo de facilitação de infecções em ambiente de unidade de terapia intensiva, temos o aumento da ocorrência de infecção por *Clostridioides*



*difficile* (CDI), principal causadora de diarreia relacionada a ambiente hospitalar, que é potencializada em indivíduos presentes em unidades de terapia intensiva (UTI) e que necessitam de nutrição enteral (NE). Esse desenvolvimento e evolução da infecção por CDI possui intrínseca relação com a desordem da microbiota intestinal endógena relacionada ao uso de antibiótico, a qual fica mais fragilizada pelo uso desses medicamentos, principalmente associada a nutrição enteral (NE), que se torna outro agravante do quadro (Wang *et al.*, 2020).

Por outro lado, levando em consideração a presença da sepse, o estudo efetuado em cinco hospitais na Colômbia com 155 pacientes, coletando 250 amostras perirretais no período de admissão e internação no ambiente de terapia intensiva, apontou que os pacientes com sepse em estado grave possuem microbiota intestinal divergente dos indivíduos que não possuem essa problemática. Através do estudo observou-se a perda de diversas espécies, sendo ressaltadas a *Ezakiella* spp., a *Megasphaera* spp. e a *Prevotella* spp. nos indivíduos com sepse. Tal situação possibilitou a disseminação de cepas danosas ao organismo, como a *Enterococcus* spp., *Bilophila* spp., *Fusobacterium* spp e *Parabacteroides distasonis*, caracterizadas como um potencial na mortalidade dos pacientes com sepse na UTI. As espécies de *Enterococcus* spp. serviram como indicadores para uma supervisão mais rigorosa em pacientes com sepse nesse ambiente, pois os pacientes com aumento dessa microbiota apresentaram maior taxa de mortalidade (Agudelo-Ochoa *et al.*, 2020).

### **Prováveis infecções que são geradas**

A *Clostridioides difficile*, também conhecida como *Clostridium difficile*, bactéria gram-positiva, costuma ser encontrada na microbiota intestinal sadia, apresentando-se de forma assintomática em cerca de 7% dos indivíduos adultos. Porém, determinadas cepas dispõem de habilidades patogênicas, capazes de provocar infecções com sintomas de diarreia ou até diferentes tipologias de colite (Hernández *et al.*, 2019). As possíveis causas apontadas como os meios para a instalação de infecções por *Clostridioides difficile* são o uso de terapia antibiótica que induz a disbiose (Ventero *et al.*, 2021) ou a permanência por longos períodos em cuidado hospitalar, que torna o paciente mais propício ao contato com esse microorganismo. Ademais, a transferência e disseminação



desse material patogênico pode ser fecal-oral advindos de um paciente infectado nesse ambiente (Hernández *et al.*, 2019).

A expansão da presença de *C.difficile*, quando induzida por antibioticoterapia, é associada a alterações nos ácidos biliares (Song e Kim, 2019), esse material hepático quando em contato com o trato gastrointestinal possui a capacidade de influenciar a microbiota local, em seu estado secundário (ácido litocólico e ácido desoxicólico) pode suprimir a disseminação de *C.difficile*, entretanto, os compostos primários tem efeito contrário, contribuindo para a ascensão desse microrganismo (Czepiel *et al.*, 2019). Tal como, o uso de medicamentos para o controle na produção de suco gástrico em doenças ou desordens do sistema gastrointestinal, também possuem impacto na presença desse patógeno, diminuindo a ação protetora da substância e permitindo a instalação deste microrganismo nos pacientes. Ademais, o erro no direcionamento de antibióticos que não são efetivos no controle de *C.difficile* permitem a recorrência dessa adversidade (Song e Kim, 2019).

Estudos efetuados no Hospital Universitário “Rio Hortega” na Espanha com 65 amostras fecais de 57 pacientes, apontavam que os pacientes selecionados possuíam *C.difficile*, sendo que 73,3% das situações foram relacionadas à assistência à saúde. Os pacientes enquadrados no grupo A eram imunocomprometidos ou imunossuprimidos que realizavam antibioticoterapia agressiva e de amplo espectro, demonstravam diarreia grave e elevado quadro de recorrência infecciosa, com abundância das famílias *Enterococcaceae* e *Enterobacteriaceae* nas amostras fecais. Por outro lado, os pacientes do grupo B possuíam diarreias com menor índice de gravidade e pequena reincidência de infecção com amostras fecais com elevada presença de *Bacteroidaceae* e *Lachnospiraceae*. A queda em Bacteroides demonstra-se como um prejuízo para microbiota intestinal sadia, possibilitando um prognóstico negativo em relação à presença da *C.difficile*, como os processos de diarreia grave e recorrência da infecção (Hernández *et al.*, 2019)

Em outro estudo, com pacientes que foram internados com infecção por *C.difficile* (CDI) e pacientes que passaram por colonização por *C.difficile* (CDC) na admissão, ambos com cerca de 41 indivíduos, ressaltou ampla alteração na diversidade da microbiota intestinal em ambas as situações, com riqueza em diferentes táxons,



como *Eubacterium hallii* e *Veillonella*. A *Eubacterium hallii* foi indicada como protetora contra a colonização de *C.difficile*, entretanto, a *Veillonella* desempenhou uma atuação contrária, auxiliando de maneira favorável a colonização em pacientes com CDC e apresentando-se em maior quantidade nos pacientes com CDI. Ademais, também foram encontradas as famílias *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* e táxons como os Bacteroides (Crobach *et al.*, 2020).

