

Os efeitos do uso de antibióticos na microbiota intestinal

The effects of antibiotic use on intestinal microbiome

Los efectos del uso de antibióticos en la microbiota intestinal

Recebido: 06/11/2023 | Revisado: 17/11/2023 | Aceitado: 18/11/2023 | Publicado: 20/11/2023

Izabelly Souza da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9654-8090>
Centro Universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: cunhaizabelly5@gmail.com

José Moreira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8146-7935>
Centro Universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: jose11moreira@hotmail.com

Natasha da Silva Soares

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5343-7206>
Centro Universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: natasha97@outlook.com.br

Francisca Marta Nascimento de Oliveira Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0044-0925>
Centro Universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: francisca.freitas@fametro.edu.br

Rosimar Honorato Lobo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8954-2302>
Centro Universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: rosimar.lobo@fametro.edu.br

Resumo

A microbiota intestinal é um ambiente natural com espécies de diversas bactérias, incluindo as patogênicas, o uso dos antibióticos de forma errônea faz com que os números das bactérias oportunistas sejam maiores ocasionando a baixa imunidade. Na grande maioria das vezes os antibióticos são vendidos sem a devida prescrição médica fazendo com que o número de casos de resistência bacteriana sejam cada vez maiores. Desta forma o artigo tem por principal objetivo investigar os efeitos do consumo de antibióticos na microbiota intestinal e como pode ser revertido tais impactos. Para este trabalho foi realizado um estudo de revisão bibliográfica integrativa, utilizando-o as palavras chaves "microbiota, antibióticos, imunidade, intestino e probióticos", as principais ferramentas de busca foram o PubMed, Google Acadêmico e SciELO. Na análise foram selecionados 5 artigos principais, a fim de explicar os riscos e consequências deste hábito relativamente comum. Nos resultados são explicados os conceitos fisiológicos que motivaram a pesquisa e os dados pertinentes para o mesmo. Com o uso de probióticos receitados corretamente por um profissional da saúde, há a possibilidade de mitigação dos efeitos colaterais do uso pertinente de antibióticos na flora intestinal.

Palavras-chave: Microbiota; Antibióticos; Imunidade; Intestino; Probióticos.

Abstract

The intestinal microbiota is a natural environment with species of different bacteria, including pathogenic ones. The incorrect use of antibiotics causes the number of opportunistic bacteria to be greater, causing low immunity. In the vast majority of cases, antibiotics are sold without a medical prescription, causing the number of cases of bacterial resistance to increase. Therefore, the main objective of the article is to investigate the effects of antibiotic consumption on the intestinal microbiota and how such impacts can be reversed. For this work, an integrative bibliographic review study was carried out, using the keywords "microbiota, antibiotics, immunity, intestine and probiotics", the main search tools were PubMed, Google Scholar and SciELO. In the analysis, 5 main articles were selected in order to explain the risks and consequences of this relatively common habit. The results explain the physiological concepts that motivated the research and the relevant data. With the use of probiotics correctly prescribed by a healthcare professional, there is the possibility of mitigating the side effects of the pertinent use of antibiotics on the intestinal flora.

Keywords: Microbiome; Antibiotics; Immunity; Intestine; Prebiotics.

Resumen

La microbiota intestinal es un entorno natural con especies de diferentes bacterias, incluidas patógenas, el uso incorrecto de antibióticos provoca que el número de bacterias oportunistas sea mayor, provocando una baja inmunidad. En la gran mayoría de los casos, los antibióticos se venden sin la debida prescripción médica, lo que hace que aumente el número

de casos de resistência bacteriana. Por tanto, el objetivo principal del artículo es investigar los efectos del consumo de antibióticos en la microbiota intestinal y cómo se pueden revertir dichos impactos. Para este trabajo se realizó un estudio de revisión bibliográfica integrativa, utilizando las palabras clave “microbiota, antibióticos, inmunidad, intestino y probióticos”, las principales herramientas de búsqueda fueron PubMed, Google Scholar y SciELO. En el análisis se seleccionaron 5 artículos principales para explicar los riesgos y consecuencias de este hábito relativamente común. Los resultados explican los conceptos fisiológicos que motivaron la investigación y los datos relevantes. Con el uso de probióticos correctamente prescritos por un profesional de la salud, existe la posibilidad de mitigar los efectos secundarios del uso relevante de antibióticos sobre la flora intestinal.

Palabras clave: Microbiota; Antibióticos; Inmunidad; Intestino; Prebióticos.

1. Introdução

Desde o início de sua comercialização, os antibióticos mostraram sua relevância clínica contra agentes infecciosos, salvando milhões de vidas. Entretanto, o seu uso foi ampliado a um nível que levanta preocupações. É alarmante o uso cada vez mais frequente de antibióticos de último recurso, substâncias mais tóxicas utilizadas apenas em infecções mais graves, e em casos nos quais o tratamento com outros antibióticos não foi eficaz. Desta maneira, é desencadeado um círculo vicioso no qual o uso aumentado de antibióticos e o desenvolvimento de resistência se alimentam mutuamente, levando a um cenário irreversível (Laxminarayan, 2014).

O desenvolvimento de resistência a antibióticos por microrganismos é normal e faz parte do seu processo evolutivo, porém é acelerado pela pressão seletiva exercida pelo uso difundido de antimicrobianos (WHO, 2018).

Os antibióticos são capazes de alterar a composição e as funções do microbioma, degradar seus efeitos protetores e desta maneira podem produzir efeitos deletérios duradouros para o hospedeiro (Becattini *et al.*, 2016). O consumo global de antibióticos aumentou 65% entre 2000 e 2015, de 21,1 para 34,8 mil milhões, o aumento do consumo global foi impulsionado principalmente pelo aumento do consumo nos países de baixa e média renda. Em 2000, os países do norte global, liderados pela França, Nova Zelândia, Espanha, Hong Kong e Estados Unidos, registaram as taxas de consumo de antibióticos mais elevadas. Em 2015, quatro dos seis países com as taxas de consumo mais elevadas eram países de baixa e média renda (Klein *et al.*, 2018).

A excessiva e inadequada utilização desses medicamentos corresponde a um problema grave para a saúde pública a nível global, na medida em que promove o surgimento e a disseminação de resistências bacterianas, as quais resultam num aumento do número de hospitalizações, do tempo de internamento, dos custos em saúde, podendo mesmo levar à morte. O consumo inadequado de antibióticos pode ser desencadeado por prescrições médicas desnecessárias, pela dispensa em farmácia sem prescrição ou ainda pela descontinuação precoce dos tratamentos, o que permite uma utilização posterior por automedicação (Andrade *et al.*, 2022).

Os antimicrobianos também selecionam cepas resistentes a medicamentos, e seu uso repetido cria um reservatório específico para o hospedeiro de genes e organismos de resistência a antimicrobianos, além de aumentar os riscos da invasão subsequente do microbioma por patógenos. Acredita-se que os efeitos dos antibióticos no microbioma sejam dependentes da idade, e que se acumulem ao longo do tempo, à medida que o número de exposições a antibióticos aumenta. Embora os efeitos dos antimicrobianos no microbioma podem afetar as respostas imunes do hospedeiro (Relman *et al.*, 2018).

