III Congresso Nacional de Microbiologia Clínica On-line

OS IMPACTOS DA ANTIBIOTICOTERAPIA NA MICROBIOTA

GABRIEL MIRANDA; JONATHANN SCHULTZ

RESUMO

A importância deste artigo consiste na conscientização de médicos, acadêmicos de medicina e outros estudantes e profissionais da área da saúde sobre o uso responsável de antibióticos para terapia de infecções a fim de contribuir para o controle clínico e epidemiológico de bactérias resistentes, que são muitas vezes consequência de má gestão desses fármacos. Utilizando métodos de pesquisa bibliográfica em microbiologia médica, farmacologia e clínica médica, o estudo examinou como o desequilíbrio da microbiota, causado pelo uso indiscriminado de antibióticos, pode levar a disbiose e resistência bacteriana. Os resultados evidenciam que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na saúde geral e na predisposição a doenças, sendo afetada pelo uso terapêutico de antibióticos. Isso pode resultar em superinfecções e recidivas devido à perda do fenômeno de exclusão competitiva. Além disto, se relata a importância dos probióticos na restauração do equilíbrio da microbiota após o tratamento com antibióticos, sendo uma das abordagens terapêuticas promissoras para prevenir complicações associadas ao uso desses medicamentos. Também é feita uma explanação sobre os mecanismos de disseminação da resistência microbiana aos antibióticos, relatando os exemplos mais comuns no ambiente hospitalar de resistência bacteriológica (como o Staphylococcus aureus e Enterococcus faecalis). Na conclusão discorre-se sobre algumas recomendações sobre o uso da antibioticoterapia que podem evitar sua má gestão e, consequentemente, os surgimentos de novas cepas resistentes aos fármacos de tratamento. Portanto, é crucial que a prescrição de antibióticos seja cuidadosamente avaliada, baseada em critérios clínicos precisos, a fim de evitar complicações. Além disso, é extremamente importante considerar a necessidade real do uso desses medicamentos e seus impactos.

Palavras-chave: Microbiota; antibióticos; resistência; disbiose; microbioma

1 INTRODUÇÃO

O trabalho aborda a análise da microbiota normal e sua importância na saúde humana, destacando o aspecto da competição microbiana na prevenção de infecções. Utilizando métodos de pesquisa bibliográfica em microbiologia médica, farmacologia e clínica médica, o estudo examinou como o desequilíbrio da microbiota, causado pelo uso indiscriminado de antibióticos, pode levar a disbiose e resistência bacteriana. Os resultados evidenciam que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na saúde geral e na predisposição a doenças, sendo afetada pelo uso terapêutico de antibióticos. Isso pode resultar em superinfecções e recidivas devido à perda do fenômeno de exclusão competitiva. Além disso, a importância dos probióticos na restauração do equilíbrio da microbiota após o tratamento com antibióticos, oferece uma abordagem terapêutica promissora para prevenir complicações associadas ao uso desses medicamentos. A conclusão destaca que o uso indiscriminado de antibióticos é um dos principais fatores que contribuem para o desequilíbrio da microbiota, resultando em uma série de problemas de saúde, desde distúrbios gastrointestinais até transtornos psicológicos. Portanto,

DOI: 10.51161/conamic2024/32341

é crucial que a prescrição de antibióticos seja cuidadosamente avaliada, com base em critérios clínicos precisos, a fim de evitar complicações. Além disso, é essencial considerar a necessidade real do uso desses medicamentos e seus possíveis impactos. Em casos onde o uso de antibióticos é necessário, a utilização posterior de probióticos pode ser uma estratégia eficaz para minimizar os danos causados e restaurar o equilíbrio da flora intestinal. Essas medidas são fundamentais para promover a saúde e prevenir os efeitos adversos associados ao uso de antibióticos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O método deste artigo consistiu na análise de literatura especializada em microbiologia médica, farmacologia, fisiologia e clínica médica, sobretudo na consulta de livros e artigos publicados em revistas especializadas, utilizando-se principalmente para busca de artigos nos buscadores PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO por meio do operador booleano "E" para os termos "MICROBIOTA", "ANTIBIÓTICOS", "DISBIOSE", "RESISTÊNCIA".