É necessário ressaltar que pacientes com CDI são apontados para uma taxa de mortalidade de 25%, devido a possíveis complicações pela infecção, alcançando 34% em pacientes presentes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Ademais, tais indivíduos na UTI possuem maior probabilidade de morte em comparação a pacientes que não estão infectados por esse patógeno (Czepiel *et al.*, 2019).

Por fim, um estudo efetuado entre 2018 e 2019 com 195 pacientes internados em um Hospital Municipal na Romênia com quadro de síndrome de diarreia, traz uma taxa de reincidência da doença em cerca de 58,84% dos pacientes. A recorrência de infecção por *C.difficile* e consequente internação, pode estar intimamente associada ao uso de Metronidazol como primeira escolha de tratamento (Negrut *et al.*, 2020).

### **Transformações da microbiota e o risco de colonização por microrganismos multirresistentes e uso de antibióticos**

O microbioma intestinal, como os anaeróbios de caráter comensal, realiza um mecanismo chamado de resistência à colonização, tal condição é explicitada na capacidade desse material em evitar a instalação e invasão de bactérias infecciosas externas, tanto quanto não permite o crescimento descontrolado das bactérias comuns do trato gastrointestinal (tgi). A resistência à colonização pode ser efetuada por duas vias, à direta e à indireta. A via direta é o processo na qual impede a disseminação do material patogênico após a sua instalação no organismo. Por outro lado, a via indireta relaciona-se a estabilidade da barreira intestinal, formação de material antimicrobiano e metabólitos da bile (Pilmis; Monnier e Zahar, 2020).

Ademais, temos que a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) pelas bactérias comensais presentes no tgi demonstram imensa relevância no processo de equilíbrio desse ambiente, mantendo o pH de acidez em níveis adequados, além da



manutenção do equilíbrio imunológico por meio de diversas formas, como o auxílio na constituição íntegra do tecido intestinal e elevar a produção de mucina (Wuethrich *et al.*, 2021; Badi *et al.*, 2021). Entretanto, é sabido que o uso de antibióticos provoca a supressão na produção desse material e conseqüente alteração no pH, o elevando, situação que pode ser estimulada por meio da disbiose induzida por esses medicamentos (Wuethrich *et al.*, 2021).

Logo, é importante ressaltar que a forma como o antibiótico vai afetar o sistema intestinal em relação a microbiota está intimamente relacionada com a forma de administração, ação de estreito ou amplo espectro, a combinação medicamentosa entre antibióticos ou a recorrência em tratamentos por determinado antibiótico. Além do mais, a principal problemática envolvida no uso de antibióticos é a utilização por um período extenso, capaz de gerar manifestações de resistência bacteriana e conseqüentemente a disseminação nosocomial. O impacto mais claramente demonstrado pela antibioticoterapia no trato gastrointestinal (tgi) é a diarreia, provocada pelas toxinas do antibiótico, supressão de bactérias comensais intestinais e aumento no crescimento de patógenos, principalmente da *Clostridium difficile* (Levast *et al.*, 2021).

Dentre os meios de formação de resistência bacteriana temos a capacidade de alterações no sítio de recepção das drogas, que são modificadas favorecendo a dificuldade de reconhecer o material, que não será internalizado; ação de enzimas com capacidade de redução na atuação da droga; as bombas de efluxo e a diminuição no processo de permeabilidade por modificações nas proteínas presentes na membrana externa bacteriana. O uso indiscriminado dos antibióticos ocorrida após a descoberta dessa classe de medicamentos instaurou um efeito de pressão seletiva nas resistências. A resistência estabelecida contra antibióticos são direcionadas a diferentes classes, como os Beta-lactâmicos (alteração no alvo de recepção, diminuição na absorção, ação enzimática), Glicopeptídeos (alteração no alvo de recepção), aminoglicosídeos (alteração no alvo de recepção, diminuição na absorção, ação enzimática) e as Quinolonas (alteração no alvo de recepção e diminuição na absorção) (Navidinia e Goudarzi, 2019).

A utilização de antibióticos em relação a microbiota intestinal é capaz de



provocar alterações na diversidade desses microrganismos, mas também possibilitam o processo de permeabilidade e inflamação intestinal por provocarem alterações imunológicas, assim trazendo impacto nas questões funcionais do tgi. Tais desequilíbrios possuem variação em relação ao tempo de persistência no organismo, pois cada paciente apresenta uma composição distinta (Levast *et al.*, 2021).

É evidenciado que a constituição do microbioma e sua diversificação estão intimamente envolvidos na manutenção da estabilidade da barreira intestinal, estrutura composta por revestimento de epitélio, mucosa e agentes imunoreguladores (Xia *et al.*, 2021; Badi *et al.*, 2021). Logo, a instabilidade da microbiota do tgi gera uma subsequente danificação dessa barreira, agilizando a entrada de substâncias e organismos no ambiente intestinal. Essa situação estimula o aumento do fluxo de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-12 e TNF-alfa), material também vinculado com a interrupção da homeostase da barreira intestinal, expandindo a penetração do material exógeno considerado negativo (Xia *et al.*, 2021). A partir desses pontos, ressalta-se que as infecções advindas do intestino estão ligadas a desordem no microbioma intestinal, ao processo de supressão da resposta imunológica e a deterioração da barreira intestinal (Wang *et al.*, 2019).

Por outro viés, há também a transferência bacteriana intestinal, considerada uma situação na qual as bactérias residentes no trato gastrointestinal, bem como seus derivados, atravessam a barreira intestinal, alcançando diferentes sítios no organismo humano, atingindo como exemplo a circulação sistêmica (Wang *et al.*, 2019). Essa situação é vista como a principal causa de acometimento sistêmico por infecções, com intrínseca responsabilidade no início da sepse em pacientes doentes (Wang *et al.*, 2019; Mustansir Dawoodbhoy *et al.*, 2021).