A nossa responsabilidade por aumentar a resistência é demonstrada pelo uso clínico e agrícola de antibióticos em todo o mundo, o que aumenta a incidência de genes de resistência na microbiota intestinal (Ghosh *et al.*, 2007).

No entanto, a alta heterogeneidade interindividual do microbioma intestinal humano e a sua resposta rápida às mudanças no estilo de vida e na dieta afetam o impacto destes compostos e das doenças na microbiota intestinal (David *et al.*, 2014). O objetivo deste estudo é descrever os efeitos do consumo de antibióticos na microbiota intestinal.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Para a realização deste trabalho foi feita uma revisão bibliográfica integrativa com uso de dados secundários. De acordo com esta abordagem citada por Mattos. (2015) tem por principal característica a síntese de conhecimentos com amplitude de combinações do tema, desde o dado mais empírico até a literatura teórica especializada. Entretanto, seu rigor e necessidade de clareza são seus dogmas norteadores, para o sucesso da pesquisa.

A fim de investigar o que os principais artigos têm a expor sobre os efeitos do uso de antibióticos na microbiota intestinal, os dados coletados foram advindos de levantamento bibliográfico.

2.2 Coleta de dados

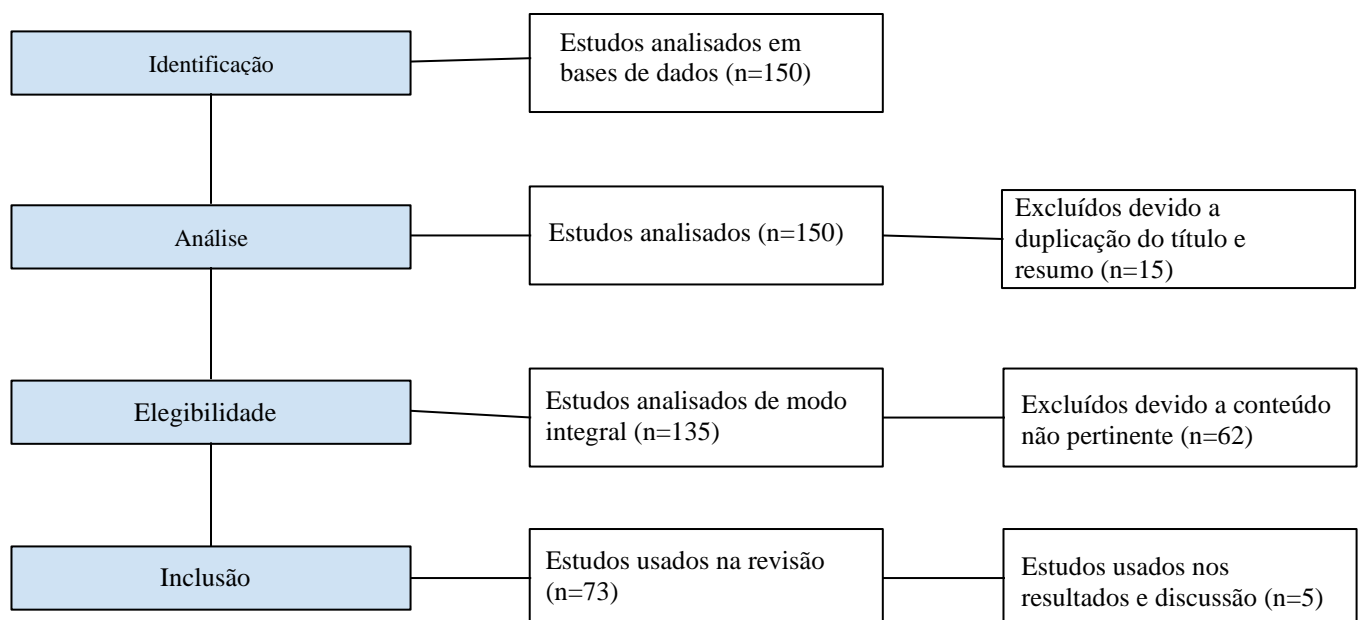
As pesquisas dos artigos foram feitas a partir das plataformas de base de dados PubMed, Google acadêmico, Nature.com e SciElo em português com o intuito de agregar os dados sobre os efeitos do uso de antibióticos na microbiota intestinal. Os descritores utilizados foram: “microbiota”, “antibióticos”, “imunidade”, “intestino” e “probióticos”.

2.3 Análise de dados

Critérios de inclusão: As referências serão consideradas juntamente com os artigos publicados no período de 10 anos (2013-2023) que estão relacionadas com o tema. Critério de exclusão: Artigos em que usam animais como foco de pesquisa.

Na Figura 1, observa-se o fluxograma referente aos estudos analisados durante a pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma dos artigos.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

3.1 Composição da microbiota intestinal

O trato gastrointestinal é um ambiente natural de uma população numerosa, com diversas espécies de bactérias e dinâmica. A proliferação das espécies ao longo do tubo digestório não é uniforme, sendo pouco presente no estômago e intestino

delgado devido à ação bactericida do suco gástrico, da bile, secreção do pâncreas e forte peristaltismo do intestino (Guarner *et al.*, 2003).

Na região do cólon, contrariamente às outras regiões no trato digestivo, está concentrada a maior parte da microbiota, o que é favorecido pela ausência de secreção enzimática, riqueza de nutrientes e baixo peristaltismo (Kelly *et al.*, 2007; Kjellev *et al.*, 2007).

A população microbiana do cólon é 10 vezes maior que o número de células eucariotas no corpo, o que corresponde a 10¹² células por grama de conteúdo luminal (Zocco *et al.*, 2007).

O fator predominante para a colonização das bactérias no trato gastrointestinal é a sua capacidade de adesão aos receptores da mucosa intestinal. Sendo possível que micro-organismos pioneiros exerçam um papel fundamental na seleção da microbiota, propiciando um ambiente favorável para eles, impedindo o crescimento de outros micro-organismos (Fanaro *et al.*, 2003).

Depois de estarem aderidos à mucosa intestinal os micro-organismos estabelecem colônias permanentes, constituindo a microbiota autóctone que, com o amadurecimento da relação simbiótica com o hospedeiro torna-se cada vez mais estável. Outros micro-organismos, introduzidos posteriormente, podem se associar à mucosa, porém sem adesão a receptores, constituindo a microbiota alóctone (Peterson *et al.*, 2007).

