



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE FARMÁCIA

WILSON DIAS BICALHO

O REFLEXO DA FARMACOTERAPIA NA MICROBIOTA INTESTINAL

GOIÂNIA / GO

2025

WILSON DIAS BICALHO

O REFLEXO DA FARMACOTERAPIA NA MICROBIOTA INTESTINAL

Trabalho de conclusão apresentado ao Curso de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO), como requisito parcial para obtenção do título de graduação em Farmácia.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA / GO

2025

RESUMO

A microbiota intestinal constitui um ecossistema complexo e altamente dinâmico, fundamental para a homeostase metabólica, imunológica e neuroendócrina do hospedeiro. Avanços tecnológicos em técnicas moleculares e na metagenômica permitiram compreender que alterações induzidas por fármacos antibióticos e também medicamentos não antibióticos, como inibidores de bomba de prótons (IBPs), metformina e antipsicóticos remodelam de maneira profunda a composição, diversidade e função microbiana. Tais interações são bidirecionais, a farmacoterapia modifica o microbioma, enquanto o microbioma influencia a eficácia, a farmacocinética, a farmacodinâmica e a toxicidade dos fármacos. A presente revisão narrativa teve como objetivo analisar evidências científicas publicadas entre 2005 e 2025 acerca dos efeitos de quatro classes terapêuticas sobre o microbioma intestinal, seus impactos metabólicos e suas implicações clínicas. Observou-se que a disbiose induzida por medicamentos pode contribuir para inflamação sistêmica, maior risco de infecções, alterações do eixo intestino-cérebro, distúrbios metabólicos e variações na resposta terapêutica. Por outro lado, moduladores do microbioma, probióticos, prebióticos, simbióticos, pós-bióticos e transplante de microbiota fecal que surgem como estratégias promissoras para restaurar a eubiose e otimizar desfechos clínicos. Assim, o reconhecimento da microbiota como um “órgão funcional” reforça a necessidade de integrar análises microbiômicas à medicina personalizada, visando terapias mais seguras, eficazes e individualizadas.

PALAVRAS-CHAVE: Disbiose; Eixo intestino-cérebro; Farmacoterapia; Microbiota intestinal; Modulação microbiana.

ABSTRACT

The gut microbiota is a complex and dynamic ecosystem essential for metabolic, immunological, and neuroendocrine homeostasis. Advances in molecular techniques and metagenomic analysis have revealed that drug-induced alterations—caused not only by antibiotics but also by non-antibiotic medications such as proton pump inhibitors (PPIs), metformin, and antipsychotics—significantly reshape the composition, diversity, and functional capacity of the gut microbial community. These interactions are bidirectional: pharmacotherapy influences the microbiome, while the microbiome modulates drug efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicity. This narrative review examined scientific evidence published between 2005 and 2025 addressing the effects of four major therapeutic classes on the gut microbiome, their metabolic consequences, and resulting clinical implications. Findings indicate that drug-induced dysbiosis may contribute to systemic inflammation, increased susceptibility to infections, alterations in the gut–brain axis, metabolic disorders, and variability in therapeutic response. Conversely, microbiome-modulating interventions — including probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and fecal microbiota transplantation — emerge as promising strategies to restore eubiosis and improve clinical outcomes. Recognizing the microbiota as a “functional organ” highlights the need to integrate microbiome-based analyses into personalized medicine, seeking safer, more effective, and individualized therapies.

KEYWORDS: Disbiose; Gut-brain axis; Pharmacotherapy; Intestinal microbiota; Microbial modulation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	METODOLOGIA	6
3	REFERENCIAL TEÓRICO	7
3.1	MICROBIOTA INTESTINAL – Conceito e importância fisiológica	7
3.1.1	Marcos na Pesquisa da Microbiota Humana – Contexto Histórico	7
3.2	FILOS/GÊNEROS/FUNÇÕES/COMPOSIÇÕES	9
3.2.1	Fisiologia da Microbiota Intestinal e seus Fatores Moduladores.....	9
3.2.2	Fatores Modulares e Funções-Chave	10
3.2.3	Influência de fatores externos e interconexões sistêmicas na microbiota intestinal	11
3.3	FARMACOTERAPIA E EFEITOS NA MICROBIOTA.....	11
3.3.1	Antibióticos	12
3.3.2	Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs).....	13
3.3.3	Metformina.....	14
3.3.4	Antipsicóticos	14
4.4	DISBIOSE E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	16
4.5	TERAPIAS ADJUVANTES E MODULADORAS.....	16
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
6	REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é um ecossistema complexo e dinâmico composto por bactérias, fungos, vírus e arqueias, cujo repertório genético excede em até 150 vezes o genoma humano, sendo considerada um “órgão funcional”, “esquecido” do corpo humano (Almeida et al., 2019; Algavi & Borenstein, 2023; André & Verdegaaal & Goodman, 2024). Essa comunidade microbiana exerce funções essenciais para a homeostase do hospedeiro. Do ponto de vista funcional, o metagenoma bacteriano implica um vasto potencial para modular, incluindo digestão de substratos, produção de metabólitos bioativos, maturação do sistema imune e regulação metabólica, além de integrar o eixo intestino–cérebro, influenciando processos neurológicos e comportamentais (Schmidt et al., 2013; Cryan et al., 2019; Dinan & Cryan, 2023). O metabolismo do hospedeiro e da microbiota estão intrinsecamente ligados e podem ser investigados por abordagens ômicas, com destaque para a metabolômica (Wishart, 2019; Chen, Zhou & Wang, 2021).

O lúmen intestinal abriga uma comunidade microbiana diversa, cuja composição e funcionalidade variam entre indivíduos e ao longo do tempo, sendo moduladas por fatores como dieta, idade, nacionalidade e, de forma significativa, pela farmacoterapia (Lloyd-price, Abu-ali & Huttenhower, 2016; Vich vila et al., 2020). Evidências crescentes apontam para interações bidirecionais entre microbiota e medicamentos, que podem remodelar a estrutura e função microbiana e, por reciprocidade, a microbiota modula a absorção, distribuição, metabolismo e excreção, a farmacodinâmica (PD) e toxicidade (Maier et al., 2018; Zimmermann et al., 2019).

Microrganismos intestinais formam um vasto repositório enzimático capaz de modificar xenobióticos, podendo ativá-los, inativá-los ou torná-los tóxicos e interagir por bioacumulação de drogas (Peppercorn & Goldman, 1972; Zimmermann et al., 2019; Klünemann et al., 2021), e a depender da classe do fármaco, dose, duração do tratamento e ecossistema microbiano individual que nos leva considerar que o impacto do reflexo da farmacoterapia é codependente desta assinatura (Vich vila et al., 2020). Essa relação é central para um campo emergente da farmacomicrobiômica, que investiga como variações do microbioma influenciam a resposta terapêutica e a ocorrência de eventos adversos (Panebianco, Andriulli & Pazienza, 2018; Wang, Ju & Zeng, 2024).

