



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**IMPACTO DO MICROBIOMA INTESTINAL NA AÇÃO DOS
MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por

Rute Irina Costa Cavaco Kittler Coelho

para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

dezembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**IMPACTO DO MICROBIOMA INTESTINAL NA AÇÃO DOS
MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por

Rute Irina Costa Cavaco Kittler Coelho

para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Professor Doutor Nuno Eduardo Moura dos Santos da Costa Taveira

dezembro de 2020

Dedicatória

*“O êxito da vida não se mede pelo que se conquistou,
mas sim pelas dificuldades que se superou no caminho”*

Abraham Lincoln

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Instituto Universitário Egas Moniz, por ter sido a minha casa durante estes 5 anos, de onde só trago boas memórias.

Um enorme agradecimento ao Professor Doutor Nuno Taveira por toda a disponibilidade e transmissão de conhecimento ao longo da realização deste projeto, e por estar sempre disposto a ajudar.

Aos meus pais, Joaquim e Paula, e à minha avó Arminda, por me proporcionarem a oportunidade de realizar este curso, e por sempre me mostrarem o caminho certo. À minha irmã Sara, por sempre me apoiar, ajudar e acreditar em mim, mesmo nas alturas em que nada parecia correr bem. Vocês são a minha inspiração e motivação. Sem vocês nada teria sido possível. Muito obrigada.

Ao João, por todo o amor, companheirismo e paciência. Obrigada por estares sempre presente e me fazeres acreditar que eu sou capaz. O teu apoio foi e será sempre fundamental.

Ao Tiago, à Ana e ao Pedro, por todo o carinho e apoio ao longo destes anos.

Às minhas eternas amigas e companheiras de curso. À Catarina Rolim e Djenayna Morais por estarem comigo desde o primeiro dia, com quem compartilhei os melhores momentos, sempre unidas, mesmo nas alturas mais difíceis. À Beatriz Setoca, que ao longo do tempo se tornou uma parceira para a vida. À Raquel Inez, que me ajudou e encorajou incondicionalmente, sempre presente nos bons e maus momentos. À Inês Lopes, a amiga que iniciou comigo este percurso académico, e que levo para sempre no coração. Um imenso obrigada por todo o apoio e amizade ao longo destes 5 anos.

Agradeço também a todos os colegas e professores com quem me cruzei ao longo de todo o percurso académico. Obrigada por tudo.

A todos, um enorme e sincero agradecimento.

Resumo

O microbioma intestinal humano (MIH) consiste numa elevada diversidade de microrganismos e genes, que interagem entre si, com as restantes células do hospedeiro e com tudo aquilo que passa pelo intestino, incluindo medicamentos. A composição do MIH tanto pode ser influenciada por alguns medicamentos, tal como pode desempenhar um papel fundamental no metabolismo dos mesmos. A variabilidade inter- e intra-individual do MIH tem dificultado a compreensão do seu impacto na ação dos medicamentos. Contudo, na literatura atual há alguns exemplos bem documentados do impacto do MIH em algumas classes de medicamentos que importa conhecer.

Neste contexto, o principal objetivo deste trabalho foi descrever o modo como o MIH pode interferir nos medicamentos, em particular ao nível da farmacocinética, mecanismo de ação e segurança. O objetivo secundário consistiu em analisar o impacto de alguns medicamentos, probióticos e prebióticos na composição do MIH.

Para a elaboração desta dissertação, foram analisados cerca de 53 artigos publicados entre 2015 e 2020, nas seguintes bases de dados: PubMed, ScienceDirect, NCBI e Cochrane Library.

O MIH interfere na ação de diversas classes terapêuticas, tendo demonstrado que as enzimas microbianas metabolizam medicamentos diretamente no TGI, através de reações bioquímicas, que desencadeiam: 1) transformação de pró-fármacos em fármacos ativos, como a sulfassalazina que é convertida em ácido 5-aminosalicílico por ação de azoredutases; 2) convertem fármacos ativos em compostos inativos, tal como a digoxina que é convertida em dihidrodigoxina por ação do operão *cgr* presente em *Eggerthella lenta*; 3) formação de metabolitos tóxicos, como o irinotecano que é convertido no seu metabolito ativo SN-38 por ação de β -glucuronidases, tornando-o enterotóxico.