Assim como ressaltado anteriormente, a disfunção na barreira intestinal é vista como mecanismo potencial para o acometimento de diversos sistemas, tendo como as doenças críticas como uma das principais vias de formação dessa adversidade intestinal. Logo, essa barreira intestinal em estado íntegro tem a capacidade de impedir que patógenos advindos do tgi alcance o sangue, sendo um obstáculo na formação do quadro de sepse. O quadro de sepse é caracterizado por uma resposta do organismo contra a presença de endotoxinas de bactérias, provocando resposta pró-inflamatória e



consequentemente perturbação na estabilidade da constituição do tecido intestinal (Mustansir Dawoodbhoy *et al.*, 2021).

As diferentes formas de administração de antibióticos possuem caráter divergente em relação a desregulação microbiana. A via oral de administração de antibióticos permite quadros de disbiose no tgi. Por meio de outro viés, o estudo realizado com amostra fecal de 154 pacientes, que passaram por procedimentos cardiovasculares, revela a interação entre os antibióticos administrados por via intravenosa e os efeitos na microbiota intestinal, dividindo em diferentes grupos, enquadrados em uso de vários antibióticos, somente um antibiótico ou utilização de antibiótico de substituição em período pré e pós cirurgia. Após a administração dos antibióticos por cerca de 7 dias, os pacientes que passaram por essa terapêutica demonstraram uma mudança radical na microbiota intestinal com variação de cerca de 12 gêneros e aumento dos gêneros de *Enterococcus* e de *Lactobacillus*. Tal situação ressalta que foram atingidas não somente as possíveis bactérias direcionadas ao tratamento, mas as benéficas também foram comprometidas. Assim como nos usos terapêuticos orais, há quadros de desregulação da microbiota intestinal no regime endovenoso (Xue *et al.*, 2023).

Ademais, o uso prolongado de antibióticos reverberam sobre a restauração da microbiota intestinal, sendo necessário meses ou anos para o restabelecimento da microbiota comensal do ser. Por outro ângulo, o curto tempo de uso da terapia antibacteriana favorece a restauração rápida e atua na diminuição em relação aos efeitos colaterais. A queda de material comensal no organismo pelo emprego de antibióticos torna o organismo mais propício a infecções por patógenos oportunistas. Nessa questão, uma das consequências mais relevantes é o desenvolvimento de bactérias consideradas resistentes a uma ampla gama de medicamentos, por serem capazes de provocar a chamada pressão seletiva, o que leva a uma maior propensão a infecções oportunistas por organismos multirresistentes. Entretanto, quando é possível a administração de antibióticos que alcançam diretamente o sítio infectado, observa-se que ocorrem menos implicações em relação a formação de organismos multirresistentes, como os inalatórios para o controle e tratamento de infecções respiratórias (Tan *et al.*, 2020) Vê-se que alternativas como o uso de antibióticos de espectro estreito, o combinado de anticorpo-antibiótico e entre outras articulações, são



outras formas utilizadas no controle bacteriano que evitam essa situação de desregulação intestinal do microbioma benéfico (Wuethrich *et al.*, 2021).

Para a comprovação da atuação da antibioticoterapia nas alterações intestinais, temos que as pesquisas efetuadas com as fezes de pacientes com infecção óssea e articular (BJI), demonstraram os impactos e a relação da microbiota intestinal e o uso prolongado de antibióticos (fluoroquinolonas) direcionados ao tratamento contra essas infecções. A abordagem da pesquisa utilizou dados coletados através de amostras recolhidas no início da pesquisa, no final da antibioticoterapia e após a remoção do uso dos antibióticos em cerca de duas semanas. É necessário abordar que a quantidade administrada dos antibióticos para o controle de infecções nesses sítios são mais elevadas, devido à baixa perfusão sanguínea nesses tecidos (Levast *et al.*, 2021).

Os pacientes do estudo que foram expostos ao uso de antibióticos para o tratamento antibacteriano presentes no tecido ósseo e conjuntivo, apresentaram melhora na situação de alteração da microbiota intestinal comensal somente após duas semanas do encerramento no uso desses medicamentos, na qual a microbiota antes alterada, sofreu aumento da diversidade, apesar de não haver total recomposição de determinados filos como Proteobacteria e Bacteroidetes. Inclusive, a pesquisa ressalta que a alteração da microbiota intestinal provocada pelo tratamento também possui relação com a inflamação da mucosa, com persistência mesmo após a retirada medicamentosa. Ademais, a inflamação da mucosa apresentada nos pacientes se relacionou com a incontinência intestinal, em conjunto a contínua alteração na microbiota intestinal ao final do uso dos antibióticos (Levast *et al.*, 2021).