Definida como perturbações na estrutura e função da diversidade da comunidade microbiana – a disbiose - está associada a diversas condições clínicas, incluindo doenças inflamatórias intestinais, obesidade, diabetes, câncer e distúrbios neuropsiquiátricos (Chen, Zhou & Wang, 2021; Francino, 2016). Além disso, alterações induzidas por fármacos podem comprometer a integridade da barreira intestinal, reduzir metabólitos essenciais e favorecer

táxons patogênicos, reforçando a necessidade de integrar análises do microbioma à farmacologia clínica e à medicina personalizada (Maier et al., 2018; Vich Vila et al., 2020).

Avanços tecnológicos, como o uso de técnicas moleculares de alto rendimento (16S rRNA, metagenômica shotgun, qPCR), revolucionaram o estudo da microbiota, permitindo caracterização detalhada e identificação de associações robustas entre microbioma e saúde (Méndez-García et al., 2018; Kim et al., 2021). Essas tecnologias permitiram evoluir “da associação à modulação”, saindo de simples catálogos de espécies para investigações funcionais e dinâmicas, com potencial para aplicações terapêuticas modernas (Schmidt et al., 2013; Barron & Jovem, 2024).

Esses progressos sustentam estratégias terapêuticas inovadoras, incluindo probióticos, prebióticos e simbióticos, e abrem caminho para abordagens personalizadas que considerem a microbiota como biomarcador e alvo terapêutico (Phan et al., 2024; Yan et al., 2024; Yoo et al., 2025).

Diante da relevância sistêmica da microbiota e da influência da farmacoterapia sobre sua composição e função, torna-se essencial investigar como essas interações afetam desfechos clínicos e terapêuticos, visando otimizar tratamentos e reduzir eventos adversos (Wang, Ju & Zeng, 2024).

2 METODOLOGIA

Este estudo corresponde a uma revisão narrativa, de leitura crítica e sistemática, envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases SciELO, Google Acadêmico, asm.org, Springer Nature Limited, Frontiers Media SA, Oxford Academic, Elsevier Inc, Plos One Universidade do Sul da Califórnia, PubMed. As palavras-chave utilizadas no idioma português foram: Disbiose, Eixo intestino-cérebro, Farmacoterapia, Microbiota intestinal, Modulação microbiana; e no idioma inglês: Disbiose; Gut-brain axis; Pharmacotherapy; Intestinal microbiota; Microbial modulation.

Critérios de inclusão: Artigos publicados na íntegra no período 2005–2025; inglês/português; salvo os de argumentos históricos (antecipações anuais), com estudos humanos e pré-clínicos relevantes; desfechos de composição microbiana, metabólitos e resposta/segurança terapêutica que abordavam reflexos bidirecionais na microbiota intestinal.

Critérios de exclusão: Resumos não disponíveis, artigos duplicados, teses, dissertações e notas prévias, relatos de casos isolados, bem como publicações que não tratassem diretamente

do tema central proposto ou que apresentassem conteúdo teórico sem embasamento científico robusto e compatível com os objetivos deste trabalho.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 MICROBIOTA INTESTINAL - Conceito e importância fisiológica

Microbiota: Comunidade com aproximadamente 100 trilhões de microrganismos (≥ 1.000 espécies, vírus, fungos e protozoários e principalmente bactérias) presentes no Trato gastrointestinal (TGI) (Rydzewska-Rosołowska et al., 2020).

Microbioma: Conjunto de genomas desses microrganismos, com >3 milhões de genes (vs. Aproximadamente 30 mil no humano), produzindo milhares de metabólitos bioativos que impactam processos de saúde e doença (Rydzewska-Rosołowska et al., 2020).

3.1.1 Marcos na Pesquisa da Microbiota Humana – Contexto Histórico

A trajetória das pesquisas sobre a microbiota humana reflete uma evolução notável da simples observação microscópica à análise molecular de alta complexidade. Desde os experimentos pioneiros de Robert Hungate, em 1944, até o avanço das tecnologias “ômicas” e da metagenômica em 2019, o campo consolidou a compreensão da microbiota como um sistema funcional essencial à fisiologia humana (Phan et al., 2024).

Esses marcos, revelam como a microbiota passou a ser reconhecida por seu papel na imunidade, no metabolismo, na farmacologia e nas interações com o sistema nervoso central (SNC). Essa evolução científica estabelece a base conceitual para os tópicos principais que dizem respeito à interação entre microbiota, metabolismo e fitoterapia (Phan et al., 2024) –

Quadro 1.

Quadro 1 – CRONOLOGIA HISTÓRICA DOS TÓPICOS PRINCIPAIS DO DESENVOLVIMENTO EXPERIMENTAL E TÉCNICO-CIENTÍFICO ENVOLVENDO MICROBIOTA INTESTINAL

ANO DE REFERÊNCIA		MARCO	REGISTRO
1944		Marco 1	Robert Hungate desenvolve técnicas de cultivo de microrganismos anaeróbios, estabelecendo os fundamentos experimentais para o estudo moderno da microbiota intestinal (Hungate, 1944)
1958		Marco 2	Ben Eiseman realiza o primeiro transplante de microbiota fecal (TMF) para tratar colite pseudomembranosa, demonstrando o potencial

terapêutico da restauração da microbiota (Eiseman et al, 1958).

1965	●	Marco 3	Schaedler e colaboradores realizam transferência de microbiota em animais germ-free altera o fenótipo do hospedeiro, revelando o papel funcional da microbiota na fisiologia (Schaedler et al. 1965)
1972	●	Marco 4	Peppercorn e Goldman demonstram que a microbiota intestinal influencia o metabolismo de medicamentos, inaugurando o campo da farmacometabolômica microbiana (Peppercorn & Goldman, 1972),
1981	●	Marco 5	Estudos sobre sucessão microbiana em bebês evidenciam impacto do tipo de parto, dieta e ambiente na formação inicial da microbiota (Schaal & Savage, 1981)
1996	●	Marco 6	Sequenciamento do gene 16S rRNA possibilita identificar microrganismos não cultiváveis, inaugurando a era da microbiologia molecular moderna (Lane, 1996).
2003	●	Marco 7	Inclusão de vírus, fungos e arqueias nos estudos da microbiota, expandindo o conceito de ecossistema microbiano humano (Hannigan & Grice, 2013).
2004	●	Marco 8	Descobertas demonstram que a microbiota regula a imunidade de mucosa, influenciando respostas imunes locais (Hooper & Macpherson, 2010).
2005	●	Marco 9	Relações entre dieta e microbiota revelam impacto direto sobre metabolismo, obesidade e homeostase energética (Bäckhed et al., 2005).
2006	●	Marco 10	Transferência de fenótipos como obesidade, colite e ansiedade via transplante de microbiota demonstra influência microbiana sobre o comportamento e metabolismo (Turnbaugh et al., 2006).
2010	●	Marco 11	Desenvolvimento de ferramentas de bioinformática, como o QIIME, permite análises robustas e padronizadas de dados metagenômicos (Caporaso et al., 2010).
2012	●	Marco 12	Estudos populacionais confirmam diversidade, individualidade e estabilidade da microbiota humana (Human Microbiome Project Consortium, 2012).