Concluindo, a compreensão da interação entre o MIH e os medicamentos é um processo que permitirá otimizar a eficácia dos medicamentos sem comprometer a sua segurança. Os resultados destas investigações terão importantes implicações para a atividade médica e farmacêutica.

Palavras-Chave: Microbioma, Intestino, Medicamento, Metabolização

Abstract

The human gut microbiome (HGM) consists of a high diversity of microorganisms and their genes, that can interact with each other, host cells, and medicines.

The composition of HGM can be influenced by drugs, as well as playing a fundamental role in their metabolism. The inter- and intra-individual variability of HGM has made it difficult to understand its impact on the action of medicines. However, there are some well-documented examples in the current literature about the impact of HGM on some classes of drugs that are important to know.

In this context, this study aimed to describe how HGM can interfere with medicines, focusing in the pharmacokinetics properties, mechanism of action, and safety. The secondary objective was to analyze the impact of medicines, probiotics and prebiotics on the composition of HGM.

Academic research comprises approximately 53 articles published between 2015 and 2020, from the following databases: PubMed, ScienceDirect, NCBI, and Cochrane Library.

The HGM interferes with the action of several therapeutic classes, since previous works demonstrated that microbial enzymes metabolize drugs directly in the GIT, through biochemical reactions, that trigger: 1) transformation of prodrugs into active drugs, such as sulfasalazine which is converted into 5-aminosalicylic acid by the action of azoreductases; 2) convert active drugs into inactive compounds, for instance, digoxin is converted to dihydrodigoxin through the *cgr* operon present in *Eggerthella lenta*; 3) the transformation of toxic metabolites, such as irinotecan, which is converted into its active metabolite SN-38 by the action of β -glucuronidases, turning it enterotoxic.

In conclusion, understanding the interaction between HGM and medicines will allow the optimization of the effectiveness of medicines without compromising their safety. The results of these investigations have important implications for medical and pharmaceutical activity.

Keyword: Microbiome, Gut, Medicine, Metabolization

Índice Geral

Índice de Figuras.....	5
Índice de Tabelas	6
Lista de abreviaturas	7
1. Introdução.....	9
2. Materiais e Métodos	11
3. Microbioma Intestinal Humano.....	13
3.1. Métodos de Análise do Microbioma do Trato Gastrointestinal Humano... 13	
3.1.1. Sequenciação do 16S rDNA.....	13
3.1.2. Análise do Microbioma por Metagenômica	13
3.2. Composição do Microbioma Intestinal Humano.....	14
4. Influência do Microbioma Intestinal na Farmacocinética dos Medicamentos... 17	
4.1. Absorção.....	17
4.2. Distribuição	18
4.3. Metabolização.....	20
4.4. Excreção	23
5. Ação do Microbioma Intestinal nas Diferentes Classes de Medicamentos..... 25	
5.1. Antineoplásicos / Imunossupressores.....	25
5.1.1. Irinotecano	27
5.1.2. 5-Fluorouracilo	28
5.1.3. Gemcitabina.....	30
5.2. Antipsicóticos e Psicotrópicos.....	30
5.2.1. Microbioma e o eixo intestino-cérebro.....	30
5.2.2. Levodopa	33
5.3. Antidiabéticos.....	36
5.3.1. Metformina	36

5.4.	Fármacos cardiovasculares	39
5.4.1.	Dislipidémicos	39
5.4.2.	Bloqueadores dos Canais de Cálcio.....	43
5.4.3.	Anticoagulantes Orais.....	44
5.4.4.	Digitálicos.....	44
5.5.	Analgésicos.....	46
5.5.1.	Acetaminofeno.....	46
6.	Medicamentos que Influenciam a Composição do Microbioma Intestinal	51
6.1.	Antibióticos	51
6.2.	Inibidores da Bomba de Protões.....	52
7.	Influência dos Probióticos na Ação dos Medicamentos.....	55
7.1.	Probióticos	55
7.2.	Prebióticos	56
8.	Conclusão	57
9.	Bibliografia.....	59