3.1.1 Funções da microbiota

O intestino representa a interface natural entre microbiota intestinal e o hospedeiro, sendo que a mucosa intestinal é o principal local onde os microrganismos e os antígenos interagem com o hospedeiro, por meio de intenso cross-talk. Os resultados de estudos experimentais e clínicos têm evidenciado que a interação microbiota/hospedeiro pode influenciar favoravelmente a saúde do hospedeiro de diversas maneiras. Entretanto, um desequilíbrio da microbiota intestinal comensal, conhecido como disbiose intestinal, pode associar-se à patogênese de várias doenças. A comunidade bacteriana do intestino desempenha importantes funções para o hospedeiro (Machado *et al.*, 2015).

A microbiota intestinal tem várias funções que são significantes e bem estabelecidas, sendo importantes as de proteção anti-infecciosa que fornecem resistência à colonização por micro-organismos exógenos; a imuno-modulação, que possibilita uma ativação das defesas imunológicas e, por fim, a contribuição nutricional resultante das interações locais e dos metabólitos produzidos oferecendo fontes energéticas e de vitaminas (Penna Nicoli, 2001).

A instalação da microbiota ocorre logo após o nascimento. Os neonatos são estéreis, totalmente livres de bactérias, sendo necessário a imediata colonização pelos micro-organismos não patogênicos e que desempenham as funções mencionadas acima. Sua composição definitiva é obtida em torno dos dois anos de idade mantendo-se estável pelo resto da vida, obtida em torno dos dois anos de idade mantendo-se estável pelo resto da vida (Tannock, 1999).

3.1.2 Função imunomoduladora

No período neonatal, a instalação da microbiota está associada com o tecido linfóide intestinal. O estabelecimento desse sistema imunológico local com ação conjunta ao microbiota ativa o sistema imune. O tecido linfóide reconhece as espécies e antígenos que são benéficas ao hospedeiro, procedendo, assim, uma resposta de tolerância imunológica. Cerca de 80% de todas as células imunológicas ativas do corpo humano estão localizadas no TGI (Wall *et al.*, 2009; Andrade, 2010).

A ativação do sistema imunológico ocorre por meio da modulação antigênica que mantém o sistema imune intestinal pronto para ter resposta ágil e de maneira pertinente a uma invasão por bactérias não benéficas. A microbiota normal influencia minimizando a resposta para certos antígenos, estimulando células repressoras, levando a imunoestimulação contra bactérias não benéfica e a imuno aceitação da própria microbiota (Barbosa *et al.*, 2010).

As células epiteliais da mucosa intestinal são as grandes responsáveis pelo reconhecimento inicial do sistema imunológico, o contato direto com a luz intestinal é primordial para que ocorra esse processo. A ativação dos mecanismos de defesa é dependente da rápida detecção de risco por meio dos receptores inatos que identificam componentes estruturais com características de fungos, leveduras e bactérias (Guarner, 2007).

A atividade do sistema imune acontece no meio intracelular pelas proteínas com domínio de ligação a nucleotídeos e oligomerização (NOD) encontradas no citosol e no meio extracelular pelos receptores Toll Like da membrana. A ativação dos sensores é feita por meio da invasão de bactérias que geram sinais e acionam o núcleo celular, ativando a expressão de genes responsáveis pela síntese de proteínas pró-inflamatórias, normalmente são citocinas e enzimas que geram mediadores inflamatórios (Guarner, 2007).

O intestino preserva um sistema imune extensivo e altamente ativo. O GALT apresenta células M, que cobrem as placas de Peyer e realizam o transporte de bactérias e antígenos do lúmen intestinal para o tecido linfóide. Antígenos no lúmen podem ser absorvidos por células epiteliais intestinais, células interdigitais da lâmina própria e células M. Após reconhecimento e ativação do mecanismo de defesa, a imunoglobulina IgA secretora neutraliza as bactérias impedindo que se aderem à parede da mucosa intestinal, segue então a ação dos macrófagos e neutrófilos que as fagocitam. Os anticorpos são coadjuvantes na destruição das bactérias e em determinados momentos ligam-se a toxinas por elas produzidas, para neutralizar os efeitos desses produtos (Machado *et al.*, 2004).

3.2 Imunidade

Os corpos têm sistema especial para combater as diferentes infecções e agentes tóxicos. Esse sistema é formado pelos leucócitos (glóbulos brancos) e células teciduais derivadas dos leucócitos (Hall, 2011).

3.2.1 Imunidade adquirida e inata

As respostas do sistema inato são ativadas por proteínas receptoras presentes na membrana plasmática das células defensivas; dentre esses ativadores estão os receptores do tipo Toll (TLRs, de *Toll-like receptors*). A imunidade adquirida é mais lenta em responder, porém apresenta um componente de memória. A imunidade adquirida envolve linfócitos (Tortora, 2017).

3.2.2 Células do sistema imune

Na Tabela 1, podemos observar quais são as células do sistema imune.

Tabela 1 - Células do sistema imune.

Nome da célula	Função	Autor
Leucócitos	A parede celular bacteriana é formada pela substância chamada peptidoglicano. Que são enzimas que estimulam a etapa final das ligações cruzadas dessa substância, quando as bactérias crescem e são apresentadas a antibióticos que dispõem desse mecanismo de ação, além de inibirem a formação de peptidoglicano, eles ativam autolisinas que destroem a parede celular bacteriana, causando a morte das bactérias.	Hall, 2011
Neutrófilos e macrófagos	São principalmente os neutrófilos e os macrófagos teciduais que atacam e arruinam as bactérias, os vírus e outros agentes invasores. Os neutrófilos são células maduras maduras que podem atacar e assolar as bactérias. Os macrófagos teciduais começam sua vida como monócitos no sangue, assim que essas células entram nos tecidos, elas começam a aumentar de tamanhos podendo ser visto a olho nu. Essas células são agora intitulada como macrófagos.	Hall, 2011
Eosinófilos	Os eosinófilos são granulócitos sanguíneos que manifestam grânulos citoplasmáticos contendo enzimas que são danosas às paredes celulares de parasitas, mas também podem danificar os tecidos do hospedeiro.	Abbas, 2015
Basófilos	Basófilos são granulócitos sanguíneos com muitas semelhanças estruturais e funcionais com os mastócitos. Assim como os granulócitos, os basófilos são devidos de progenitores da medula óssea (uma linhagem diferente da dos mastócitos), amadurecem na medula óssea e passam pelo sangue.	Abbas, 2015

Fonte: Dados coletados durante a pesquisa (2023).

3.2.3 Inflamação

Quando ocorre lesão tecidual, seja ela causada por bactérias, trauma, agentes químicos, calor ou qualquer outro fenômeno, diversas substâncias são liberadas pelos tecidos danificados, causando dramáticas alterações secundárias nos tecidos não lesionados ao redor. Todo esse complexo de alterações teciduais é chamado de inflamação (Hall, 2011).

