



Impacto do uso de antimicrobianos na microbiota intestinal de adultos hospitalizados

Yasmin Fernandes Fortunato¹, Ralciane de Paula Menezes¹, Denise Von Dolinger de Brito Röder¹

REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

RESUMO

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na saúde humana, influenciando o funcionamento do sistema imunológico, a metabolização de nutrientes e a proteção contra patógenos. O uso de antimicrobianos é uma prática comum em ambientes hospitalares para o tratamento de infecções bacterianas, porém, pode ter consequências significativas na composição e na função da microbiota intestinal. Neste artigo de revisão narrativa, explora-se o impacto do uso de antimicrobianos na microbiota intestinal de adultos hospitalizados. A revisão englobou estudos publicados nos últimos dez anos, obtidos por meio de pesquisas em bases de dados eletrônicas relevantes. Diversos estudos sugerem que o uso de antimicrobianos está associado a alterações na diversidade e na abundância de bactérias intestinais, resultando em um desequilíbrio conhecido como disbiose. A disbiose intestinal pode levar ao crescimento excessivo de patógenos oportunistas, aumentando o risco de infecções hospitalares, como a infecção por *Clostridium difficile*. Além disso, a exposição prolongada a antimicrobianos pode levar a mudanças duradouras na microbiota intestinal, afetando negativamente a resiliência e a capacidade de recuperação da comunidade bacteriana. Estudos também sugerem que o uso de antimicrobianos pode estar associado a efeitos sistêmicos, como o desenvolvimento de resistência a antibióticos, inflamação intestinal e disfunção imunológica. Apesar dos efeitos deletérios, estratégias para mitigar o impacto do uso de antimicrobianos na microbiota intestinal estão sendo investigadas. Entre elas, destacam-se a administração concomitante de probióticos ou prebióticos, que podem auxiliar na restauração e no fortalecimento da microbiota intestinal durante o tratamento com antimicrobianos. Em conclusão, o uso de antimicrobianos em adultos hospitalizados está associado a alterações significativas na composição e na função da microbiota intestinal. Essas alterações podem ter consequências negativas para a saúde, como o aumento do risco de infecções hospitalares e a promoção do desenvolvimento de resistência a antibióticos, portanto, é fundamental o desenvolvimento de estratégias que minimizem esses efeitos, promovendo a preservação da microbiota intestinal e a saúde dos pacientes.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal. Infecções Nosocomiais. Antimicrobianos.

Impact of antimicrobial use on the gut microbiota of hospitalized adults

ABSTRACT

Gut microbiota plays a key role in human health, influencing immune system functioning, nutrient metabolism and protection against pathogens. The use of antimicrobials is a common practice in hospital settings for the treatment of bacterial infections, however, it can have significant consequences on the composition and function of the intestinal microbiota. In this narrative review article, we explore the impact of antimicrobial use on the gut microbiota of hospitalized adults. The review included studies published in the last ten years, obtained through searches in relevant electronic databases. Several studies suggest that the use of antimicrobials is associated with changes in the diversity and abundance of intestinal bacteria, resulting in an imbalance known as dysbiosis. Intestinal dysbiosis can lead to overgrowth of opportunistic pathogens, increasing the risk of nosocomial infections such as *Clostridium difficile* infection. Furthermore, prolonged exposure to antimicrobials can lead to long-lasting changes in the gut microbiota, negatively affecting the resilience and resiliency of the bacterial community. Studies also suggest that antimicrobial use may be associated with systemic effects such as the development of antibiotic resistance, intestinal inflammation, and immune dysfunction. Despite the deleterious effects, strategies to mitigate the impact of antimicrobial use on the intestinal microbiota are being investigated. Among them, the concomitant administration of probiotics or prebiotics stands out, which can help restore and strengthen the intestinal microbiota during treatment with antimicrobials. In conclusion, antimicrobial use in hospitalized adults is associated with significant changes in gut microbiota composition and function. These changes can have negative health consequences, such as increasing the risk of nosocomial infections and promoting the development of antibiotic resistance. Therefore, it is essential to develop strategies that minimize these effects, promoting the preservation of the intestinal microbiota and the health of patients.

Keywords: Gut microbiota. Intestinal microbiota. Gut microbiome. Nosocomial infection. Antimicrobials.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Dados da publicação: Artigo recebido em 02 de Novembro e publicado em 12 de Dezembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p5185-5194>

Autor correspondente: Yasmin Fernandes Fortunato Yasmin.fortunato@ufu.br

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



INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é composta por micro-organismos presentes no trato digestivo humano que desempenham funções fundamentais na vida humana, com mais de 45.000 tipos diferentes de bactérias, fungos e vírus, constituída por bactérias presentes em níveis seis vezes maiores do que o número total de células em todo o corpo humano.