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Denomina-se microbiota normal (ou flora normal) aos microrganismos que estabelecem residência em nossa pele, mucosas e dentes, sem que produzam alguma patologia em condições normais, muito embora possam vir a causar doenças quando as condições do ambiente se alterem ou entrem em regiões do corpo estéreis. Enquanto que se define microbioma como sendo os genomas coletivamente analisados dos microrganismos simbiontes da microbiota. A microbiota, por sua vez, se divide em dois grupos: a flora residente, encontrada com regularidade em certas áreas e idades, e que se recompõem naturalmente; e a flora transitória que pode causar doença ou não, mas que se estabelecem na pele e mucosas por um tempo variado vindo do ambiente. A quantidade desses microrganismos no ser humano excede em 10 vezes os números de células somáticas ou germinativas, e embora não sejam essenciais para vida, uma vez que é possível a criação de animais livres de microbiota, a ausência de flora leva a um sistema imune subdesenvolvido e mais suscetíveis a infecções e doenças graves, além de necessitarem mais calorias e vitaminas em sua dieta. (BROOKS, 2014, p. 165; TORTORA, 2017, p. 391)

Uma das funções da microbiota normal é proteger o hospedeiro contra a colonização de microrganismos potencialmente patogênicos por meio da competição por nutrientes ou devido a produção de substâncias prejudiciais aos micróbios invasores. Esse fenômeno se denomina antagonismo microbiano ou exclusão competitiva. Por exemplo, na mucosa vaginal a proliferação da levedura *Candida albicans* é mantida sob controle pelo pH local baixo graças à presença de lactobacilos aeróbios e anaeróbios e pela competição de outros microrganismos da microbiota normal. Se as bactérias são eliminadas por antibióticos, ou mesmo pelo uso excessivo de ducha higiênica, o pH vaginal é revertido à neutralidade e a *C. albincans* floresce causando infecção (vaginite). (TORTORA, 2017, p. 391)

Um outro exemplo, seria a diarreia associada à *Clostridium difficile*, presente na microbiota do intestino grosso. O uso intensivo de antibióticos, especialmente fluoroquinolonas, leva a eliminação de bactérias intestinais competidoras causando uma rápida proliferação de *C. diffcile*, e que tem levado a mais mortes nos últimos anos que todas as outras infecções intestinais somadas, sobretudo entre os idosos. (TORTORA, 2027, p. 392). Sendo hoje conhecimento científico estabelecido que algumas bactérias comuns, como *Escherichia coli*, *Enterobacter* e *Clostridium*, geralmente convivem harmoniosamente em nosso corpo. No entanto, quando o equilíbrio é perturbado, por exemplo, devido ao uso indiscriminado de antibióticos, isso pode desencadear distúrbios intestinais, como os acima mencionados. (TAMMA, 2017).

A comunidade microbiana gastrointestinal humana é de particular importância pois tem sido apontada como um novo campo de estudos na medicina clínica devido a suas possíveis

DOI: 10.51161/conamic2024/32341

implicações na saúde geral e predisposições a doenças. De fato, a concepção de que a microbiota intestinal fosse composta apenas por germes comensais têm dado lugar à concepção de germes mutualistas que exercem papel central na saúde humana (MADIGAN, 2016, p. 687). A doença de Crohn, colite ulcerativa e outras doenças intestinais inflamatórias não são causadas por um patógeno específico, mas por um desequilíbrio entre o sistema imune e a microbiota normal, particularmente do trato gastrointestinal. A quebra da homeostase entre microbiota e hospedeiro se denomina *disbiose*, e outras doenças como diabetes tipo 2, asma, dermatite atópica, cálculo renal, psoríase e periodontite estão associadas a alterações no microbiota humana. (MADIGAN, 2016, p. 690)