2013	●	Marco 13	Metabólitos bacterianos, como SCFAs, induzem células T reguladoras, revelando a influência direta da microbiota sobre a imunidade (Smith et al., 2013).
2014	●	Marco 14	Demonstração da produção de antibióticos naturais pela microbiota humana, ampliando o entendimento das interações ecológicas intestinais (Donia & Fischbach, 2015).
2015	●	Marco 15	Evidências mostram que medicamentos não antimicrobianos alteram profundamente a microbiota intestinal (Maier et al. 2018).
2018	●	Marco 16	Descobertas revelam que o perfil microbiano intestinal influencia a eficácia da imunoterapia com anti-PD-1 no câncer (Gopalakrishnan et al., 2018).
2019	●	Marco 17	Genomas montados por metagenoma (MAGs) permitem caracterização inédita da diversidade microbiana humana (Almeida et al., 2019).

Fonte: Adaptado de Human Microbiome Project Consortium (2012, p.38).

3.2 FILOS/GÊNEROS/FUNÇÕES/ COMPOSIÇÕES

Os principais filos presentes no intestino humano incluem Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Em indivíduos saudáveis, Bacteroidetes e Firmicutes representam mais de 90% das espécies, com proporções aproximadas de Firmicutes ($\approx 56\%$), Bacteroidetes ($\approx 16\%$), Proteobacteria ($\approx 14\%$) e Actinobacteria ($\approx 10\%$) (Lloyd-price; Abu-ALI & Huttenhower, 2016).

A flora bacteriana do TGI varia longitudinalmente: a cavidade oral contém cerca de 200 espécies diferentes; o estômago é quase estéril e a densidade bacteriana aumenta distalmente, alcançando cerca de 10^8 bactérias por grama (peso seco) no íleo e até 10^{12} bactérias por grama no cólon (Canny & McCormick, 2008; Delgado-ocaña & Cuesta, 2024).

A colonização inicia no nascimento, sendo moldada por fatores como via de parto, dieta, uso de antibióticos e genética; atinge relativa estabilidade na vida adulta, mas permanece plástica e resiliente a perturbações (Delgado-ocaña & Cuesta, 2024).

3.2.1 Fisiologia da Microbiota Intestinal e seus Fatores Moduladores

A microbiota intestinal desempenha funções fisiológicas essenciais para o hospedeiro, incluindo a fermentação de fibras dietéticas, que resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) como acetato, propionato e butirato (Machado; Sencio & Trottein, 2021;

Rydzewska-Rosołowska et al., 2020). Além dos AGCCs, é responsável pela síntese de vitaminas K e do complexo B, pela manutenção da integridade da barreira intestinal, pela sinalização imunológica e pela regulação do eixo intestino-cérebro (Eribo; Du & Chegou, 2022).

A interação da microbiota com o hospedeiro estende-se ao metabolismo de ácidos biliares, convertendo os primários em secundários (DCA, LCA), o que influencia a resposta imune, modulando o balanço Th17/Treg, a polarização de macrófagos, o tráfego linfocitário, a apresentação antigênica e a citotoxicidade de células T CD8+, além de afetar o metabolismo lipídico e glicídico (Rydzewska-Rosołowska et al., 2020).

A microbiota é um pilar da imunidade intestinal, participando do diálogo entre o epitélio e o tecido linfóide associado ao intestino (GALT) por meio das vias TLRs/NOD2 (Canny & McCormick, 2008), sendo crucial para a tolerância aos microrganismos comensais e para a secreção de IgA pela mucosa, que limita adesão e translocação bacteriana (Rydzewska-Rosołowska et al., 2020). Peptídeos e proteínas antimicrobianos, como α/β -defensinas, catelicidina LL-37 e proteína de permeabilidade bactericida (BPI), produzidos pelo hospedeiro, também atuam no controle da carga bacteriana (Eribo; Du & Chegou, 2022).

A microbiota contribui ainda para a maturação do sistema imune, influenciando o equilíbrio entre respostas Th1 e Th2 e induzindo a produção basal de IFN- β por células dendríticas na lâmina própria (McCullough; Canção & Auchtung, 2025). Outra função essencial é a resistência à colonização por patógenos, por meio da competição por sítios e nutrientes, além da manutenção da integridade da barreira intestinal, fornecendo energia aos colonócitos e reforçando as junções intercelulares (Eribo; Du & Chegou, 2022).

3.2.2. Fatores Moduladores e Funções-Chave

Diversos fatores podem modular a composição e a função da microbiota intestinal. A dieta, particularmente a complexidade dos carboidratos, é um dos principais moduladores. Quanto maior a diversidade de ligações e monossacarídeos disponíveis, maior a riqueza e a reprodutibilidade das interações (McCullough; Canção & Auchtung, 2025).

Outros fatores incluem a integridade da barreira intestinal, a ativação de vias de sinalização como TLR/NF- κ B, o uso de probióticos e simbióticos, e a utilização de antibióticos e também de fármacos não antibióticos, que, embora causem depleção microbiana, podem ser benéficos em cenários específicos, como em algumas doenças inflamatórias intestinais (Maier et al., 2018). As funções-chave da microbiota incluem o metabolismo de fibras e carboidratos acessíveis à microbiota (MACs), a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente butirato, a utilização de peptídeos e a proteção contra patógenos. Uma maior

diversidade microbiana tende a aumentar a redundância funcional e a resiliência do ecossistema intestinal (Mccullough; Canção & Auchtung, 2025).

Além da dieta e da complexidade dos carboidratos, outros fatores moduladores incluem idade, genética, estresse, exposições ambientais, modo de parto, amamentação, sexo biológico, índice de massa corporal, consistência fecal e trânsito intestinal, além da genética do hospedeiro. Entre os fatores mais destacados estão as medicações, incluindo antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores da bomba de prótons (IBPs), antidiabéticos, antipsicóticos e ansiolíticos. Drogas não antibióticas também exercem impacto significativo, dependendo da dose, tempo de exposição, solubilidade e excreção fecal, sendo que a polifarmácia potencializa esses efeitos (Maier et al., 2018).

3.2.3 Influência de fatores externos e interconexões sistêmicas na microbiota intestinal

Além das funções fisiológicas intrínsecas, a microbiota intestinal é susceptível a diversas modulações externas e participa ativamente de eixos de sinalização sistêmica. Intervenções como alterações dietéticas, uso de fármacos ou probióticos podem induzir uma remodelação da composição microbiana. Essas mudanças têm a capacidade de deslocar a resposta imune para perfis pró ou anti-inflamatórios, gerando impactos clínicos relevantes (Eribo; Du & Chegou, 2022; Delgado-ocaña & Cuesta, 2024).

A microbiota também se conecta a outros órgãos por meio de eixos de sinalização, como o eixo intestino-rim, no qual metabólitos microbianos desempenham papel crucial. Compostos como ácidos graxos de cadeia curta (acetato e butirato) e toxinas urêmicas, incluindo sulfato de indoxila, sulfato de p-cresila e TMAO, modulam a inflamação sistêmica e a função renal, enquanto o aumento da permeabilidade intestinal favorece a circulação de endotoxinas, exacerbando processos inflamatórios (Rydzewska-Rosołowska et al., 2020).