É interessante observar a importância da compreensão da dinâmica da microbiota intestinal e sua relação com o uso de antimicrobianos na prevenção e tratamento de infecções, preservando e restaurando a microbiota intestinal, incluindo o uso de probióticos, transplantes de microbiota fecal e terapias bacteriófagos. Sugerindo que o bom funcionamento do organismo não depende apenas da expressão dos genes humanos, mas também da expressão gênica dos microrganismos coexistentes. A microbiota intestinal é um ecossistema que trabalha em conjunto e em simbiose com as células do hospedeiro, sem prejudicar nenhum dos dois. O equilíbrio pode ser mantido por meio de uma alimentação sistemática rica em prebióticos e probióticos (Saad, 2006) (1). A microbiota intestinal exerce diversas funções, incluindo a promoção da biodisponibilidade de nutrientes e a metabolização dos alimentos, além de proteger a mucosa intestinal contra a agressão de microrganismos patogênicos. Além disso, a microbiota intestinal participa da modulação do humor e do comportamento humano.

Vários fatores endógenos e exógenos podem causar disbiose, o que pode ter consequências importantes na composição e nas funções da microbiota. É estimado que a microbiota humana, definida como o conjunto de microrganismos vivos em simbiose com o corpo humano, inclua cerca de 10¹⁴-10¹⁵ bactérias.

A microbiota intestinal também pode ser impactada negativamente ao longo da vida de um indivíduo. Esse é o caso de quando ocorre uma hospitalização, a microbiota intestinal pode reduzir a sua diversidade (Zimmermann e Curtis, 2019) (2). O uso de

antibióticos causa alterações na microbiota intestinal, diminuindo a diversidade bacteriana, certas mudanças na abundância das bactérias presentes e a resistência a antibióticos.

OBJETIVO

Desenvolver uma revisão narrativa da literatura, fazendo um levantamento das pesquisas realizadas a respeito do papel da microbiota intestinal na causa ou no agravamento das infecções hospitalares.

METODOLOGIA

Este é um estudo de revisão narrativa de literatura que é fundamental para obter e atualizar conhecimentos sobre tópicos específicos, destacando novas ideias, métodos e subtemas que recebem maior ou menor ênfase na literatura selecionada. Os indicadores booleanos são *gut microbiota OR gut microbiome AND nosocomial infection AND antimicrobials* e foram utilizados juntamente com as bases de dados Google Scholar, Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane Library. A inclusão de artigos originais, de pesquisa, publicados no inglês e português. A busca ocorreu em agosto de 2023.

RESULTADOS

Diversos estudos mostraram que o uso de antimicrobianos está associado a alterações na composição e na diversidade da microbiota intestinal. Essas alterações podem levar a uma diminuição da diversidade microbiana e a um crescimento excessivo de patógenos oportunistas. Um exemplo relevante é a infecção por *Clostridium difficile*, uma bactéria que pode causar diarreia grave em pacientes hospitalizados. O uso indiscriminado de antimicrobianos pode aumentar o risco dessa infecção, devido à redução da competição exercida por outras bactérias benéficas.

Para prescrição de antimicrobianos é necessário conhecimento a respeito do paciente, como idade, história pregressa de hipersensibilidade a antimicrobianos, funções hepática e renal, possível gravidez, estado imunológico, coagulopatias, história de alergias, uso recente de antibióticos, se está hospitalizado há muito tempo ou se foi hospitalizado recentemente, doença de base, possível insuficiência de órgãos e possível sítio de infecção. Somente após a análise dessas variáveis relacionadas ao paciente é que deve ser feita a escolha do antimicrobiano. (Mota, Vilar, Dias, Nunes, Moriguti, 2010) (3).

Para Dinan e Cryan (2017) (4), “há interação entre intestino e cérebro, a microbiota intestinal e o cérebro influenciam no comportamento humano, pois ocorre a comunicação entre eles”.

O antimicrobiano em uso indiscriminado pode levar a um desequilíbrio da microbiota intestinal, levando a complicações como diarreia associada a antimicrobianos (DAA), infecções hospitalares e aumentando o risco de infecções nosocomiais. (WALGER, 2016) (5). Destaca-se a importância do uso racional de antimicrobianos para prevenir e evitar a seleção de bactérias resistentes e minimizar os efeitos nocivos na microbiota intestinal dos pacientes. Além disso, o artigo enfatiza a necessidade de medidas preventivas e de controle de infecções para evitar a disseminação de bactérias resistentes e minimizar o impacto na microbiota humana, portanto, conclui-se que a compreensão da microbiota intestinal humana e suas interações com antimicrobianos pode ajudar a prevenir e tratar infecções hospitalares de uma forma mais eficaz.