A inflamação se caracteriza por vasodilatação dos vasos sanguíneos locais, com o consequente aumento do fluxo sanguíneo local; aumento da permeabilidade dos capilares, permitindo a saída de grande quantidade de líquido para os espaços intersticiais; coagulação do líquido nos espaços intersticiais, devido à quantidade aumentada de fibrinogênio e outras proteínas que saíram dos capilares; migração de grande quantidade de granulócitos e monócitos para os tecidos e dilatação das células teciduais. Alguns dos muitos produtos teciduais causadores dessas reações incluem a histamina, a bradicinina, a serotonina, as prostaglandinas, diversos produtos da reação do sistema de complemento, produtos da reação do sistema da coagulação sanguínea e várias substâncias designadas como linfocinas, liberadas pelas células T sensibilizadas, parte do sistema imune. Várias dessas substâncias ativam com grande intensidade o sistema macrofágico, e, dentro de algumas horas, os macrófagos começam a devorar os tecidos destruídos. Mas, por vezes, os macrófagos também lesionam as células teciduais ainda vivas (Hall, 2011).

3.3 Antibióticos

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano. (Walsh, 2003).

Os primeiros antibióticos eram substâncias produzidas por diversas espécies de microrganismos que impediam o desenvolvimento de outros microrganismos. Assim o Homem começou a associar os antibióticos a uma forma de tratamento das doenças infecciosas. Estes diferem uns dos outros nas suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismos de ação (Goodman *et al.*, 2008; Katzung, 2007).

Para que os antibióticos tenham um efeito eficaz é importante que a sua concentração, no local da infecção, seja suficiente. Os antibióticos podem apresentar duas funções distintas, a inibição do crescimento bacteriano através da ação bacteriostática, e a destruição de uma população bacteriana, por uma ação bactericida. A ação bacteriostática impede o crescimento das bactérias, mantendo o mesmo na fase estacionária (Pankey *et al.*, 2013). Um bactericida atua em processos vitais para a célula levando à morte celular (Goodman *et al.*, 2008; Katzung, 2007; Lago, 2011).

Os antibióticos ideais definem-se por diversas características, tais como, alvo seletivo, alcançar rapidamente o alvo, bactericida, espectro estreito de forma a não afetar a flora saprófita, com baixo nível tóxico e elevados níveis terapêuticos, poucas reações adversas, quer seja toxicidade ou alergia, várias vias de administração, tais como, oral, intravenosa (IV) e intramuscular (IM). Deve ter uma boa absorção e caso seja administrado por via oral, ter uma boa absorção intestinal, boa distribuição no local de infecção e ser um antibiótico pró-hospedeiro, isto é, que não contraria as defesas imunológicas, não deve induzir resistências e deve ter uma boa relação custo/eficácia. No entanto, nem todas estas características conseguem ser obtidas, pois a relação entre os antibióticos e as bactérias não é linear (Katzung, 2007).

3.3.1 Inibições causadas pelos antibióticos

Ao observarmos a Tabela 2, podemos ver quais inibições podem ser causadas por antibióticos.

Tabela 2 - Tipos inibição dos antibióticos.

Tipo	Função	Autor
Inibição da Síntese da Parede Celular	A parede celular bacteriana é formada pela substância chamada peptidoglicano. Que são enzimas que estimulam a etapa final das ligações cruzadas dessa substância, quando as bactérias crescem e são apresentadas a antibióticos que possuem esse mecanismo de ação, além de inibirem a formação de peptidoglicano, eles ativam autolisinas que destroem a parede celular bacteriana, causando a morte das bactérias.	Levison, 2016; Murray, 2017
Inibição da síntese Proteica	Os antibióticos que possuem esse mecanismo de ação agem inibindo e fazendo de forma eliminatória a síntese proteica das bactérias, podendo tanto impedir a tradução do RNA mensageiro (RNAm) quanto provocar a formação de proteínas defeituosas sem intervenção de forma significativa na síntese proteica das células humanas.	Levison, 2016; Murray, 2017
Inibição na síntese dos ácidos nucleicos	Os antibióticos que possuem este tipo de mecanismo atuam inibindo a ação da DNA polimerase, ou seja, interferindo na replicação do DNA bacteriano, além disso, agem também impedindo a produção de ácido fólico que atua como um cofator para a síntese das bases nitrogenadas e bloqueando a produção de mRNA pela RNA-polimerase bacteriana.	Levison, 2016; Murray, 2017

Fonte: Dados coletados durante a pesquisa (2023).

3.3.2 Classificação das famílias dos antibióticos

Ao longo dos anos foram descobertos e posteriormente descritos os antibióticos hoje conhecidos. Desta forma foi necessário arranjar uma classificação. A classificação mais comum dos antibióticos baseia-se no seu mecanismo de ação. Assim são descritos cinco mecanismos de ação Inibição da síntese da parede celular; Inibição da síntese ou dano da membrana citoplasmática; Inibição da síntese proteica nos ribossomos; Alterações na síntese dos ácidos nucleicos; Alteração de metabolismos celulares (Brody *et al.*, 1998; Goodman *et al.*, 2008; Katzung, 2007; Tenover, 2006).

3.3.3 Uso indiscriminado dos antibióticos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), para o uso prudente dos antibióticos é necessário, *a priori*, investigar a real demanda do uso do fármaco, ponderando as manifestações clínicas do paciente, como a existência ou não de febre com ou sem secreção purulenta; solicitar exames laboratoriais, além do hemograma o teste de antibiograma que é usado a fim de detectar a sensibilidade das bactérias a certos antibióticos, porém pouco requisitados pelos médicos, como mostra o estudo realizado por Petry *et al* (2008) no serviço público de saúde do município de Garruchos, Rio Grande do Sul (RS), que constatou dentre as 572 prescrições de antibióticos apenas um solicitou o exame de antibiograma antes de iniciar o tratamento.

Além de considerar a necessidade do uso do antimicrobiano pelo paciente, se propõe a encontrar uma melhor escolha na prescrição do fármaco considerando sua eficácia, relação custo/benefício e que tenha baixa toxicidade. Ou seja, possua um efeito tóxico seletivo devendo ser maléfico apenas aos agentes agressores e que apresente mínima capacidade de desenvolvimento de resistência microbiana. (Tavares *et al.*, 2008; Mota *et al.*, 2010).

Um estudo realizado com 150 clientes, por Thiago *et al* (2009), de um estabelecimento farmacêutico no município de Camaragibe, Pernambuco (PE), pode comprovar o hábito da automedicação. Na ocasião, 87 dos entrevistados relataram já terem comprado antibióticos sem a receita médica. Este costume de automedicação pela população brasileira é provocada, principalmente, pelos tempos de espera até a realização da consulta e insatisfação com o atendimento disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a falta de mais profissionais capacitados tanto no SUS quanto na rede privada e o uso de medicamentos que outrora já fora administrados ou aconselhados por familiares e amigos (Aquino, 2008; Vitor *et al.*, 2008; Naves *et al.*, 2010).