Além disso, todo uso terapêutico de antibióticos causa alterações na microbiota normal do trato GI, respiratório e genitourinário. Pesquisas realizadas por Jernberg (2007) indicam que pessoas tratadas com antibióticos durante um período relativamente curto podem experimentar alterações duradouras na composição da microbiota intestinal. Isso inclui a redução da diversidade bacteriana e o aumento da resistência aos antibióticos por vários meses ou até anos após o término do tratamento. Esses medicamentos não agem seletivamente apenas contra bactérias prejudiciais, afetando também as bactérias benéficas. Isso pode dar ensejo a uma superinfecção, que é uma infecção nova durante o tratamento antimicrobiano devido à ausência do fenômeno de exclusão competitiva. Um exemplo notório é o próprio *Clostridium difficile*, que demonstrou alta resistência aos antibióticos, levando o paciente à recidiva e não- responsividade ao tratamento (BUFFIE, 2012; BRUNTON, 2010. P. 715). De acordo com Becattini (2016), muitos pacientes hospitalizados devido a infecções recorrentes por *Clostridium difficile* haviam sido previamente tratados com antibióticos, o que resultou em casos de diarreia moderada. Vários estudos indicam que certas linhagens de bactérias probióticas podem ajudar a restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal após o uso de antibióticos. Esses probióticos podem competir por nutrientes e locais de colonização no intestino, produzir substâncias antimicrobianas e fortalecer o sistema imunológico (AGAMENNONE, 2018).

O conjunto de genes que determinam a resistência de bactérias é chamado de "resistoma", e esta pode ser inata ou adquirida. Existem pelo menos três formas pelas quais a resistência é disseminada: pela transferência de bactérias entre as pessoas; pela transferência de genes entre as bactérias; e pela transferência de genes entre os elementos genéticos de uma mesma bactéria (RANG, 2016, p. 621). A transferência de genes de resistência entre bactérias se dá, sobretudo, por meio do mecanismo de conjugação. Ele ocorre pelo uso de pili sexuais entre duas células em que DNA cromossômico ou extra-cromossômico é transmitido de uma bactéria à outra durante contato realizado pelo pili sexual, e este mecanismo pode cruzar a barreira entre espécies. De modo que, a conjugação torna-se particularmente importante em locais onde são encontradas grande densidade de bactérias, como no intestino. Uma outra forma de disseminação de genes resistentes entre bactérias é por meio da transdução que consiste na transferência de um DNA de resistência de um plasmídeo por meio de vírus bacteriófago levando o gen de uma bactéria a outra da mesma espécie. Essa forma, porém, é relativamente ineficaz na disseminação da resistência, sendo clinicamente importante apenas em cepas de estafilococos e estreptococos. Uma última forma de disseminação seria a transformação, consistindo na captação de DNA no meio ambiente pela bactéria e incorporando-o ao seu genoma. No entanto, essa forma provavelmente não tem importância clínica. (Rang, 2016, p.623)

Entre as bactérias que desenvolveram resistência e de grande importância clínica estão as cepas de estafilococos aureus que além de resistência a antibióticos beta-lactâmicos e meticilina, podem manifestar resistência à estreptomicina, cloranfenicol, macrolídeos, trimetoprima, sulfonamidas, rifampicina, ácido fusídico e quinolonas. Essas infecções são particularmente importantes em hospitais e entre pacientes idosos e/ou que apresentam

DOI: 10.51161/conamic2024/32341

queimaduras ou ferimentos. Até recentemente essas eram tratadas com vancomicina, como antibiótico de último recurso, porém cepas de *Staphylococcus aureus* já apresentam menor suscetibilidade a esse fármaco. Outro grupo de bactérias que se tornaram resistentes são enterococos, presentes em nossa microbiota normal, e que compõem um grupo de 37 espécies das quais apenas 1/3 são patogênicas. *Enterococcus faecalis* é o mais comum e resistente sendo responsável por até 90% das infecções enterocócicas,causando endocardite, bacteremia, infecções do trato urinário e meningite em lactentes. Estes são particular preocupação pois há cepas multirresistentes e que adquiriram recentemente resistência a vancomicina, e por isso existe a possibilidade de transferência desse gen resistente a estafilococos dentro de um mesmo paciente. Algumas cepas de Mycobacterium Tuberculosis também adquiriram resistência a todos os antibióticos clinicamente disponíveis, e uma doença que antes era facilmente tratável tornou-se novamente um desafio. (RANG, 2016, p. 624; BROOKS, 2014, p. 222)