Além das alterações na composição, a exposição prolongada a antimicrobianos também pode afetar a função da microbiota intestinal. Estudos indicam que o uso de antimicrobianos pode interferir na metabolização de nutrientes, levando a mudanças no metabolismo dos ácidos graxos de cadeia curta, que desempenham um papel importante

na saúde intestinal. Além disso, a disbiose induzida pelo uso de antimicrobianos pode comprometer a integridade da barreira intestinal, aumentando a permeabilidade e favorecendo a translocação bacteriana (Becattini, Taur e Pamer, 2016) (6).

Em sua pesquisa em um hospital nos Estados Unidos, Siranosian, Brooks, Andermann *et al.* (2022) (7) utilizam técnicas de sequenciamento de última geração para analisar a composição da microbiota intestinal e verificou-se que a exposição aos antimicrobianos teve um impacto significativo na diversidade da microbiota intestinal dos pacientes hospitalizados.

A microbiota intestinal é composta principalmente por quatro filos: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobacteria, sendo os filos Bacteroidetes e Firmicutes responsáveis por 90% da população no cólon. (Shah, Baloch, Shah et al., 2021) (8). A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu em 2022 que probióticos como microrganismos vivos fornecem um benefício para a saúde do hospedeiro quando administrado em quantidades apropriadas; os probióticos mais usados são bactérias dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* e *Saccharomyces*.

Os microrganismos intestinais são estáveis sob as condições fisiológicas, portanto na administração de antibióticos, estresse físico, fatores do hospedeiro e a disponibilidade de nutrientes podem causar disbiose na microbiota, que é uma redução na diversidade de micróbios e na função normal da microbiota intestinal na manutenção do bem-estar do hospedeiro (Shah *et al.*, 2021) (8).

Frequentemente usados, os antibióticos são prescritos para prevenir e tratar infecções bacterianas. “Os antibióticos têm efeitos benéficos e prejudiciais, fornecendo componentes essenciais para a defesa microbiana, por outro lado, podem perturbar a microbiota intestinal” (Zimmermann e Curtis, 2019) (2). Estudos mostraram que o uso de antibióticos pode alterar a composição da microbiota intestinal e os efeitos causados



podem ser de curto prazo ou persistirem por um longo tempo. A perturbação pode levar ao aumento de microrganismos potencialmente prejudiciais e diminuição de comensais benéficos, aumentando a resistência a antibióticos. Compreender os efeitos dos antibióticos na microbiota intestinal pode ajudar a minimizar os danos causados.

Outro aspecto preocupante é a possível relação entre o uso de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência bacteriana. O uso inadequado ou excessivo de antimicrobianos pode selecionar bactérias resistentes, não apenas no sítio da infecção, mas também na microbiota intestinal, o que pode levar ao desenvolvimento de infecções hospitalares difíceis de tratar, que são uma crescente preocupação em ambientes hospitalares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de antimicrobianos em adultos hospitalizados tem impactos significativos na microbiota intestinal. As alterações na composição e na função dessa microbiota podem aumentar o risco de infecções hospitalares, comprometer a absorção de nutrientes e contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana, portanto, é fundamental adotar estratégias que minimizem tais efeitos.

REFERÊNCIAS

- (1) Saad S. Probiotics and prebiotics: the state of the art. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas, Tocantins*. 2006;42(1):1-16.
- (2) Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota-a systematic review. *Journal of infection*. 2019;79(6):471-489.
- (3) Mota LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. Rational use of antimicrobials. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(2):164-172.
- (4) Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics*. 2017;46(1): 77-89.
- (5) Walger P. Rational use of antibiotics. *Der internist*. 2016;57:551-568.
- (6) Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and



disease. *Trends in molecular medicine*. 2016;22(6):458-478.

(7) Siranosian BA, Brooks EF, Andermann T, Rezvani AR, Banaei N, Tang H, et al. Rare transmission of commensal and pathogenic bacteria in the gut microbiome of hospitalized adults. *Nature communications*. 2022;13(1):586.

(8) Shah T, Baloch Z, Shah Z, Cui Z, Xia X. The intestinal microbiota: impacts of antibiotics therapy, colonization resistance, and diseases. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(12):6597.

Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Garcia-Tsao G, Kamath PS, O'Leary JG, et al. Association of serum metabolites and gut microbiota at hospital admission with nosocomial infection development in patients with cirrhosis. *Liver Transplantation*. 2022;28(12):1831-1840.

Bajaj JS. Altered microbiota in cirrhosis and its relationship to the development of infection. *Clinical Liver Disease*. 2019;14(3):1-107.

Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1547-1553.