A desinformação do público quanto a indicação do tratamento antimicrobiano, a falta de conhecimento da posologia, efeitos adversos e o estigma que o fármaco é basililar para a cura cooperam para o uso indiscriminado do mesmo. Nicoli *et al*,

(2008), comprovaram tal afirmação em um estudo feito com usuários de uma farmácia pública da região oeste da cidade de São Paulo, capital, no qual foi constatado que 30% dos casos de tratamento usando antibiótico pode estar comprometido, já que 10,74% dos pacientes não tinham ciência do diagnóstico de sua doença; 15,44% não compreendiam a dosagem prescrita e 3,65% desconhece ambos. Tal carência informacional obteve maior prevalência na população de faixa etária acima dos 50 anos (Muccillo-Baisch *et al.*, 2009; Travassos *et al.*, 2010).

3.4 Relação da microbiota intestinal e o sistema imunológico.

A microbiota intestinal estabelece uma relação de mutualismo com o hospedeiro, pois o TGI (trato-gastrointestinal) humano serve de habitat para estes microrganismos. Esta relação mutualística é favorecida pela temperatura ótima corporal do hospedeiro e a disponibilidade de nutrientes. No entanto, os microrganismos comensais auxiliam na quebra de nutrientes e faz síntese de vitaminas essenciais. Desse modo, há benefício tanto para o hospedeiro quanto aos microrganismos. (Hudault *et al.*, 2001; Nuding *et al.*, 2013).

A microbiota intestinal é muito importante na condução de vários aspectos do desenvolvimento e regulação de tecidos imunes do hospedeiro, das populações de células imunitárias e mediadores imunológicos. A diferenciação das células imunes é modulada pela microbiota intestinal, e, portanto, mantém interações homeostáticas entre o hospedeiro e a microbiota intestinal (Sommer *et al.*, 2013).

As primeiras bactérias a colonizarem o TGI do recém-nascido são as anaeróbias facultativas, como *E. faecium*, *E. faecalis* e *E. coli*, que se fazem presentes nas primeiras horas após o parto (Taddei *et al.*, 2017).

De acordo com Friedman (2005), a colonização bacteriana é intensificada com as bactérias benéficas probióticas, como *Lactobacilos* e *Bifidobactérias*, e as bactérias consideradas patogênicas que são as *Esterobacteriaceae* e *Clostridium ssp.* Os microrganismos intestinais influenciam fortemente os sistemas imunológico mucoso e sistêmico, e a dinâmica da colonização no início da vida está ligada na educação do sistema imunológico em desenvolvimento (Geuking *et al.*, 2014).

Os microrganismos comensais do intestino, induzem a manutenção de células importantes para a imunidade da mucosa. O sistema imunológico identifica os microrganismos comensais do intestino e causa uma resposta imunológica (Samuelson, 2015; Walsh, 2003).

Em estudos realizados por Sommer e Bäckhed (2013), averiguou-se que os microrganismos comensais em ratos germ free desenvolveram-se em todas as estruturas do sistema imunológico. As vilosidades dos ratos germ free se mostraram distendidas e estreitas, a profundidade das criptas menores e a vascularização menos desenvolvida. A mucosa do intestino apresentava menos células B, T e células dendríticas e uma precocidade nos nódulos linfáticos mesentéricos (NLM) e as Placas de Peyer (PP) imaturas e pequenas. Na colonização com microrganismos comensais, observou-se nesses animais, um desenvolvimento de conformação ligada ao sistema imunológico (Oriá & Brito, 2016).

De acordo com o estudo realizado por Galdeano *et al.*, (2009), observou-se um crescimento de células intestinais, *in vitro* em ratos, através do efeito de um leite fermentado contendo a bactéria probiótica *Lactobacillus Casei*. Ocorreu uma relação com a barreira imunológica inespecífica, igualmente as células intestinais que se relacionam com o intestino. A expansão das células imunitárias como secretores de Imunoglobulina IgA, linfócitos B e linfócitos T, se dá pela expressão de marcadores celulares ligados com as respostas imunológicas. As células do sistema imunológico, como macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B produtores de anticorpos da classe IgA, encontradas em associação à mucosa intestinal, atuam em conjunto para proporcionar o equilíbrio do organismo em relação aos agentes fisiológicos ou patogênicos nesse microambiente (Oriá & Brito, 2016).

3.4.1 Probióticos, prebióticos e simbióticos

Os probióticos eram classificados como suplementos alimentares à base de microrganismos vivos, que afetam benéficamente o animal hospedeiro, promovendo o balanço de sua microbiota intestinal (Füller, 1989). Entretanto, a definição atualmente aceita internacionalmente é que eles são microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO, 2001; Sanders, 2003).

A influência benéfica dos probióticos sobre a microbiota intestinal humana inclui fatores como efeitos antagônicos, competição e efeitos imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos. Assim, a utilização de culturas bacterianas probióticas estimula a multiplicação de bactérias benéficas, em detrimento à proliferação de bactérias potencialmente prejudiciais, reforçando os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro (Puupponen-Pimiä *et al.*, 2002).

A FAO e OMS mostraram diretrizes para o estabelecimento de abordagem sistêmica que permitisse uma avaliação eficaz dos probióticos nos benefícios a saúde, os critérios de microrganismos probióticos ideal são: produtor de ácido láctico, não patogênicas, propriedades antigenotóxicas, geneticamente estável, adesão eficaz ao revestimento intestinal, condições de processamento robustas para sobreviver, tempo de geração curta (Pandey *et al.*, 2015).

Segundo Noce *et al.*, (2019) relatam em seus estudos que os probióticos são capazes de modificar a comunidade da microbiota intestinal e comandar o funcionamento correto desse ecossistema. Entre as principais bactérias incluídas nos probióticos são do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e temos a *Enterococcus* Faceiam em menor quantidade. As *Bifidobacterium* repelem bactérias putrefativas que causam problemas intestinais e gástricos, e se restabelecem como seres predominantes na microbiota intestinal (Paixão *et al.*, 2016).

Os probióticos são carboidratos não digeríveis fermentados por bactérias intestinais, e consequentemente mudam a composição da microbiota intestinal promovendo benefícios à saúde do hospedeiro (Xie & Halegoua-DeMarzio, 2019).

De acordo com os autores Pandey *et al.*, (2015) classificam os prebióticos como um componente alimentar que proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro associados à modulação da microbiota intestinal. Gibson e Roberfroid (1995) desenvolveram a definição de prebióticos, como ingrediente alimentar não digerível que afeta beneficiando o hospedeiro, ao estimular seletivamente a atividade e o crescimento de uma ou um número limitado de bactérias no cólon, e assim melhorando a saúde. Os prebióticos podem ser consumidos como uma opção aos probióticos ou como um auxílio adicional para eles. Portanto, diferentes prebióticos irão estimular o crescimento de várias bactérias intestinais (Noce *et al.*, 2019).

Estudos indicam que os prebióticos proporcionam o aumento de bactérias comensais como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* restabelecendo a motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico. Os prebióticos tem a possibilidade de impedir a multiplicação de patógenos, atuando no intestino grosso com maior frequência e estimulando o crescimento de grupos endógenos da microbiota como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Paixão *et al.*, 2016).