Em abordagem sobre o âmbito das Unidades de Terapia Intensiva (UTI), os pacientes presentes nesses locais, devido a presença de doenças críticas, um sistema imunológico suprimido, uma longa trajetória de internação e a recorrência de admissões hospitalares, apresentam grande risco de contaminação e desenvolvimento de infecções por microorganismos considerados resistentes (Garcia *et al.*, 2022)

De acordo com estudos efetuados com cerca de 62 pacientes de uma UTI hepática em um hospital em Barcelona, 30,65% dos pacientes internados estudados demonstraram colonização por organismos multirresistentes (MDRO) após a admissão no hospital, 25,81% foram colonizados enquanto estavam internados e 43,55 % não



foram colonizados durante a internação, a infecção em ambiente hospitalar envolveu a morte de cerca de 29,03% dos pacientes pesquisados. A família *Enterococcaceae* foi a mais envolvida com os casos de mortes. Essas taxas apresentadas estão essencialmente associadas ao extenso tratamento com antibióticos de amplo espectro e à pressão seletiva provocada na microbiota, representando uma situação recorrente e importante dentro das UTI 's. Além do mais, o equilíbrio da microbiota intestinal provoca grandes impactos na aquisição de microrganismos resistentes a múltiplos antimicrobianos (MDRO), ou seja, o decréscimo na diversidade da microbiota intestinal facilita a promoção dessas infecções, assim como permite um prognóstico negativo do paciente, assim como visto por dados anteriores (Garcia *et al.*, 2022).

A antibioticoterapia apesar de ser a metodologia mais utilizada para o controle de bactérias de caráter negativo ao organismo humano, a resistência bacteriana se tornou uma barreira no controle de diversas cepas, restringindo o uso dessa técnica mesmo com a evolução científica. Logo, uma das aplicações relevantes e promissoras é o uso da microbiota comensal, assim como os vírus com capacidade de infectar bactérias (Wuethrich *et al.*, 2021).

Um estudo realizado em 2019 com 120 pacientes idosos internados que realizaram a utilização de antibióticos (amoxicilina-clavulanato) por cerca de 10 dias, procurava demonstrar a relação entre a terapia de probióticos em consonância aos antibióticos como forma de impedir a desordem intestinal e consequente ocupação por bactérias patogênicas e resistentes a diversos antibióticos. Tal pesquisa direcionou os pacientes para três diferentes grupos com proporção igual, sendo o uso de mistura de probióticos (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacilos* e *bifidobactérias*), *Saccharomyces boulardii* e o grupo de placebo, os produtos foram administrados em dois tempos nas refeições por cerca de 30 dias. Nos pacientes de uso da mistura probiótica foi observado a supressão na presença de *Pseudomonas*, entretanto, houve uma expressiva exibição de enterobactérias com formação de AmpC. Logo, o estudo indica que as misturas probióticas, com presença de *Bifidobactérias* e *Lactobacilos*, teriam aspectos positivos quando aplicadas anteriormente e ao fim da antibioticoterapia, com o objetivo de prevenir a presença de disseminação de bactérias com capacidade a resistir a diferentes antibióticos. Ademais, a utilização de probióticos precisa ser associada a outros tratamentos, para o combate de modo preciso. (Wieers *et al.*, 2021)



Por outro lado, a transformação da microbiota intestinal também envolve processos invasivos. Por exemplo, o estudo efetuado com pacientes que foram submetidos a cirurgias cardiovasculares demonstram os efeitos e características do microbioma intestinal em relação ao período pós-operatório. Foram coletados dados no pós operatório explicitando que a supressão ocorrida com a microbiota anaeróbica em consonância com a ascensão das cepas de *Enterococcus* estão envolvidas no desencadeamento de inflamação generalizada, assim como a desregulação do processo de equilíbrio intestinal. Tal situação indica uma possível relação entre inflamação intestinal e sistêmica com o próprio microbioma intestinal (Xia *et al.*, 2021).

Assim como demonstrado pelo estudo realizado com os pacientes cardiovasculares, levando em consideração os resultados encontrados no pós operatório, a disbiose da microbiota foi observada como cooperador para a inflamação intestinal, com consequente aumento da endotoxina plasmática, material responsável por exacerbada inflamação de nível sistêmico (Xia *et al.*, 2021).

Em outra pesquisa, realizada com 32 pacientes direcionados a cirurgia pancreática com coleta de 116 amostras de fezes, buscava demonstrar possíveis alterações na microbiota intestinal em relação a complicações após cirurgia pancreática. Para o estudo as amostras foram divididas em três, nomeadas como A, B e C de acordo com a comunidade do microbioma distinto da microbiota intestinal. Tal análise apontou que o grupo B, que possuía ascensão na concentração das cepas *Akkermansia*, *Bacteroidales* e *Enterobacteriaceae* em consonância com a queda nas *Lachnospiraceae*, *Bacteroides* e *Prevotella*, estava intrinsecamente associada ao desenvolvimento de complicações após a realização de cirurgia pancreática. Dessa forma, os pacientes com essa constituição na microbiota ou similaridade, manifestaram riscos maiores para o surgimento de complicações após a cirurgia (Schmitt *et al.*, 2019).

Ademais, a presença de *H.pylori* de forma patogênica, bactéria envolvida em quadros de úlcera pépticas e outras doenças gastrointestinais, também foi indicada como precursora na alteração da microbiota intestinal no ambiente hospitalar. O estudo elaborado em Xangai (2020-2021) com 23 pacientes com idade igual ou acima de 25 anos até 50 anos, infectados por *H. pylori* e que não realizaram tratamentos contra a infecção e 10 pacientes controle, indicia uma queda de *Bacteroides*, material positivo



ao organismo em quantidade regular, em pacientes com infecção por *H.pylori* com cerca de 31,6%, divergente dos valores encontrados em pacientes não infectados (38,9%). O tratamento com Bismuto, inibidores de bomba de prótons, Minociclina e Metronidazol direcionado para essa infecção foi assinalado como mecanismo para a estabilização dessa microbiota (Cui *et al.*, 2022).