A produção de metabólitos, como ácidos biliares e derivados de aminoácidos aromáticos, também impacta o metabolismo e a imunidade, afetando a permeabilidade da barreira intestinal e a resposta imune global (Eribo; Du & Chegou, 2022).

A resistência à colonização por patógenos é outra função essencial da microbiota, baseada na competição por sítios de ligação e nutrientes, criando um efeito barreira contra microrganismos prejudiciais (Canny & McCormick, 2008). Um exemplo notável é o polissacarídeo A (PSA), produzido por *Bacteroides fragilis*, que exerce papel importante na modulação da resposta imune (Eribo; Du & Chegou, 2022).

3.3. FARMACOTERAPIA E EFEITOS NA MICROBIOTA

Antibióticos e diversos fármacos não antibióticos, como inibidores da bomba de prótons

(IBPs), metformina e antidepressivos, alteram significativamente a composição e a função da microbiota intestinal, afetando diversidade, abundância de táxons como Enterobacteriaceae e Akkermansia, além de modificar aspectos fisiológicos como transporte e expressão gênica. Essas alterações repercutem diretamente na resposta terapêutica e na toxicidade dos tratamentos (Ait Chait et al., 2020; Maier et al., 2018; Wang; Ju & Zeng, 2024).

3.3.1 Antibióticos

Os antibióticos são ferramentas terapêuticas essenciais, mas seu uso acarreta um impacto profundo e frequentemente persistente na microbiota intestinal. Eles são amplamente utilizados como ferramenta experimental para induzir disbiose em modelos animais, permitindo a ablação ou depleção graduável da comunidade microbiana. Contudo, seu uso clínico traz consequências sistêmicas e locais relevantes (Francino, 2016; Molly Horne; Woolley & Lau, 2024).

O principal impacto dos antibióticos é a redução da riqueza e diversidade microbiana, com reconfiguração de todo o ecossistema intestinal. Esses fármacos eliminam espécies comensais “chave”, como os produtores de butirato e propionato, além de microrganismos protetores como *Prevotella spp.*, cujas assinaturas podem permanecer detectáveis por anos após a exposição a macrolídeos ou penicilinas (Francino, 2016; Molly Horne; Woolley & Lau, 2024).

A redução da diversidade e as alterações no metaboloma luminal, como o aumento de succinato, predispõem o hospedeiro à colonização por patógenos oportunistas, como *Clostridioides difficile*, um risco conhecido e associado ao uso de antibióticos e IBPs (Tsuda et al., 2015).

O uso prolongado de antibióticos aumenta o risco de enriquecimento de bactérias multirresistentes no microbioma individual, incluindo resistência a ciprofloxacina e tetraciclina, além de favorecer a expansão de Gram-negativas resistentes, como *Klebsiella* e *Pseudomonas* (Molly Horne; Woolley & Lau, 2024). Esses microrganismos podem produzir amiloides bacterianos funcionais (curli), alterando a dinâmica da barreira intestinal. Além disso, antibióticos podem interagir com outros medicamentos, como demonstrado pela doxiciclina, que neutralizou a ação da fluoxetina sobre comportamento e citocinas, evidenciando a complexidade do eixo microbiota-intestino-cérebro (Schmidt; Raes & Bork, 2018).

A depleção de anaeróbios estritos, como *Clostridia* produtores de butirato, aumenta a oxigenação luminal e a disponibilidade de nitrato, favorecendo a expansão de anaeróbios facultativos e bactérias aeróbicas, como Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*), além da floração de *Candida albicans* no cólon (Francino, 2016). Há também redução das vias de biossíntese de aminoácidos e de enzimas microbianas, como as hidrolases de sais biliares (BSH), que convertem ácidos biliares primários em secundários (DCA, LCA),

diminuindo a barreira metabólica contra patógenos (Tsuda et al., 2015).

Essas alterações têm repercussões clínicas amplas e modulam a resposta a outras terapias. A perda de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, compromete a homeostase redox e favorece a expansão de Enterobacteriaceae (Machado; Sencio & Trottein, 2021). Além disso, antibióticos reduzem ácidos biliares secundários pela inibição de enzimas microbianas, aumentando o risco de infecção por *C. difficile* (Tsuda et al., 2015). Mesmo sem atingir diretamente o SNC, antibióticos não absorvíveis, como a vancomicina, podem modular comportamento e neuroplasticidade via efeitos mediados pela microbiota (Schmidt; Raes; Bork, 2018).

A racionalização do uso de antibióticos é, portanto, crítica para preservar a eubiose e a defesa mucosa. Estratégias como monitoramento do estado microbiano por índices de disbiose podem auxiliar na identificação de pacientes em risco, especialmente aqueles com SIBO associado ao uso prévio de antibióticos (Molly Horne; Woolley & Lau, 2024).

3.3.2 Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs)

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) são fármacos amplamente utilizados que exercem seu efeito primário por meio da supressão da acidez gástrica, através da ligação covalente à H^+/K^+ -ATPase nas células parietais (Tsuda et al., 2015). Embora a absorção dos IBPs seja geralmente rápida, a alteração do pH gástrico é um fator determinante na modulação da composição microbiana ao longo de todo o TGI (Wang; Ju & Zeng, 2024).

A redução da acidez gástrica pelos IBPs permite maior sobrevivência de microrganismos que transitam pelo estômago, resultando em supercrescimento bacteriano no trato superior e alterações na composição fecal usuários de IBPs apresentam aumento de bactérias orais no intestino, assinaturas que se reproduzem com o uso de omeprazol, esomeprazol e pantoprazol (Tsuda et al., 2015). As vias metabólicas preditas são alteradas, com aumento na biossíntese de ácidos graxos e lipídios e maior abundância de *Streptococcus*. Em contrapartida, observa-se diminuição na formação de biofilme por *E. coli* e no metabolismo de propanoato (Wang; Ju & Zeng, 2024).

O uso de IBPs também se associa ao aumento de marcadores de resistência a antibióticos na população geral, como TolC (Wang; Ju & Zeng, 2024). A alteração do nicho ecológico gástrico aumenta o risco de patógenos entéricos, incluindo *Clostridioides difficile*. Além disso, a redução da secreção ácida e a menor liberação de vitamina B₁₂ dos alimentos aumentam o risco de deficiência dessa vitamina com uso prolongado e dose-dependente (Tsuda et al., 2015).

O impacto dos IBPs vai além do trato gastrointestinal e afeta desfechos sistêmicos e a eficácia de outras terapias. Alterações na microbiota causadas pelos IBPs afetam indiretamente

as vias dos ácidos biliares, influenciando a barreira intestinal, a inflamação e a sinalização central (Wang; Ju & Zeng, 2024). O omeprazol é um componente padrão de coquetéis com antibióticos para a erradicação de *Helicobacter pylori*, ilustrando uma interação intencional entre terapia e microbioma que melhora desfechos clínicos (Walker & Czyn, 2023).