Os simbióticos são alimentos ou suplementos incluindo probióticos e prebióticos, o consumo desses ingredientes comprovados com os resultados de alguns estudos mostraram a capacidade de propiciar a estimulação seletiva da microbiota intestinal do hospedeiro e seu funcionamento, diminuindo a atrofia celular e reduzindo a permeabilidade intestinal pelo fortalecimento das junções fechadas e como resultado melhorando o intestino e seu funcionamento e estado inflamatório (Neto *et al.*, 2020).

3.4.2. Probióticos e a resposta imune aos patógenos

Estudos sobre a ação de microrganismos probióticos no sistema imunológico do hospedeiro são realizados há algum tempo. Bibliografias não recentes e recentes, a maioria dos estudos com bactérias do ácido láctico mostraram que os probióticos têm um efeito imunestimulante em animais e no homem, embora os mecanismos pelos quais isso ocorre ainda não sejam totalmente compreendidos (Ross, 2017; Wang *et al.*, 2020).

O efeito imunestimulante pode estar relacionado à capacidade dos microrganismos probióticos em interagir com as placas de Peyer e as células epiteliais intestinais, estimulando as células B produtoras de IgA e a migração de células T do intestino (Cross, 2002; Wang *et al.*, 2020).

O uso regular de probióticos aumenta a atividade fagocítica dos macrófagos, estimulando o sistema imunológico Maasen *et al.* (2000) provaram que a síntese de citocinas pela mucosa intestinal dependia das cepas de *Lactobacillus*. Os autores realizaram uma seleção cuidadosa de cepas de *Lactobacillus* quanto ao potencial probiótico. *Lactobacillus casei* foi a cepa que apresentou melhor atividade no efeito (Maasen *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2020).

3.4.3 Benefícios dos probióticos

Os benefícios da ingestão de probióticos são, entre outras coisas, o controle das infecções intestinais, o estímulo da motilidade intestinal, a melhor absorção de determinados nutrientes, a melhor utilização de lactose e o alívio dos sintomas de intolerância a esse carboidrato, a diminuição dos níveis de colesterolemia, o efeito anticarcinogênico e o estímulo do sistema imunológico, devido ao estímulo da produção de anticorpos e da atividade fagocítica contra patógenos no intestino e em outros tecidos, além da exclusão competitiva e da produção de compostos antimicrobianos (Sturmer *et al.*, 2012).

Observa-se na Tabela 3, os estudos referentes ao uso de antibióticos e suas causas com relação a microbiota intestinal.

Tabela 3 - Síntese dos métodos analisados sobre a utilização de antibióticos na microbiota intestinal em adultos.

Referência	Tipo de estudo e amostra	Resultados
Panda <i>et al.</i> , (2014)	Pesquisa de campo com vinte e um participantes (de 18 a 80 anos).	Identificou 356 táxons microbianos únicos fora do 21 amostras, com média de 143 táxons por indivíduo. Como esperado, a microbiota intestinal era dominada por quatro filos bacterianos: Firmicutes (65%), Bacteroidetes (28%), Proteobactérias (5%) e Actinobactérias (2%). O número de grupos detectados, de filos até o nível de espécie.
Caldas <i>et al.</i> , (2022)	Pesquisa de campo feita com 48 voluntários.	45% delas afirmaram já terem desenvolvido algum tipo de resistência bacteriana;
Andrade <i>et al</i> (2022)	Revisão bibliográfica.	A expectativa de eficácia dos antibióticos contra o vírus foi a crença mais identificada, a qual pode levar ao uso inadequado desses medicamentos. Necessitando de ações para desenvolver o aumento da percepção de vulnerabilidade pessoal às resistências bacterianas.
Oliveira <i>et al</i> (2020)	Revisão bibliográfica.	Em se tratando de automedicação, nota-se que os autores seguem o entendimento de que este é um dos fatores determinantes para a contribuição no aumento de bactérias resistentes aos antibióticos. No Brasil, em média 35% dos medicamentos adquiridos são automedicação.
Cussolim <i>et al</i> (2020)	Revisão bibliográfica.	No caso do <i>S. aureus</i> , que já demonstra uma capacidade enorme de produzir resistência, desde que se descobriu a primeira forma de combate, até os dias atuais, pouco foi feito nesse sentido.

Fonte: Dados coletados durante a pesquisa (2023).

4. Conclusão

Um dos impactos pontuados é na imunidade, fazendo com que aconteça um ciclo de altos e baixos de doenças. Visto que os antibióticos são hostis a bactérias. Não somente os microrganismos patogênicos, quanto aos não patogênicos.

A desinformação sobre o uso de antibióticos contribui para que o consumo inadequado continue, a venda em farmácias sem receitas médicas facilita o consumo e o acesso. É evidente que o uso de antibióticos abre uma cadeia de processos de desequilíbrios na flora intestinal, fazendo com que tenha um ciclo de imunidade baixa e o uso contínuo de remédios.

O desequilíbrio da microbiota ocorre quando o número de bactérias benéficas fica em menor proporção, causando um aumento nas bactérias patogênicas. Sendo não somente a prevalência de microrganismos patogênicos, mas também, sua

resistência às doses de antibióticos. Dificultando a eficácia de tratamentos usando esses fármacos, quando seu uso é, realmente, necessário.

O uso de antibióticos vem crescendo gradativamente de forma equivocada, com isso tem se a necessidade de mais artigos relacionados ao tema com estudos de campo como os ensaios clínicos randomizados e observação de coorte que comprovem os efeitos dos antibióticos sem reposição da microbiota, visto que um dos principais riscos seria a resistência bacteriana. Com base nesse estudo, se revestiu a importância de buscar conhecimento sobre uso de antibióticos na microbiota intestinal, para que viesse ser uma fonte de informação e evidência para a população e profissionais da área da saúde.