### **Microbiota Intestinal e a relação com COVID-19**

É importante ressaltar que a microbiota intestinal está envolvida em doenças infecciosas e que geram inflamação, regulando as possíveis consequências do sistema imune, como demonstrado de antemão. Além disso, sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 é capaz de acometer diferentes tecidos além do sistema respiratório, como o trato gastrointestinal (TGI) devido a diversificada distribuição e presença do receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE-2), material que permite a instalação da infecção viral no organismo humano. A partir da presença desse material no TGI, a replicação do vírus é instaurada nesse ambiente tecidual (Li *et al.*, 2022; Badi *et al.*, 2021).

Ao decorrer da pandemia do COVID-19 foi observada uma intrínseca relação entre a doença viral e as modificações em relação a composição do microbioma do trato gastrointestinal humano. É afirmado que a constituição da microbiota intestinal pode ser controlada pela presença do vírus SARS-CoV-2 e instalação da COVID-19, relacionando essa situação aos quadros de gravidade da doença e porcentagem de mortos. Logo, o acometimento por infecções virais do trato respiratório e consequente impacto na microbiota intestinal pode ser relacionada a questões de possíveis modificações em relação a sinalização do sistema imunológico de forma sistêmica e a migração de bactérias para o sítio tecidual do intestino (Li *et al.*, 2022; Badi *et al.*, 2021).

Efetuando uma comparação entre indivíduos saudáveis, os indivíduos que são acometidos pelo vírus SARS-CoV-2 demonstram clara redução na diversidade intestinal, havendo diminuição das bactérias envolvidas no processo anti-inflamatório em consonância com o aumento de patógenos de caráter oportunístico. Ademais, essa modificação da microbiota é demonstrada mesmo em casos de intervenção medicamentosa (Li *et al.*, 2022).

Análises efetuadas com amostras fecais de 40 pacientes com COVID-19 grave



(presença de insuficiência respiratória com uso de ventilação mecânica) e 38 pacientes com COVID-19 leve (sem identificação de pneumonia), presentes no Hospital Universitário de Osaka e no Toneyama Medical Center, respectivamente, buscava observar alterações longitudinais da microbiota intestinal em relação ao COVID-19. Tal estudo mostrou que não foram identificadas diferenças claras nas análises fecais extraídas dos pacientes com quadro leve em comparação ao material de controle, entretanto, foram apontados alterações da microbiota fecal dos pacientes com COVID-19 grave, sendo identificado a decadência dos gêneros *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Alistipes*, prejudicando a diversidade da microbiota presente. Ademais, cerca de 90% dos pacientes com COVID-19 grave efetuaram tratamento antibióticos e 84,2% dos que possuíam COVID-19 leve efetuou terapia com antibióticos durante a internação (Maeda *et al.*, 2022), material que possui correlação com a transformação da microbiota intestinal (Levast *et al.*, 2021).

Em outro viés, a partir de pesquisas efetuadas com cerca de 106 pacientes, de início com a admissão hospitalar dos indivíduos e ao longo de 6 meses, foi demonstrado que os pacientes internados com síndrome pós aguda por COVID-19 (PACS) também apresentam alterações na microbiota intestinal, devido a presença da doença no organismo, manifestando altas taxas de *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* e níveis mais baixos de *Faecalibacterium prausnitzii* em comparação aos indivíduos sem a presença da doença. Ademais, os pacientes que não apresentam o PACS possuem recuperação da microbiota intestinal em cerca de 6 meses em detrimentos dos pacientes que apresentam a síndrome. Os sintomas respiratórios relacionados à infecção por COVID-19, demonstraram-se persistentes em correlação a presença de microorganismos intestinais oportunistas, os sintomas neuropsiquiátricos e a fadiga também foram relacionados a patógenos intestinais que foram adquiridos no ambiente hospitalar (Liu *et al.*, 2022).

### **Possível transmissão cruzada**

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) demonstram impacto na sobrevivência e taxa de morte dos pacientes da UTI, com uma taxa de ocorrência de 25%, alterando a taxa de positividade no prognóstico dos pacientes (Szychowiak *et al.*,



2022).

Através das pesquisas efetuadas com amostras de fezes semanais de 149 pacientes hospitalizados em uma mesma unidade em cerca de três anos e que passaram por transplante de células hematopoiéticas (CHT), cerca de doze pacientes apresentaram cepas idênticas de *Enterococcus faecium* patogênicas ou de microorganismos comensais como *Akkermansia muciniphila* e *Hungatella hathewayi*. Tais compartilhamentos de cepas iguais podem estar relacionadas a transmissão de forma direta entre os pacientes que necessitam compartilhar o quarto e o banheiro, por meio de fonte hospitalar como profissionais ou por intermédio de outras fontes. Os pacientes que são sujeitos ao transplante de células hematopoiéticas (CHT) são mais propícios a morbidades e a morte, devido a possibilidade do desenvolvimento de infecções bacterianas da corrente sanguínea (Siranosian *et al.*, 2022).