3.3.3 Metformina

A metformina é um dos fármacos de primeira linha para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), atuando classicamente na ativação da AMPK e na redução da produção hepática de glicose. Contudo, evidências recentes indicam que seus efeitos também envolvem mecanismos mediados pelo intestino e uma interação significativa com o microbioma (Kim; Kim & Lee, 2021; Wang; Jlang & Yang, 2025).

O impacto da metformina na microbiota é marcante e frequentemente dose-dependente, sendo essencial distinguir a assinatura da DM2 da assinatura do tratamento em estudos clínicos (Wang; Jubn & Zeng, 2024). As alterações na composição e função da microbiota associadas à metformina incluem aumento de táxons benéficos e produtores de AGCC, como o butirato, que contribuem para a melhora da sensibilidade à insulina (Machado; Sencio & Trottein, 2021; Wang; Ju & Zeng, 2024). Paralelamente aos benefícios metabólicos, a metformina pode aumentar a prevalência de cepas virulentas de *Escherichia coli* e Enterobacteriaceae, relacionadas a eventos gastrointestinais (Kim et al., 2021).

Outro efeito relevante é a deficiência de vitamina B₁₂. A metformina interfere no transporte ileal dependente de cálcio do complexo B₁₂–fator intrínseco, sendo a redução nos níveis de B₁₂ dependente da dose e da duração do tratamento (Tsuda et al., 2015). Por fim, a metformina reprograma o microbioma, o que, além dos efeitos no DM2 mediados pelo eixo FXR, pode influenciar o metabolismo de outros fármacos, alterando sua farmacocinética e eficácia terapêutica (Klünemann et al., 2021).

3.3.4 Antipsicóticos

O interesse científico nas interações entre fármacos e a microbiota intestinal é crescente, especialmente no contexto de medicamentos psicotrópicos, que possuem efeitos antibacterianos e podem alterar a composição da microbiota (Ait Chait et al., 2020; Yoshihiro et al., 2021; Yu-Bin; Ye-Jin & Jeon-Kyung, 2025). Estes fármacos modulam o eixo microbiota-intestino-cérebro, uma via bidirecional crucial para a homeostase do hospedeiro que regula ingestão alimentar, busca por recompensa e funções cerebrais (Cryan et al., 2019; García-Cabrero et al., 2021). A microbiota pode influenciar a via mesocorticolímbica que processa recompensas naturais e não naturais (drogas), afetando motivação, prazer e aprendizagem (Dinan & Cryan, 2023).

Fármacos psicotrópicos exercem impacto direto e indireto sobre o microbioma. Muitos, incluindo tricíclicos (TCAs), antipsicóticos atípicos e Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs), apresentam atividade antimicrobiana *in vitro*, inibindo o crescimento bacteriano em concentrações clinicamente relevantes (Ait Chait et al., 2020; Hatamnejad et al., 2022). ISRSs como fluoxetina, sertralina, paroxetina e citalopram exercem atividade antimicrobiana por difusão passiva em membranas bacterianas, resultando em mudanças na diversidade e composição microbiana (Yu-Bin; Ye-Jin & Jeon-Kyung, 2025).

Esses fármacos também alteram funções bacterianas relevantes ao hospedeiro, como biossíntese de vitaminas, e as alterações induzidas podem persistir por anos após a descontinuação (Ferretti, 2025). A microbiota, por exemplo, induz a produção de serotonina (5-HT) em células enterocromafins intestinais, e antidepressivos modulam esse eixo, com sinalização subsequente via receptores 5HT1A, 5HT2C e MC4 no hipocampo, ligada a efeitos comportamentais como ansiedade e depressão, via nervo vago (Yu-Bin; Ye-Jin; Jeon-Kyung, 2025). ISRSs possuem efeitos anti-inflamatórios, reduzindo citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), embora a elevação crônica de 5-HT possa gerar efeitos bifásicos pró/anti-inflamatórios, agravando DII em uso prolongado (Hatamnejad et al., 2022).

A modulação da microbiota impacta a farmacocinética e a eficácia terapêutica. A duloxetine, por exemplo, sofre bioacumulação bacteriana que reduz sua concentração plasmática e efeito terapêutico (Klünemann et al., 2021). Estudos longitudinais revelaram variações na diversidade e função microbiana associadas a diferentes classes de psicotrópicos (Yoshihiro et al., 2021). Antipsicóticos associaram-se à redução significativa da diversidade filogenética, com funções previstas que incluíram aumento da síntese de triptofano e GABA (Hatamnejad et al., 2022). Dada a alta taxa de resistência ao tratamento, efeitos adversos metabólicos e gastrointestinais (p.ex., diarreia com sertralina, risco de sangramento) e heterogeneidade dos achados, é urgente compreender essas interações para otimizar tratamentos e apoiar a personalização terapêutica (Dinan & Cryan, 2023; Yoshihiro et al., 2021).

Além da ação antimicrobiana direta, psicotrópicos modulam indiretamente a microbiota por alterações na fisiologia gastrointestinal. Antipsicóticos, em particular, possuem mecanismos farmacodinâmicos (antagonismo muscarínico, serotoninérgico 5-HT, histamínico H1 e adrenérgico α) que retardam o trânsito gastrointestinal, elevando risco de constipação, como observado com clozapina (Nousayhah et al., 2023). A constipação induzida por antipsicóticos está associada a alterações em vias metabólicas, incluindo esfingolipídios e ácidos graxos, ligando microbiota alterada à contratilidade do músculo liso e à função da barreira intestinal (Nousayhah et al., 2023).

4.4 DISBIOSE E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A disbiose se caracteriza por um desequilíbrio na microbiota intestinal, com redução da diversidade, perda de espécies benéficas e expansão de microrganismos oportunistas, resultando em alterações metabólicas, inflamatórias e imunológicas (Chen; Zhou & Wang, 2021; Lin et al., 2025). A farmacoterapia atua como estratégia terapêutica relevante, mas também apresenta efeitos adversos sobre o microbioma. Antibióticos, por exemplo, reduzem a diversidade microbiana e favorecem a colonização por *Clostridioides difficile* devido a alterações no metabolismo de ácidos biliares (Francino, 2016; Horne; Woolley; Lau, 2024). Inibidores da bomba de prótons modificam o pH gástrico, permitindo colonização por microrganismos orais e prejudicando a absorção de vitamina B12 (Tsuda et al., 2015). A metformina, embora melhore a sensibilidade à insulina por meio do aumento de AGCC, pode causar efeitos gastrointestinais (Kim et al., 2021; Wang; Ju & Zeng, 2024).

Além disso, a disbiose induzida por fármacos compromete funções como fermentação de fibras e produção de AGCC, aumenta a permeabilidade intestinal, endotoxemia e inflamação sistêmica, repercutindo em doenças metabólicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas e até na eficácia terapêutica, incluindo imunoterapia oncológica (Ei et al., 2025; Yan et al., 2024).