Índice de Figuras

Figura 1. Diferença na análise do microbioma por amplificação do 16 rDNA e metagenómica.....	14
Figura 2. Desenvolvimento do microbioma intestinal durante a infância.....	15
Figura 3. Composição do microbioma dominante do trato gastrointestinal.....	16
Figura 4. Redução de compostos azo por NAD(P)H catalisada por azoredutase.	19
Figura 5. Metabolismo da sulfassalazina	19
Figura 6. Mecanismos pelos quais o microbioma influencia a ação dos medicamentos	22
Figura 7. Impacto do intestino na conversão do metabolito SN-38G em SN-38.....	28
Figura 8. Mecanismo de ação de 5-FU.....	29
Figura 9. Vias envolvidas na comunicação bidirecional entre o microbioma intestinal e o cérebro	31
Figura 10. Ilustração do microbioma intestinal como regulador central do eixo cérebro-intestino e potenciais interações medicamentosas.....	33
Figura 11. Impacto do microbioma intestinal no metabolismo da Levodopa	34
Figura 12. Descarboxilação inicial de L-dopa em dopamina, seguida por uma reação de desidroxilação que converte este neurotransmissor em m-tiramina.....	35
Figura 13. Ação dos ácidos biliares na ativação do TGR5 para aumentar a secreção de GLP-1 nas células enteroendócrinas	38
Figura 14. Ação da metformina na composição do microbioma intestinal.....	39
Figura 15. Conversão bacteriana de colesterol em coprostanol	41
Figura 16. Inativação da digoxina por expressão do operão <i>cgr</i> presente em <i>Eggerthella lenta</i>	46
Figura 17. Sulfatação de acetaminofeno e cresol	48

Índice de Tabelas

Tabela 1. Impacto das bactérias no tratamento do cancro.....	26
---	----

Lista de abreviaturas

5-ASA - Ácido 5-aminosalicílico

BHE - Barreira hematoencefálica

BSH - Hidrolase dos ácidos biliares

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

FdUMP - Monofosfato de fluorodeoxiuridina

FXR - Recetor farnesóide X

GI – Gastrointestinal

gp-P - Glicoproteína-P

HPA - Eixo hipotálamo-pituitária-glândula suprarrenal

IBP - Inibidor da bomba de prótons

IgA - Imunoglobulina A

LDL-C - colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

L-dopa - Levodopa

LPS - Lipopolissacárido

MIH - Microbioma Intestinal Humano

SCFAs - Ácidos gordos de cadeia curta

SNC - Sistema nervoso central

UDP - Difosfato de uridina

UGT - Difosfato de uridina-glucuronosiltransferases

TGI - Trato gastrointestinal

TGR-5 - Proteína G acoplada ao recetor 5

1. Introdução

O corpo humano é colonizado por trilhões de microrganismos cujos genomas agregados têm potencial metabólico substancial, os quais se denominam por microbioma (Jourova, Anzenbacher, & Anzenbacherova, 2016). Segundo o Projeto do Microbioma Humano, o microbioma humano caracteriza-se pelo conjunto da diversidade genética de microrganismos, bactérias, vírus, fungos, protozoários e arqueas, distribuídos nas várias partes do organismo. A maioria desses microrganismos reside no intestino e é denominado de microbioma intestinal (Jourova et al., 2016). O microbioma intestinal humano (MIH) codifica cerca de 100 vezes mais genes do que o genoma humano, o que nos permite questionar até que ponto a comunidade microbiana determina respostas fisiológicas humanas e suscetibilidade a doenças (Javdan et al., 2020).

O MIH é um ecossistema complexo que pode mediar a interação do hospedeiro humano com o seu ambiente, incluindo os medicamentos que se toma. A interação entre microrganismos intestinais e medicamentos é complexa e bidirecional, ou seja, a composição do MIH pode ser influenciada por medicamentos, o que é muito claro no caso dos antibióticos, mas o inverso também é possível, uma vez que este pode influenciar a resposta de um indivíduo a um medicamento ao transformá-lo enzimaticamente e alterando a sua biodisponibilidade, o que por um lado pode ser crucial para a ativação de pró-fármacos e por outro pode originar uma maior toxicidade (Weersma, Zhernakova, & Fu, 2020).

O MIH está sujeito a transformações dinâmicas como consequência de exposição a diversos fatores intrínsecos e extrínsecos (Nelson, Diven, Huff, & Paulos, 2015), sendo que, a composição do mesmo, permanece relativamente estável em cada indivíduo, mas é muito diverso entre indivíduos (Uchiyama, Naito, & Takagi, 2019). Esta grande diversidade resulta de vários fatores como intervenções farmacológicas, idade, genética, estado nutricional, ritmo circadiano e influências ambientais (Enright, Gahan, Joyce, & Griffin, 2016). A variedade do microbioma pode afetar a bioativação de pró-fármacos mediada por microrganismos (Enright et al., 2016). A disbiose intestinal caracteriza-se pelo desequilíbrio ou alterações significativas na comunidade microbiana e em geral associada a doença.