Após analisados esses aspectos de resistência e superinfecção de bactérias resistentes, se faz necessário observar algumas recomendações para o uso inteligente de antibióticos. Indica-se como orientação geral sempre o uso de antibióticos de espectro específico para o patógeno causador da infecção. Isso, no entanto, é apenas possível quando existe um diagnóstico microbiológico preciso, permitindo uma aplicação daquele antibiótico focado para a bactéria específica causadora da infecção. Porém, diagnósticos bacteriológicos não estão frequentemente disponíveis ou quando utilizados são desconsiderados no momento do tratamento, sendo esta imprecisão diagnóstica compensada com a utilização de combinações de antibióticos de espectro mais amplo. (BRUNTON, 2010, p. 715)

Outro uso incorreto de antibióticos seria seu uso para doenças virais pois elas não responsivas à tratamento com agentes anti-infecciosos, tornando, por exemplo, o uso de antibióticos ineficaz com 90% das infecções respiratórias superiores e algumas infecções GI.

Frequentemente há uso de antibióticos no tratamento de febre de duração de uma semana ou mais. Este tipo de febre, na ausência de sinais localizados, é comumente referido como febre de etiologia indeterminada, e apenas 25% dos casos são de origem infecciosa. O uso de antibióticos nestes casos pode obscurecer o processo diagnóstico e ocultar uma patologia subjacente dificultando o tratamento.

Outro erro comum é o uso excessivo ou insuficiente na posologia de antibióticos. Doses excessivas podem produzir efeitos tóxicos significativos no paciente, e doses insuficientes têm mais chances de selecionar bactérias resistentes.

Por último, pode haver uma confiança excessiva na exclusão do tratamento farmacológico. Quando uma infecção é complicada pela formação de abcessos, feridas, tecidos necróticos ou corpos estranhos, frequentemente não se consegue tratá-las apenas com antibióticos. Nesses casos, drenagem, debridamento e remoção dos corpos estranhos são tão importantes quanto o tratamento com antibióticos. Para tanto, são necessários, além dos fármacos, o tratamento cirúrgico adequado. (BRUNTON, 2010, p. 715)

4 CONCLUSÃO

Hodiernamente, sabe-se que um dos principais agentes causadores que levam a uma microbiota patológica e desequilibrada, é o uso de antibióticos. É de conhecimento científico que alterações na microbiota podem levar a diversos problemas de saúde, que vão desde uma diarreia a transtornos ou doenças psíquicas, como ansiedade e depressão. Sendo assim, é de suma importância que o raciocínio clínico seja bem feito e que o uso de antibioticoterapia, seja escolhido com cautela, baseado em critérios clínicos e laboratoriais precisos. Vale ressaltar, que cabe sempre o bom senso e avaliar a real necessidade de seu uso, bem como seus possíveis impactos. E na necessidade de utilização, buscar sempre que possível diminuir os danos colaterais, uma das formas de diminuir esses impactos na microbiota é utilizando a antibioticoterapia de maneira assertiva, no período correto, e como os estudos mostram, a

DOI: 10.51161/conamic2024/32341

utilização posterior de probióticos, após o tratamento, é outra forma de ajudar a restabelecer a uma flora saudável.

REFERÊNCIAS

AGAMENNONE, V. et al. **A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in the Netherlands**. BMCGastroenterology, v. 18, n. 1, 2018.

BROOKS, G. F. *et al.* ***Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick e Adelberg***. 26ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 864 p.

BRUNTON, L. L. *et al*. **Goodman & Gilman: manual de farmacologia e terapêutica**. 1ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1219 p.

BUFFIE C.G. et al. **Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to Clostridium difficile-induced colitis**. Infect Immun. v.80, n.1, p.62- 73. 2012.

MADIGAN, M. T. *et al*. **Microbiologia de Brock**. 14ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 960 p. RANG, H. P. *et al*. **Rang & Dale: farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 760 p. TORTORA, G.; FUNKE, B.; CASE, C. **Microbiologia**. 12ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 935 p.

DOI: 10.51161/conamic2024/32341