4.5. TERAPIAS ADJUVANTES E MODULADORAS

As terapias adjuvantes são estratégias que visam equilibrar a microbiota intestinal e otimizar os efeitos da farmacoterapia. Entre as principais abordagens estão probióticos, prebióticos e simbióticos, que modulam a composição microbiana e reforçam a barreira intestinal. Probióticos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, podem reduzir inflamação e melhorar a resposta imune, com eficácia dependente do contexto clínico (Makizaki et al., 2021). Prebióticos, como fibras e inulina, estimulam a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), regulando hormônios intestinais e contribuindo para a homeostase metabólica (Machado; Sencio & Trottein, 2021). Já os simbióticos combinam ambos, mostrando potencial para aumentar a diversidade microbiana e melhorar sintomas gastrointestinais (Pan et al., 2024).

Outra frente promissora envolve pós-bióticos e metabólitos, como butirato e indóis, que atuam diretamente na integridade da barreira intestinal e na sinalização imunológica (Donia & Fischbach, 2015; Smith et al., 2013). Além disso, o Transplante de Microbiota Fecal (TMF) se destaca como intervenção robusta para restaurar a diversidade microbiana, já consolidada no tratamento de *Clostridioides difficile* e com resultados iniciais positivos em resistência à imunoterapia e distúrbios metabólicos (Gopalakrishnan et al., 2018; Lu et al., 2022).

A dieta personalizada complementa essas estratégias, com padrões ricos em fibras e polifenóis associados à maior diversidade microbiana e melhor resposta imunológica (Yoo et al.,

2025). Em contrapartida, dietas ocidentais, ricas em gordura e sal, tendem a agravar inflamação e disbiose. Protocolos como dieta cetogênica e jejum mimético também aparecem como potenciais moduladores da eficácia terapêutica, especialmente em imunoterapia (Lu et al., 2022; Wang et al., 2025).

Por fim, emergem novas abordagens, incluindo bacteriófagos, microrganismos geneticamente modificados para entrega de pró-fármacos, nanopartículas e vesículas de membrana (OMVs) como plataformas de imunomodulação (Shagaleeva et al., 2024; Parker et al., 2025). Inibidores de enzimas bacterianas metabolizadoras de fármacos, como β -glucuronidases, também são estudados para reduzir efeitos adversos. Essas estratégias reforçam que a microbiota não é apenas espectadora, mas um ator-chave na farmacodinâmica e farmacocinética, tornando sua modulação um caminho promissor para terapias mais seguras e eficazes (Zimmermann et al., 2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da microbiota intestinal evoluiu de maneira expressiva nos últimos anos, revelando um universo complexo e fortemente integrado aos principais sistemas do organismo. O aprofundamento desse conhecimento tem mostrado que o impacto dos fármacos sobre a microbiota é muito mais amplo do que se imaginava, alcançando desde alterações metabólicas sutis até modificações profundas que repercutem na imunidade, no comportamento e na resposta terapêutica. Assim, torna-se cada vez mais evidente que microbiota e farmacoterapia não podem ser analisadas separadamente (McCullough; Canção & Auchtung, 2025).

Os estudos reunidos nesta revisão evidenciam que diferentes classes de medicamentos – antibióticos, IBPs, metformina, psicotrópicos, entre outros – interferem direta ou indiretamente na composição e na função microbiana. Em muitos casos, esses efeitos explicam tanto benefícios terapêuticos quanto eventos adversos que antes eram interpretados apenas pela ótica da ação farmacológica clássica. A redução da diversidade bacteriana, a perda de espécies-chave e o aumento de microrganismos oportunistas são exemplos de alterações que podem desencadear disbiose e repercutir muito além do trato gastrointestinal, atingindo eixos fisiológicos essenciais (Shagaleeva et al., 2024; Parker et al., 2025).

Essa visão integrada ajuda a compreender por que alguns pacientes respondem bem a determinados tratamentos enquanto outros apresentam tolerabilidade reduzida ou eficácia limitada. A microbiota, com sua enorme capacidade metabólica, pode ativar, inativar ou transformar fármacos, influenciando diretamente sua biodisponibilidade. Por outro lado, a própria farmacoterapia pode remodelar o ecossistema intestinal, criando um ciclo contínuo de influência mútua. Esse entendimento abre caminho para uma abordagem terapêutica mais

individualizada e fundamentada em marcadores microbianos (Ait Chait et al., 2020; Yoshihiro et al., 2021; Yu-Bin; Ye-Jin & Jeon-Kyung, 2025).

Outro ponto que merece destaque é o avanço das tecnologias ômicas, que permitiram sair do campo puramente descritivo e avançar para análises funcionais e mecanísticas. Graças a essas ferramentas, foi possível identificar metabólitos, vias bioquímicas e padrões microbianos associados a respostas terapêuticas específicas, o que reforça o potencial da microbiota como alvo e biomarcador clínico. Entretanto, apesar dos progressos, ainda há desafios a superar, especialmente no que se refere à padronização metodológica e à tradução dos achados para a prática clínica cotidiana (Shagaleeva et al., 2024; Parker et al., 2025).

As estratégias moduladoras apresentadas – probióticos, prebióticos, simbióticos, pós-bióticos, TMF e intervenções dietéticas – surgem como alternativas promissoras para restaurar o equilíbrio microbiano e minimizar efeitos adversos relacionados a medicamentos. Ainda assim, é preciso cautela: a eficácia dessas intervenções depende de perfis individuais, da condição clínica e da interação com outras terapias, o que reforça a necessidade de estudos mais robustos e de análises que considerem a realidade microbiológica de cada paciente (Ait Chait et al., 2020; Yoshihiro et al., 2021; Yu-Bin; Ye-Jin & Jeon-Kyung, 2025).

Diante de tudo isso, fica claro que a microbiota intestinal se tornou um elemento indispensável na discussão sobre eficácia terapêutica, segurança medicamentosa e personalização do tratamento. Ignorar sua participação significa deixar de considerar uma parte essencial do processo fisiológico humano. O grande desafio para os próximos anos será incorporar rotineiramente essa perspectiva ao raciocínio clínico, seja por meio de exames específicos, de novos modelos terapêuticos ou da reformulação de protocolos.

Em suma, a interação entre microbiota e farmacoterapia representa uma fronteira científica em plena expansão. Ao enfatizar sua relevância, este trabalho reforça a importância de integrar esses conhecimentos na prática clínica e de investir em novas linhas de pesquisa que permitam compreender, de forma cada vez mais clara, como esse ecossistema influencia a saúde e o tratamento. A medicina do futuro, muito provavelmente, dependerá dessa integração para oferecer cuidados mais precisos, eficazes e realmente personalizados.

7 REFERÊNCIAS

- 1 AIT CHAIT, Y.; MOTTAWEA, W.; TOMPKINS, T.A. et al. Desvendando a ação antimicrobiana dos antidepressivos nos micróbios comensais intestinais. *Scientific Reports*, v. 10, p. 17878, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74934-9>.
- 2 ALGAVI, Y.M.; BORENSTEIN, E. Uma abordagem baseada em dados para prever o impacto dos medicamentos no microbioma humano. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, p. 3614, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39264-0>.