As infecções da corrente sanguínea provocadas por microrganismos intestinais possivelmente são consequência de uma barreira gastrointestinal comprometida que permite a transferência do material microbiano intestinal para a corrente sanguínea. (Tamburini *et al.*, 2018)

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A microbiota intestinal estável mostra-se como uma importantíssima chave no processo de instalações de diferentes infecções e apresentações de prognósticos positivos. Logo, seu desequilíbrio em ambiente hospitalar desempenha um papel essencial na saúde-doença do paciente, intervindo tanto no sítio gastrointestinal como de forma sistêmica e imunológica. Sendo os pacientes críticos presentes na Unidade de Terapia Intensiva, assim como os que passam por processos invasivos, bastante propícios a terem a microbiota prejudicada. Ressalta-se que a antibioticoterapia é um dos principais marcadores desse processo de alteração da constituição do microbioma intestinal de caráter favorável e consequente estabelecimento de diversas problemáticas envolvendo infecções nosocomiais, visto a formação de diversas cepas resistentes e a ascensão da dificuldade na formulação de medicamentos eficazes. Levando em consideração as informações previamente ressaltadas sobre a relação entre microbiota intestinal instável e o paciente hospitalizado, configurando-se como uma



problemática para o bem estar dos pacientes, esperamos que a compreensão sobre a conexão e a necessidade de uma microbiota intestinal equilibrada para o estabelecimento da homeostase do organismo humano por completo, permita que esses microorganismos sejam protegidos com mais vigor por meio de tratamentos mais cuidadosos.

## **AGRADECIMENTOS**

A autora gostaria de agradecer à professora Denise Von Dolinger de Brito Roder pela oportunidade e orientação para a criação desta revisão.

## **REFERÊNCIAS**

ADELMAN, Max W.; WOODWORTH, Michael H.; LANGELIER, Charles; BUSCH, Lindsay M.; KEMPKER, Jordan A.; KRAFT, Colleen S.; MARTIN, Greg S. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. **Critical Care**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 278, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02989-1>.

AGUDELO-OCHOA, Gloria M.; VALDÉS-DUQUE, Beatriz E.; GIRALDO-GIRALDO, Nubia A.; JAILLIER-RAMÍREZ, Ana M.; GIRALDO-VILLA, Adriana; ACEVEDO-CASTAÑO, Irene; YEPES-MOLINA, Mónica A.; BARBOSA-BARBOSA, Janeth; BENÍTEZ-PAÉZ, Alfonso. Gut microbiota profiles in critically ill patients, potential biomarkers and risk variables for sepsis. **Gut Microbes**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 1707610, 10 jan. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2019.1707610>.

BADI, Sara Ahmadi; TARASHI, Samira; FATEH, Abolfazl; ROHANI, Pejman; MASOTTI, Andrea; SIADAT, Seyed Davar. From the Role of Microbiota in Gut-Lung Axis to SARS-CoV-2 Pathogenesis. **Mediators Of Inflammation**, [S.L.], v. 2021, p. 1-12, 16 abr. 2021. Hindawi Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6611222>.

CROBACH, Monique J. T.; DUCARMON, Quinten R.; TERVEER, Elisabeth M.; HARMANUS, Celine; SANDERS, Ingrid M. J. G.; VERDUIN, Kees M.; KUIJPER, Ed J.; ZWITTINK, Romy D.. The Bacterial Gut Microbiota of Adult Patients Infected, Colonized or Noncolonized by *Clostridioides difficile*. **Microorganisms**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 677, 6 maio 2020. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8050677>.

CUI, Meng-Yan; CUI, Zhen-Yu; ZHAO, Meng-Qi; ZHANG, Meng-Jie; JIANG, Qiao-Li; WANG, Jing-Jing; LU, Lun-Gen; LU, Ying-Ying. The impact of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy containing minocycline and metronidazole on intestinal microbiota. **BMC Microbiology**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 321, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02732-6>.

CZEPIEL, Jacek; DRÓŚDŃ, Mirosław; PITUCH, Hanna; KUIJPER, Ed J.; PERUCKI, William; MIELIMONKA, Aleksandra; GOLDMAN, Sarah; WULTAŃSKA, Dorota; GARLICKI, Aleksander; BIESIADA, Grażyna. *Clostridium difficile* infection: review. **European Journal Of Clinical**



**Microbiology & Infectious Diseases**, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 1211-1221, 3 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>.

GARCIA, Elisa Rubio; VERGARA, Andrea; AZIZ, Fátima; NARVÁEZ, Sofía; CUESTA, Genoveva; HERNÁNDEZ, María; TOAPANTA, David; MARCO, Francesc; FERNÁNDEZ, Javier; SORIANO, Alex. Changes in the gut microbiota and risk of colonization by multidrug-resistant bacteria, infection, and death in critical care patients. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 975-982, jul. 2022. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.004>.

GOMAA, Eman Zakaria. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek**, [s.l.], v. 113, n. 12, p. 2019-2040, 2 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>.

HAAK, Bastiaan W.; PRESCOTT, Hallie C.; WIERSINGA, W. Joost. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. *Frontiers in Immunology*, [s. l.], v. 9, p. 2042, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02042

HERNÁNDEZ, Marta; DE FRUTOS, Mónica; RODRÍGUEZ-LÁZARO, David; LÓPEZ-URRUTIA, Luis; QUIJADA, Narciso M.; EIROS, Jose M. Fecal Microbiota of Toxigenic *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea. *Frontiers in Microbiology*, [s. l.], v. 9, p. 3331, 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03331>

HOLSCHER, Hannah D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 172–184, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>.

KERSCHNER, Heidrun; CABAL, Adriana; HARTL, Rainer.; MACHHERNDL-SPANDL, Sigrid; ALLERBERGER, Franz; RUPPITSCH, Werner; APFALTER, Petra. Hospital outbreak caused by linezolid resistant *Enterococcus faecium* in Upper Austria. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 150, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0598-z>.

LAFATA, Giorgio; WEBER, Peter; MOHAJERI, M. Hasan. Probiotics and the Gut Immune System: indirect regulation. **Probiotics And Antimicrobial Proteins**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 11-21, 31 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>.