Referências

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. H., & Pillai, S. (2018). *Imunologia Celular e Molecular* (9th ed.). Elsevier Editora Ltda
- Andrade, A. Microflora Intestinal: Uma Barreira Imunológica Desconhecida. 2009/2010. Dissertação (Mestrado Integrado Em Medicina) - Instituto De Ciências Biomédicas Abel Salazar Na Universidade Do Porto, Porto, 2009/2010.
- Andrade, G., Galvão, A., Gonçalves, M., Grilo, A., & Coelho, A. (2022). Conhecimentos, crenças e consumo de antibióticos na Europa: uma revisão de âmbito. *Saúde & Tecnologia*, (27), 18–29. <https://doi.org/10.25758/set.641>
- Aquino, D. S. (2008). Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Ciencia & saude coletiva*, 13(suppl), 733–736. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232008000700023>
- Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Alfenas, R. de C. G., De Paula, S. O., Minim, V. P. R., & Bressan, J. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, 23(4), 629–643. <https://doi.org/10.1590/s1415-52732010000400013>
- Becattini, S., Taur, Y., & Pamer, E. G. (2016). Antibiotic-induced changes in the intestinal Microbiota and disease. *Trends in Molecular Medicine*, 22(6), 458–478. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.04.003>
- Brody, T. M., Larner, J & Minnema, K. P. (1998). *Human pharmacology: Molecular to clinical* (3rd ed.). Mosby.
- Caldas, A. F., Oliveira, C. S. de, & Silva, D. P. da. (2021). Resistência bacteriana decorrente do uso indiscriminado de antibióticos. *Scire Salutis*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.6008/cbpc2236-9600.2022.001.0001>
- Cross, M. L. (2002). Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2002.tb00632>.
- Cussolim, P. A., Salvi Junior, A., Melo, A. L., & Melo, A. (2021) Mecanismos De Resistência Do Staphylococcus Aureus A Antibióticos. *Revista Faculdades Do Saber*, 6(12), 831-843. <https://rfs.emnuvens.com.br/rfs/article/view/120/89>
- David J. Kelly, S. L., Liezhong G. E., Paul C. Quinn, A. M. Slater, K. L., Qinyao Liu & Olivier Pascalis (2007) Cross-Race Preferences for Same-Race Faces Extend Beyond the African Versus Caucasian Contrast in 3-Month-Old Infants, *Infancy*, 11:1, 87-95, 10.1080/15250000709336871
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- Fanaro, S., Chierici, R., Guerrini, P., & Vigi, V. (2003). Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), 92(0), 48–55. <https://doi.org/10.1080/08035320310018691>
- Food And Agriculture Organization Of The United Nations & World Health Organization. (2001) Evaluation Of Health And Nutritional Properties Of Probiotics In Food Including Powder Milk With Live Lactic Acid Bacteria. Córdoba. <https://www.iqb.es/digestivo/pdfs/probioticos.pdf>
- Forslund, K., Sunagawa, S., Coelho, L. P., & Bork, P. (2014). Metagenomic insights into the human gut resistome and the forces that shape it. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 36(3), 316–329. <https://doi.org/10.1002/bies.201300143>
- Fuller, R. Probiotics In Man And Animals. *J. Appl. Bacteriol.*, 66, 365-378, 1989.
- Geuking, M. B., Köller, Y., Rupp, S., & McCoy, K. D. (2014). The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes*, 5(3), 411–418. <https://doi.org/10.4161/gmic.29330>
- Ghosh, S., & LaPara, T. M. (2007). The effects of subtherapeutic antibiotic use in farm animals on the proliferation and persistence of antibiotic resistance among soil bacteria. *The ISME Journal*, 1(3), 191–203. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.31>
- Guarner, F., & Malagelada, J.-R. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*, 361(9356), 512–519. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12489-0)
- Guarner, F.; Papel De La Flora Intestinal En La Salud Y Em La Enfermedad. *Nutrición Hospitalaria*, 22(2), 14-19.
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). *Tratado de Fisiología Médica* (12a ed.). Elsevier Editora Ltda.

- Hilal-Dandan R, & Brunton L.L.(Eds.), (2016). Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2e. McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1810§ionid=123789184>
- Hudault, S., Guignot, J., & Servin, A. L. (2001). Escherichia coli strains colonising the gastrointestinal tract protect germfree mice against Salmonella typhimurium infection. *Gut*, 49(1), 47–55. <https://doi.org/10.1136/gut.49.1.47>
- Katzung, B. G. (2010). *Farmacologia Básica e Clínica*. McGraw Hill Brasil.
- Kelly, D. J., Quinn, P. C., Slater, A. M., Lee, K., Ge, L., & Pascalis, O. (2007). The other-race effect develops during infancy: evidence of perceptual narrowing: Evidence of perceptual narrowing. *Psychological Science*, 18(12), 1084–1089. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.02029.x>
- Kjellev, S., Haase, C., Lundsgaard, D., Ursø, B., Tornehave, D., & Markholst, H. (2007). Inhibition of NKG2D receptor function by antibody therapy attenuates transfer-induced colitis in SCID mice. *European Journal of Immunology*, 37(5), 1397–1406. <https://doi.org/10.1002/eji.200636473>
- Klein, E. Y., Van Boeckel, T. P., Martinez, E. M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S. A., Goossens, H., & Laxminarayan, R. (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(15), E3463–E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- Lago, J. (2011). *Mecanismos de Resistência e Seleção de Antibióticos*. Lisboa: Jornadas bioMérieux.
- Laxminarayan, R. (2014). Antibiotic effectiveness: balancing conservation against innovation. *Science (New York, N.Y.)*, 345(6202), 1299–1301. <https://doi.org/10.1126/science.1254163>
- Levison, W. *Microbiologia Médica E Imunologia*. (13a ed.), Artmed, 2016.
- Maassen, C. B., van Holten-Neelen, C., Balk, F., den Bak-Glashouwer, M. J., Leer, R. J., Laman, J. D., Boersma, W. J., & Claassen, E. (2000). Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered Lactobacillus strains. *Vaccine*, 18(23), 2613–2623. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00378-3](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00378-3)
- Machado, P. R. L., Araújo, M. I. A. S., Carvalho, L., & Carvalho, E. M. (2004). Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79(6), 647–662. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962004000600002>
- Machado, A. B. F., Moreira, A. P. B., Rosa, D. D., do Carmo Gouveia Peluzio, M., & Teixeira, T. F. S. (2014). *Microbiota Gastrointestinal – Evidências da sua Influência na Saúde e na Doença*. Editora Rubio.
- Marques, C. M. S. O Sistema Imunológico (Noções Básicas). 2013. http://www.moriaeducacao.com.br/kgc/files/20160419173715_LIVRO%20-%20SISTEMA%20IMUNOLÓGICO.pdf
- Mota, L. M., Vilar, F. C., Dias, L. B. A., Nunes, T. F., & Moriguti, J. C. (2010). *Uso racional de antimicrobianos*. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*, 43(2), 164–172. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i2p164-172>
- Muccillo-Baisch, A. L. et al. (2009) Do Nível De Adesão Ao Tratamento Com Antimicrobianos. *Vitalle*, 21(2), 37-51.
- Murray, P. R; Rosenthal, P. R; Pfaller, M. A - *Microbiologia Médica*. (8a ed.), Elsevier, 2017
- Naves, J. de O. S., Castro, L. L. C. de, Carvalho, C. M. S. de, & Merchán-Hamann, E. (2010). Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações. *Ciência & saúde coletiva*, 15(suppl 1), 1751–1762. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232010000700087>
- Neto, J. V., Chella, T. P., Rudnik, D. P., & Ribeiro, S. M. L. (2020). Effects of synbiotic supplementation on gut functioning and systemic inflammation of community-dwelling elders - secondary analyses from a randomized clinical trial. *Arquivos de gastroenterologia*, 57(1), 24–30. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202000000-06>
- Nicolini, P., Nascimento, J. W. L., Greco, K. V., & Menezes, F. G. de. (2008). Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. *Ciência & saúde coletiva*, 13(suppl), 689–696. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232008000700018>
- Noce, A., Marrone, G., Di Daniele, F., Ottaviani, E., Wilson Jones, G., Bernini, R., Romani, A., & Rovella, V. (2019). Impact of gut Microbiota composition on onset and progression of chronic non-communicable diseases. *Nutrients*, 11(5), 1073. <https://doi.org/10.3390/nu11051073>
- Nuding, S., Antoni, L., & Stange, E. F. (2013). The host and the flora. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 31(3-4), 286–292. <https://doi.org/10.1159/000354680>
- Oliveira, M. ., Silva Pereira, K. D. S. P., & Zamberlam, C. R. . (2020). Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos: Uma questão de saúde pública. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 6(11), 183–201. <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/279>
- Oriá, R. B., & Brito, G. A. de C. (2016). *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*. Editora Blucher.
- Paixão, L. A., & Castro, F. F. dos S. (2016). Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. 10.5102/ucs.v14i1.3629. *Universitas Ciências da Saúde*, 14(1). <https://doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3629>
- Panda, S., El Khader, I., Casellas, F., López, V. J., Garcia, C. M., Santiago, A., Cuenca, S., Guarner, F., & Manichanh C. (2014) Short-Term Effect Of Antibiotics On Human Gut Microbiota. *Plos One*. 9(4):E95476. 10.1371/Journal.Pone.0095476.
- Pandey, K. R., Naik, S. R., & Vakil, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of food science and technology*, 52(12), 7577–7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>