Casals-Pascual C, Vergara A, Vila J. Intestinal microbiota and antibiotic resistance: Perspectives and solutions. *Human Microbiome Journal*. 2018;9:11-15.

Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021:86.

Chong PP, Koh AY. The gut microbiota in transplant patients. *Blood reviews*. 2020;39:100614.

Da Cruz LF, Souza ILA, Souza LD, Araújo MGF, Granjeiro PA. The importance of intestinal microbiota and its role in the nosocomial infection. *Research, Society and Development*. 2021;10(10): e489101019166-e489101019166.

De Oliveira JO, Silva LNR, Arruda TEA, Silva DP, Calumby RJN, Moreira, RTF. Factors associated with the establishment of the neonatal intestinal microbiota –a study of evidence. *Diversitas Journal*. 2020;5(4): 2868-2880.

Dilic KC, Sumner R, Lippmann S. Gut microbiota and health. *Postgraduate medicine*. 2020;132(3):274-274.

Harris, VC, Haak, BW, Hensbroek, MBV, Wiersinga WJ. The intestinal microbiome in infectious diseases: the clinical relevance of a rapidly emerging field. *Open forum infectious diseases*. 2017;4(3):144.

Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(11).

Jacobs MC, Bastiaan H, Floor H, Joost WW. Gut microbiota and host defense in critical illness. *Current opinion in critical care*. 2017;23(4):257-263.

Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological reviews*. 2017;279(1): 90-105.

Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST Nosocomial infection. *Critical care medicine*. 2021;49(2):169-187.



- Lax S, Gilbert JA. Hospital-associated microbiota and implications for nosocomial infections. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(7):427-432.
- Leslie JL, Vendrov KC, Jenior ML, Young VB. The gut microbiota is associated with clearance of clostridium difficile infection independent of adaptive immunity. *Msphere*. 2019;4(1):E00698-18.
- Manges AR, Labbe A, Loo VG, Atherton JK, Behr MA, Masson L, et al. Comparative metagenomic study of alterations to the intestinal microbiota and risk of nosocomial clostridium difficile-associated disease. *Journal of infectious diseases*. 2010;202(12):1877-1884.
- McInnes, RS, McCallum GE, Lamberte LE, Van Schaik W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. *Current opinion in microbiology*. 2020;53:35-43.
- Mckenney PT, Pamer EG. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell*. 2015;163(6):1326-1332.
- Pettigrew MM, Johnson J, Kristie H, Anthony D. The human microbiota: novel targets for hospital-acquired infections and antibiotic resistance. *Annals of epidemiology*. 2016;26(5):342-347.
- Raplee I, Walker L, Xu L, Surathu A, Chockalingam A, Stewart S, et al. Emergence of nosocomial associated opportunistic pathogens in the gut microbiome after antibiotic treatment. *Antimicrobial resistance & infection control*. 2021;10(1):1-11.
- Rashidi A, Ebadi M, Rehman TU, Elhousseini H, Nalluri H, Kaiser T, et al. Effect of covid-19 precautions on the gut microbiota and nosocomial infections. *Gut microbes*. 2021;13(1):1936378.
- Rodriguez C, Taminiau B, Van Broeck J, Delmée M, Daube G. Clostridium difficile infection and intestinal microbiota interactions. *Microbial pathogenesis*. 2015;89:201-209.
- Settanni CR, Bibbò S, Ianiro G, Rinninella E, Cintoni M, Mele MC, et al. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2021;15(6):599-622.
- Vemuri RC, Gundamaraju R, Shinde T, Eri R. Therapeutic interventions for gut dysbiosis and related disorders in the elderly: antibiotics, probiotics or faecal microbiota transplantation?. *Beneficial microbes*. 2017;8(2):179-192.
- Vincent C, Miller MA, Edens TJ, Mehrotra S, Dewar K, Manges, AR. Bloom and bust: intestinal microbiota dynamics in response to hospital exposures and clostridium difficile colonization or infection. *Microbiome*. 2016;4(1):1-11.
- Wen-Zhi C, Xiao-Juan X, Pei-Wen Z, Jia-Xu C. A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome. *Psychiatry Research*. 2020;284: 112691.
- Wu Z, Xu Q, Gu S, Wang Q, Chen Y, Lv L, et al. Modulation of lactobacillus rhamnosus gg on the gut microbiota and metabolism in mice with clostridioides difficile infection. *Food & function*. 2022;13(10):5667-5679.
- Zackular, JP, Kirk L, Trindade BC, Skaar EP, Aronoff DM. Misoprostol protects mice against severe clostridium difficile infection and promotes recovery of the gut microbiota after



antibiotic perturbation. *Anaerobe*. 2019;58:89-94.

Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients*. 2020;12(8):2189.