- 3 ALMEIDA, A. et al. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*, v. 37, p. 1366–1375, 2019.
- 4 ANDRÉ, A.; VERDEGAAL, A.L.; GOODMAN, A.L. Integrando o microbioma intestinal e a farmacologia. *Science Translational Medicine*, v. 16, eadg8357, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg8357>.
- 5 BÄCKHED, F. ET AL. Host–bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, v. 307, p. 1915–1920, 2005.
- 6 BARRON, M.R.; JOVEM, V.B. Vendo a colonização bacteriana através das lentes da biologia de sistemas. *mSystems*, v. 7, e01383-21, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1128/msystems.01383-21>.
- 7 CANNY, G.O.; MCCORMICK, B.A. Bactérias no intestino, residentes úteis ou inimigos internos? *Infection and Immunity*, v. 76, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.00187-08>.
- 8 CAPORASO, J. G. ET AL. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nature Methods*, v. 7, p. 335–336, 2010.
- 9 CHEN, Y.; ZHOU, J.; WANG, L. Papel e mecanismo da microbiota intestinal na doença humana. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 625913, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>.
- 10 CRYAN, J.F.; O'RIORDAN, K.J.; COWAN, C.S.M. et al. O eixo microbiota-intestino-cérebro. *Physiological Reviews*, v. 99, n. 4, p. 1877–2013, 2019. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- 11 DELGADO-OCAÑA, S.; CUESTA, S. Dos micróbios à mente: modelos livres de germes na pesquisa neuropsiquiátrica. *mBio*, v. 15, e02075-24, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.02075-24>.
- 12 DINAN, T.G.; CRYAN, J.F. Microbiome and mental health: The gut-brain axis in focus. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, p. 125–140, 2023.
- 13 DONIA, M. S.; FISCHBACH, M. A. Human microbiota-associated small molecules. *Science*, v. 349, p. 1254766, 2015.
- 14 DUAN, Z.; FU, J.; ZHANG, F. et al. A associação entre IMC e ácido úrico sérico é parcialmente mediada pela microbiota intestinal. *Microbiology Spectrum*, v. 11, e01140-23, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01140-23>.
- 15 EI, W.; ZHOU, K.; LEI, Y. et al. A microbiota intestinal molda as respostas à imunoterapia contra o câncer. *npj Biofilms and Microbiomes*, v. 11, p. 143, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00786-8>.
- 16 EISEMAN, B. ET AL. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, v. 44, p. 854–859, 1958.
- 17 ELIZABETH, T.; JUGE, N. Introdução à microbiota intestinal humana. *Biochemical Journal*, v. 474, n. 11, p. 1823–1836, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
- 18 ERIBO, O.A.; DU PLESSIS, N.; CHEGOU, N.N. O comensal intestinal, *Bacteroides fragilis*, modula as respostas do hospedeiro à infecção viral e terapia: lições para exploração durante a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, v. 90, n. 1, e00321-21, 2022. DOI: 10.1128/IAI.00321-21.

- 19 FERRETTI, P. O intestino lembra: o efeito duradouro do uso de medicamentos no microbioma intestinal. *mSystems*, v. 0, e01076-25, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1128/msystems.01076-25>.
- 20 FRANCINO, M.P. Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. *Frontiers in Microbiology*, v. 6, p. 1543, 2016.
- 21 GARCÍA-CABRERIZO, R.; CARBIA, C.; O'RIORDAN, K.J. et al. Eixo microbiota-intestino-cérebro como regulador dos processos de recompensa. *Journal of Neurochemistry*, v. 157, p. 1495–1524, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.15284>.
- 22 GOPALAKRISHNAN, V. ET AL. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, v. 359, p. 97–103, 2018.
- 23 HANNIGAN, G. D.; GRICE, E. A. Microbial ecology of the skin virome. *Nature Reviews Microbiology*, v. 11, p. 254–266, 2013.
- 24 HATAMNEJAD, M.R.; BARADARAN GHAVAMI, S.; SHIRVANI, M. et al. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e doença inflamatória intestinal; benéfico ou imperícia. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 980189, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.980189>.
- 25 HOOPER, L. V.; MACPHERSON, A. J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature Reviews Immunology*, v. 10, p. 159–169, 2010.
- 26 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, v. 486, p. 207–214, 2012.
- 27 HUNGATE, R. E. The anaerobic mesophilic cellulolytic bacteria. *Bacteriological Reviews*, v. 8, p. 1–49, 1944.
- 28 KIM, E.; AHN, H.; PARK, H. Uma revisão sobre o papel da microbiota intestinal na terapia de bloqueio de checkpoint imunológico para câncer. *Mammalian Genome*, v. 32, p. 223–231, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00335-021-09867-3>.
- 29 KIM, E.; KIM, A.H.; LEE, Y. et al. Efeitos da alteração do microbioma intestinal induzida pela vancomicina na farmacodinâmica da metformina em indivíduos saudáveis do sexo masculino. *Clinical and Translational Science*, 2021. DOI: 10.1111/cts.13051.
- 30 KLÜNEMANN, M.; ANDREJEV, S.; BLASCHE, S. et al. Bioacumulação de drogas terapêuticas por bactérias intestinais humanas. *Nature*, v. 597, p. 533–538, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03891-8>.
- 31 LANE, D. J. 16S/23S rRNA sequencing. In: Stackebrandt, E.; Goodfellow, M. (eds.). *Nucleic Acid Techniques in Bacterial Systematics*. Wiley, 1996.
- 32 LIN, S.K.K.; CHEN, H.C.; CHEN, I.M. et al. Disbiose e depressão: um estudo de alterações da microbiota intestinal e vias funcionais em pacientes com transtorno de humor virgens de antidepressivos. *Translational Psychiatry*, v. 15, p. 290, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03521-1>.
- 33 LLOYD-PRICE, J.; ABU-ALI, G.; HUTTENHOWER, C. The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, v. 8, n. 1, p. 51, 2016.