LEVAST, Benoit; BENECH, Nicolas; GASC, Cyrielle; BATAILLER, Cécile; SENNEVILLE, Eric; LUSTIG, Sébastien; POUDEROUX, Cécile; BOUTOILLE, David; BOUCINHA, Lília; DAUCHY, Frederic-Antoine; ZELLER, Valérie; MAYNARD, Marianne; CAZANAVE, Charles; LE THI, Thanh-Thuy; JOSSE, Jérôme; DORÉ, Joel; LAURENT, Frederic; FERRY, Tristan. Impact on the Gut Microbiota of Intensive and Prolonged Antimicrobial Therapy in Patients With Bone and Joint Infection. *Frontiers in Medicine*, [s. l.], v. 8, p. 586875, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.586875>.

LI, Shaoshuai; ZHOU, Yang; YAN, Dongmei; WAN, Yanmin. An Update on the Mutual Impact between SARS-CoV-2 Infection and Gut Microbiota. **Viruses**, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 1774, 15 ago. 2022. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/v14081774>.



LIU, Qin; MAK, Joyce W. Y.; SU, Qi; YEOH, Y. Kit; LUI, Grace C.-Y.; NG, Shan S. S.; ZHANG, Fen; LI, Amy Y. L.; LU, Wenqi; HUI, David S.-C.; CHAN, Paul K.; CHAN, Francis K. L.; NG, Siew C. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. **Gut**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 544–552, 2022.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989>

MAEDA, Yuichi; MOTOOKA, Daisuke; KAWASAKI, Takahiro; OKI, Hiroya; NODA, Yoshimi; ADACHI, Yuichi; NIITSU, Takayuki; OKAMOTO, Shota; TANAKA, Kentaro; FUKUSHIMA, Kiyoharu; AMIYA, Saori; HARA, Reina; OGURO-IGASHIRA, Eri; MATSUKI, Takanori; HIRATA, Haruhiko; TAKEDA, Yoshito; KIDA, Hiroshi; KUMANOGOH, Atsushi; NAKAMURA, Shota; TAKEDA, Kiyoshi. Longitudinal alterations of the gut mycobiota and microbiota on COVID-19 severity. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 572, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07358-7>.

MUSTANSIR DAWOODBHOY, Fatema; PATEL, Bharati K.; PATEL, Kadamb; BHATIA, Madhav; LEE, Chuen N.; MOOCHHALA, Shabbir M. Gut Microbiota Dysbiosis as a Target for Improved Post-Surgical Outcomes and Improved Patient Care: A Review of Current Literature. **Shock**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 441–454, 2021. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001654

NAVIDINIA, Masoumeh; GOUDARZI, Mehdi. Overview Perspective of Bacterial Strategies of Resistance to Biocides and Antibiotics. **Archives of Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. In Press, n. In Press, 2019. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/archcid-65744.html>. DOI: <https://doi.org/10.5812/archcid.65744>.

NEGRUT, Nicoleta; BUNGAU, Simona; BEHL, Tapan; KHAN, Shamim Ahmad; VESA, Cosmin Mihai; BUSTEA, Cristiana; NISTOR-CSEPPENTO, Delia Carmen; RUS, Marius; PAVEL, Flavia-Maria; TIT, Delia Mirela. Risk Factors Associated with Recurrent Clostridioides difficile Infection. **Healthcare**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 352, 21 set. 2020. MDPI AG.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare8030352>.

NG, Siew C; A KAMM, Michael; YEOH, Yun Kit; CHAN, Paul K s; ZUO, Tao; TANG, Whitney; SOOD, Ajit; ANDOH, Akira; OHMIYA, Naoki; ZHOU, Yongjian. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of asia-pacific association of gastroenterology (apage) and asia-pacific society for digestive endoscopy (apsde). **Gut**, [S.L.], v. 69, n. 1, p. 83-91, 14 out. 2019. BMJ. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319407>.

OLIPHANT, Kaitlyn; ALLEN-VERCOE, Emma. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. **Microbiome**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 91, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8>.

PILMIS, Benoit; MONNIER, Alban Le; ZAHAR, Jean-Ralph. Gut Microbiota, Antibiotic Therapy and Antimicrobial Resistance: a narrative review. **Microorganisms**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 269, 17 fev. 2020. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8020269>.

PRISMA. **Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses**. 2023. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/Default.aspx>.



PORTINCASA, Piero; BONFRATE, Leonilde; VACCA, Mirco; ANGELIS, Maria de; FARELLA, Ilaria; LANZA, Elisa; KHALIL, Mohamad; WANG, David Q.-H.; SPERANDIO, Markus; CIAULA, Agostino di. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: implications in glucose homeostasis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 1105, 20 jan. 2022. MDPI AG. DOI:

<http://dx.doi.org/10.3390/ijms23031105>.

RAMOS, Sónia; SILVA, Vanessa; DAPKEVICIUS, Maria; IGREJAS, Gilberto; POETA, Patrícia. Enterococci, from Harmless Bacteria to a Pathogen. **Microorganisms**, [S.L.], v. 8, n. 8, p. 1118, 25 jul. 2020. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8081118>.

SENDER, Ron; FUCHS, Shai; MILO, Ron. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, [S.L.], v.164, n.3, p. 337-340, 28 jan. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>

SIRANOSIAN, Benjamin A.; BROOKS, Erin F.; ANDERMANN, Tessa; REZVANI, Andrew R.; BANAEI, Niaz; TANG, Hua; BHATT, Ami S. Rare transmission of commensal and pathogenic bacteria in the gut microbiome of hospitalized adults. **Nature Communications**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 586, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28048-7>.