- Pankey, G. A., & Sabath, L. D. (2004). Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of gram-positive bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 38(6), 864–870. <https://doi.org/10.1086/381972>
- Penna, F. J., & Nicoli, J. R. (2001). Influência do colostro na colonização bacteriana normal do trato digestivo do recém-nascido. *Jornal de Pediatria*, 77(4). <https://doi.org/10.1590/s0021-75572001000400002>
- Peterson, C., Ruch, W., Beermann, U., Park, N., & Seligman, M. E. P. (2007). Strengths of character, orientations to happiness, and life satisfaction. *The Journal of Positive Psychology*, 2(3), 149–156. <https://doi.org/10.1080/17439760701228938>
- Puupponen-Pimiä, R., Aura, A.-M., Oksman-Caldentey, K.-M., Myllärinen, P., Saarela, M., Mattila-Sandholm, T., & Poutanen, K. (2002). Development of functional ingredients for gut health. *Trends in Food Science & Technology*, 13(1), 3–11. [https://doi.org/10.1016/s0924-2244\(02\)00020-1](https://doi.org/10.1016/s0924-2244(02)00020-1)
- Relman, D. A., & Lipsitch, M. (2018). Microbiome as a tool and a target in the effort to address antimicrobial resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(51), 12902–12910. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717163115>
- Ross, S. M. (2017). Microbiota in neuropsychiatry, part 3: Psychobiotics as modulators of mood disorders. *Holistic Nursing Practice*, 31(4), 270–273. <https://doi.org/10.1097/hnp.0000000000000223>
- Samuelson, D. R., Welsh, D. A., & Shellito, J. E. (2015). Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers in microbiology*, 6, 1085. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>
- Sanders M. E. (2003). Probiotics: considerations for human health. *Nutrition reviews*, 61(3), 91–99. <https://doi.org/10.1301/nr.2003.marr.91-99>
- Sinitox- Sistema Nacional De Informações Tóxico-Farmacológicas. <Http://Sinitox.Icict.Fiocruz.Br>
- Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nature Reviews. Microbiology*, 11(4), 227–238. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
- Stürmer, E. S., Casasola, S., Gall, M. C., & Gall, M. C. (2012). Importance of probiotics on the human intestinal microbiota. <http://braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/12/artigo-8-4-2014.pdf>
- Taddei, C. R., & Feferbaum. (2017). R. Microbiota intestinal no início da vida. ILSI Brasil-International Life Sciences Institute do Brasil. 9(3), 4-32. Torres, B. (2017). Microbiota intestinal infantil – Fatores condicionantes e consequências. Monografia (Bacharelado em Farmácia) para a saúde. - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra.
- Tannock, G. W. (Org.). (1999). *Medical importance of the normal microflora* (1999). Springer.
- Tavares, N. U. L., Bertoldi, A. D., & Muccillo-Baisch, A. L. (2008b). Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. *Cadernos de saúde pública*, 24(8), 1791–1800. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2008000800008>
- Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American Journal of Infection Control*, 34(5), S3–S10. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.219>
- Teixeira, A. R., Figueiredo, A. F. C., & França, R. F. (s.d.). Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado. https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/09/077_RESIST%C3%8ANCIA-BACTERIANA-RELACIONADA-AO-USO-INDISCRIMINADO-DE-ANTIBI%C3%93TICOS.pdf
- Tortora, G. J., Case, C. L., & Funke, B. R. (2017). *Microbiologia*. (12a ed.). Artmed Editora.
- Travassos, I., & Miranda, K. V. C. (2010). *Resistência Bacteriana Como Consequência Do Uso Inadequado De Antibióticos*. Infarma, Goiânia, 54–59.
- Vitor, R. S., Lopes, C. P., Menezes, H. S., & Kerkhoff, C. E. (2008). Padrão de consumo de medicamentos sem prescrição médica na cidade de Porto Alegre, RS. *Ciencia & saude coletiva*, 13(suppl), 737–743. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232008000700024>
- Von Döhren, H. (2004). Antibiotics: Actions, origins, resistance, by C. Walsh. 2003. ASM Press. 345 pp. \$99.95 (hardcover). *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 13(11), 3059–3060. <https://doi.org/10.1110/ps.041032204>
- Wall, R., Ross, R. P., Ryan, C. A., Hussey, S., Murphy, B., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2009). Role of gut Microbiota in early infant development. *Clinical Medicine. Pediatrics*, 3, 10.4137/cmped.s20088
- Walsh, C. (2003). *Antibiotics: Actions, origins, resistance*. American Society for Microbiology.
- Wang, Y., Jiang, Y., Deng, Y., Yi, C., Wang, Y., Ding, M., Liu, J., Jin, X., Shen, L., He, Y., Wu, X., Chen, X., Sun, C., Zheng, M., Zhang, R., Ye, H., An, H., & Wong, A. (2020). Probiotic supplements: Hope or hype? *Frontiers in microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00160>
- World Health Organization. Report On Surveillance Of Antibiotic Consumption 2016 - 2018 Early Implementation. Who Report On Surveillance Of Antibiotic Consumption, 2016.
- Xie, C., & Halegoua-DeMarzio, D. (2019). Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: Does gut Microbiota matter? *Nutrients*, 11(11), 2837. <https://doi.org/10.3390/nu11112837>
- Zocco, M. A., Ainora, M. E., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2007). Bacteroides thetaiotaomicron in the gut: Molecular aspects of their interaction. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 39(8), 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.04.003>