- 34 LUO, M.; ZHU, J.; JIA, J.; ZHANG, H.; ZHAO, J. Progresso na modelagem e análise de rede da microecologia intestinal: uma revisão. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 90, e00092-24, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.00092-24>.
- 35 Lu, Y., Yuan, X., Wang, M. *et al.* Microbiota intestinal influencia respostas de imunoterapia: mecanismos e estratégias terapêuticas. *J Hematol Oncol* **15**, 47 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01273-9>
- 36 MACHADO, M.G.; SENCIO, V.; TROTTEIN, F. Ácidos graxos de cadeia curta como um tratamento potencial para infecções: um olhar mais atento sobre os pulmões. *Infection and Immunity*, v. 89, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.00188-21>.
- 37 MAIER, L. ET AL. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, v. 555, p. 623–628, 2018.
- 38 MAIER, L., PRUTEANU, M., KUHN, M. ET AL. Impacto extensivo de medicamentos não antibióticos nas bactérias intestinais humanas. *Nature* 555, 623–628 (2018). <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- 39 MAKIZAKI, Y.; UEMOTO, T.; YOKOTA, H.; YAMAMOTO, M.; TANAKA, Y.; OHNO, H. A melhora da constipação de trânsito lento induzida por loperamida por *Bifidobacterium bifidum* G9-1 é mediada pela correção da produção de butirato e do perfil de neurotransmissores devido à melhora da disbiose. *PLoS ONE*, v. 16, n. 3, e0248584, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248584>.
- 40 MCCULLOUGH, H.C.; CANÇÃO, H.; AUCHTUNG, J.M. Diversidade em subunidades químicas e ligações: uma chave molecular determinante da riqueza microbiana, interações da microbiota e substrato utilização. *Microbiology Spectrum*, v. 13, e02618-24, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02618-24>.
- 41 MÉNDEZ-GARCÍA, C.; BARBAS, C.; FERRER, M.; ROJO, D. Metodologias complementares para investigar a microbiota intestinal humana na saúde do hospedeiro, trabalhando para a biologia de sistemas integrativos. *Journal of Bacteriology*, v. 200, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.00376-17>.
- 42 MOLLY HORNE; WOOLLEY, I.; LAU, J.S.Y. O uso de antibióticos de longo prazo para supressão de infecções bacterianas. *Clinical Infectious Diseases*, v. 79, n. 4, p. 848–854, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae302>.
- 43 NOUSAYHAH, A.; SHAO, M.; HU, X. et al. Perfil metabólico sérico em pacientes com esquizofrenia com constipação induzida por antipsicóticos e sua relação com o microbioma intestinal. *Schizophrenia Bulletin*, v. 49, n. 3, p. 646–658, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac202>.
- 44 PAN, L.; YIN, N.; DUAN, M.; MEI, Q.; ZENG, Y. O papel do microbioma intestinal e seus metabólitos na pancreatite. *mSystems*, v. 9, e00665-24, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1128/msystems.00665-24>.
- 45 PANEBIANCO, C.; ANDRIULLI, A.; PAZIENZA, V. Farmacomicrobiômica: explorando as interações droga-microbiota em terapias anticancerígenas. *Microbiome*, v. 6, p. 92, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0483-7>.
- 46 PARKER, J.K.; FELLER, A.L.; GU, R. et al. As microcinas antibacterianas são onipresentes e funcionalmente diversas nas comunidades bacterianas. *Nature Communications*, v. 16, p. 6048, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61151-z>.

- 47 PEPPERCORN, M. A.; GOLDMAN, P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 181, p. 555–562, 1972.
- 48 PHAN, J.; CALVO, D.C.; NAIR, D. et al. Os simbióticos de precisão aumentam a diversidade do microbioma intestinal e melhoram os sintomas gastrointestinais em um estudo piloto aberto para transtorno do espectro do autismo. *mSystems*, v. 9, e00503-24, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1128/msystems.00503-24>.
- 49 RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA, A.; SROKA, N.; KAKAREKO, K. et al. As ligações entre microbioma e toxinas urêmicas na lesão renal aguda: além da intuição – uma revisão sistemática. *Toxins*, v. 12, n. 12, p. 788, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12120788>.
- 50 SCHAAAL, K. P.; SAVAGE, D. C. Early development of the human intestinal microbiota. *Infection*, v. 9, p. 201–206, 1981.
- 51 SCHAEDELER, R. W. ET AL. The role of the indigenous flora in the response of the germfree mouse to endotoxin and Salmonella infection. *Journal of Infectious Diseases*, v. 115, p. 78–89, 1965.
- 52 SCHMIDT, T.S.B.; RAES, J.; BORK, P. O microbioma intestinal humano: da associação à modulação. *Cell*, v. 172, n. 6, p. 1198–1215, 2018. DOI: [10.1016/j.cell.2018.02.044](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.044).
- 53 SHAGALEEVA, O.Y.; KASHATNIKOVA, D.A.; KARDONSKY, D.A. et al. As vesículas de Bacteroides promovem alterações funcionais na composição da microbiota intestinal. *Microbiology Spectrum*, v. 12, e00636-24, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00636-24>.
- 54 SHIYU, L.; ZHU, S.; YU, J. The role of gut microbiota and metabolites in cancer chemotherapy. *Journal of Advanced Research*, v. 64, p. 223–235, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.11.027>.
- 55 SMITH, P. M. ET AL. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, v. 341, p. 569–573, 2013.
- 56 TSUDA, A.; SUDA, W.; MORITA, H. et al. Influência dos inibidores da bomba de prótons na microbiota luminal do trato gastrointestinal. *Clinical and Translational Gastroenterology*, v. 6, n. 6, e89, 2015. DOI: [10.1038/ctg.2015.20](https://doi.org/10.1038/ctg.2015.20).
- 57 TURNBAUGH, P. J. ET AL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, v. 444, p. 1027–1031, 2006.
- 58 VICH VILA, A.; COLLIJ, V.; SANNA, S. et al. Impacto dos medicamentos comumente usados na composição e função metabólica da microbiota intestinal. *Nature Communications*, v. 11, p. 362, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z>.
- 59 WALKER, A.; CZYZ, D.M. Oh meu instinto! A origem microbiana das doenças neurodegenerativas é real? *Infection and Immunity*, v. 91, e00437-22, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.00437-22>.
- 60 WANG, L.; JIANG, W.; YANG, M. et al. Estratégias de combinação da microbiota intestinal na terapia do câncer por meio da reprogramação metabólica e remodelação imunológica. *Cell Communication and Signaling*, v. 23, p. 270, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02275-z>.

- 61 WANG, S.; JU, D.; ZENG, X. Mecanismos e implicações clínicas das interações entre microbiota intestinal e drogas humanas na era da medicina de precisão. *Biomedicines*, v. 12, n. 1, p. 194, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010194>.
- 62 WISHART, D.S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. *Physiological Reviews*, v. 99, n. 4, p. 1819–1875, 2019.
- 63 WU, L.; WANG, X.W.; TAO, Z. et al. Previsão baseada em dados de resultados de colonização para comunidades microbianas complexas. *Nature Communications*, v. 15, p. 2406, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46766-y>.
- 64 YAN, J.; YANG, L.; REN, Q. et al. Microbiota intestinal como biomarcador e modulador dos resultados da imunoterapia antitumoral. *Frontiers in Immunology*, v. 15, 1471273, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1471273.
- 65 YOO, Y.; KIM, S.; LEE, W. et al. O potencial prebiótico dos extratos de cebola dietéticos: moldando as estruturas microbianas intestinais e promovendo metabólitos benéficos. *mSystems*, v. 10, e01189-24, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1128/msystems.01189-24>.
- 66 YOSHIRO, T.; KUROKAWA, S.; ISHII, D. et al. Efeitos dos psicotrópicos no microbioma em pacientes com depressão e ansiedade: considerações em um ambiente clínico naturalista. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 24, n. 2, p. 97–107, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa070>.
- 67 YU-BIN, L.; YE-JIN, C.; JEON-KYUNG, K. The unique role of fluoxetine in alleviating depression and anxiety by regulating gut microbiota and the expression of vagus nerve-mediated serotonin and melanocortin-4 receptors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 182, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117748>.
- 68 ZIMMERMANN, M.; ZIMMERMANN-KOGADEEVA, M.; WEGMANN, R. et al. Mapeando o metabolismo de drogas do microbioma humano por bactérias intestinais e seus genes. *Nature*, v. 570, p. 462–467, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3>.