SCHLECHTE, Jared; ZUCOLOTO, Amanda Z.; YU, Ian-Ling; DOIG, Christopher J.; DUNBAR, Mary J.; MCCOY, Kathy D.; MCDONALD, Braedon. Dysbiosis of a microbiota-immune metasystem in critical illness is associated with nosocomial infections. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 1017-1027, 9 mar. 2023. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02243-5>.

SCHMITT, Felix C. F.; BRENNER, Thorsten; UHLE, Florian; LOESCH, Svenja; HACKERT, Thilo; ULRICH, Alexis; HOFER, Stefan; DALPKE, Alexander H.; WEIGAND, Markus A.; BOUTIN, Sébastien. Gut microbiome patterns correlate with higher postoperative complication rates after pancreatic surgery. *BMC Microbiology*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 42, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1399-5>

SHAH, Taif; BALOCH, Zulqarnain; SHAH, Zahir; CUI, Xiuming; XIA, Xueshan. The Intestinal Microbiota: impacts of antibiotics therapy, colonization resistance, and diseases. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 12, p. 6597, 20 jun. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126597>.

SHIN, Jae Hyun; WARREN, Cirle A.. Prevention and treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Current Opinion In Infectious Diseases*, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 482-489, out. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000587>.

SONG, Jung Hoon; KIM, You Sun. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: risk factors, treatment, and prevention. *Gut And Liver*, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 16-24, 15 jan. 2019. The Editorial Office of Gut and Liver. DOI: <http://dx.doi.org/10.5009/gnl18071>.

SZYCHOWIAK, Piotr ; VILLAGEOIS-TRAN, Khanh; PATRIER, Juliette; TIMSIT, Jean-François; RUPPÉ, Étienne. The role of the microbiota in the management of intensive care patients.



Annals of Intensive Care, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 3, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00976-5>.

TAMBURINI, Fiona B.; ANDERMANN, Tessa M.; TKACHENKO, Ekaterina; SENCHYNA, Fiona; BANAEI, Niaz; BHATT, Ami S.. Precision identification of diverse bloodstream pathogens in the gut microbiome. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 24, n. 12, p. 1809-1814, 15 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0202-8>.

TAN, Glorijoy Shi En; TAY, Hui Lin; TAN, Sock Hoon; LEE, Tau Hong; NG, Tat Ming; LYE, David Chien. Gut Microbiota Modulation: implications for infection control and antimicrobial stewardship. *Advances In Therapy*, [S.L.], v. 37, n. 10, p. 4054-4067, 7 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01458-z>.

VENTERO, María Paz; ESPINOSA, Noelia; JOVER, Rodrigo; GUILLEN, Yolanda; MERINO, Esperanza; RODRÍGUEZ, Juan Carlos. Evolution of intestinal microbiome in a process of faecal microbiota transplantation in a patient with *Clostridioides difficile* infection: ngs analysis with different bioinformatics software programs. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Ed.)*, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 184-187, abr. 2021. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimce.2021.02.001>.

XIA, Xiong; NI, Jiangjin; YIN, Shengnan; YANG, Zhipeng; JIANG, Hain; WANG, Chao; PENG, Jeng; WEI, Hongkui; WANG, Xingyu. Elevated Systemic and Intestinal Inflammatory Response Are Associated With Gut Microbiome Disorder After Cardiovascular Surgery. *Frontiers in Microbiology*, [s. l.], v. 12, p. 686648, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.686648>.

XUE, Ling; DING, Yinglong; QIN, Qiong; LIU, Linsheng; DING, Xiaoling; ZHOU, Yi; LIU, Kun; SINGLA, Rajeev K.; SHEN, Ke; DIN, Ahmad U.; ZHANG, Yan; SHEN, Zhenya; SHEN, Bairong; MIAO, Liyan. Assessment of the impact of intravenous antibiotics treatment on gut microbiota in patients: Clinical data from pre-and post-cardiac surgery. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, [s. l.], v. 12, p. 1043971, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1043971>.

WANG, Chenyang; LI, Qiurong; REN, Jianan. Microbiota-Immune Interaction in the Pathogenesis of Gut-Derived Infection. *Frontiers in Immunology*, [s. l.], v. 10, p. 1873, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01873>

WANG, Daosheng; DONG, Danfeng ; WANG, Chen ; CUI, Yingchao ; JIANG, Cen; NI, Qi; SU, Tongxuan; WANG, Guanzheng; MAO, Enqianq; PENG, Yibing. Risk factors and intestinal microbiota: *Clostridioides difficile* infection in patients receiving enteral nutrition at Intensive Care Units. *Critical Care*, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 426, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03119-7> .

WIEËRS, Grégoire; VERBELEN, Valérie; VAN DEN DRIESSCHE, Mieke; MELNIK, Ekaterina; VANHEULE, Greet; MAROT, Jena-Christophe; CANI, Patrice D. Do Probiotics During In-Hospital Antibiotic Treatment Prevent Colonization of Gut Microbiota With Multi-Drug-Resistant Bacteria? A Randomized Placebo-Controlled Trial Comparing *Saccharomyces* to a Mixture of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces*. *Frontiers in Public Health*, [s. l.], v. 8, p. 578089, 2021.



**MICROBIOTA INTESTINAL E SUA INFLUÊNCIA NAS INFECÇÕES HOSPITALARES: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Onofre, *et. al.*

DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.578089>.

WUETHRICH, Irene; W. PELZER, Benedikt; KHODAMORADI, Yascha; VEHRESCHILD, Maria J. G. T. The role of the human gut microbiota in colonization and infection with multidrug-resistant bacteria. **Gut Microbes**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1911279, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1911279>