O microbioma desempenha funções fulcrais no organismo humano uma vez que influencia a absorção de nutrientes, o desenvolvimento e funcionamento do sistema

imunitário e impede a proliferação de bactérias patogénicas (Correia, 2015). O mesmo tem também um papel regulador na ansiedade, humor, cognição e dor, que é exercido através do eixo intestino-cérebro (Mohajeri, Brummer, et al., 2018).

O MIH também desempenha um papel crucial no metabolismo de medicamentos, ativando ou inativando as propriedades farmacológicas dos mesmos (Li, He, & Jia, 2016). Como mencionado anteriormente a composição do MIH é altamente variável, o que contribui para a variação interindividual nas respostas à terapia medicamentosa (Li et al., 2016).

O MIH influencia o metabolismo do hospedeiro (Collins & Patterson, 2020), interagindo com os medicamentos direta e indiretamente (Javdan et al., 2020). As interações diretas dizem respeito à transformação bioquímica parcial ou completa de um medicamento em metabolitos ativos por enzimas derivadas do MIH (Javdan et al., 2020). Deste modo, a ação do MIH pode ter implicações significativas na biodisponibilidade, tempo de semi-vida e toxicidade dos medicamentos (Jourova et al., 2016). As interações indiretas incluem: 1) a competição entre metabolitos derivados do MIH e medicamentos administrados que competem para as mesmas enzimas metabolizadoras, 2) efeitos do MIH no sistema imunológico e 3) os efeitos gerais do MIH sobre os níveis de enzimas metabolizadoras no fígado e intestino (Iida et al., 2019; Javdan et al., 2020; Vétizou, Pitt, Daillère, Lepage, Flament, et al., 2015).

Em suma, o MIH, e em particular as enzimas codificadas pelo mesmo, representam alvos de estudo importantes, uma vez que, podem alterar a farmacocinética do fármaco (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) modificando a sua resposta clínica (Enright et al., 2016). O conhecimento da composição do MIH e da sua interação com os medicamentos é fundamental para prever e avaliar a ação dos medicamentos (Jourova et al., 2016).

Esta dissertação apresenta como principal objetivo compreender de que modo o MIH pode interferir na ação de medicamentos. Deste modo, pretendeu-se aprofundar qual o impacto dos microrganismos na farmacocinética, mecanismos de ação e seguranças dos medicamentos. O objetivo secundário consistiu em analisar o impacto de alguns medicamentos, probióticos e prebióticos na composição do MIH.

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta dissertação, foi realizada uma revisão sistemática através de diversas bases de dados, nomeadamente PubMed, ScienceDirect, NCBI e Cochrane Library, utilizando as seguintes palavras chave: microbioma intestinal, medicamento e metabolização. Foi estabelecido o espaço temporal para publicações entre 2015 e 2020 de onde surgiram cerca de 79 artigos, dos quais 53 foram consultados.

3. Microbioma Intestinal Humano

3.1. Métodos de Análise do Microbioma do Trato Gastrointestinal Humano

3.1.1. Sequenciação do 16S rDNA

O potencial do gene que codifica para rRNA 16S na classificação de espécies procariontas, e a sua importância nos estudos de filogenética, são desde há muito tempo reconhecidos (Vieira, 2017). Além de regiões conservadas, este gene contém regiões hipervariáveis que podem sofrer modificações num curto espaço de tempo, sendo utilizadas para evidenciar diferenças entre bactérias (Bikel et al., 2015). Não existe uma região hipervariável única que seja diferenciadora para todos os grupos de microrganismos, no entanto, existem regiões que têm maior poder discriminatório para determinados grupos taxonómicos (Vieira, 2017). Assim, tanto o gene na sua totalidade, como as regiões hipervariáveis, são amplificados através da técnica Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) e sequenciados. A análise filogenética das sequências permite a identificação dos microrganismos ao nível do género e espécie (Bikel et al., 2015).

3.1.2. Análise do Microbioma por Metagenómica

A análise do MIH também pode ser efetuada por sequenciação de todos os genomas presentes na amostra, o que permite identificar as espécies bacterianas presentes e ainda prever vias metabólicas e outros processos biológicos, fatores de virulência e resistência a antibióticos. (Mohajeri, Brummer, et al., 2018)

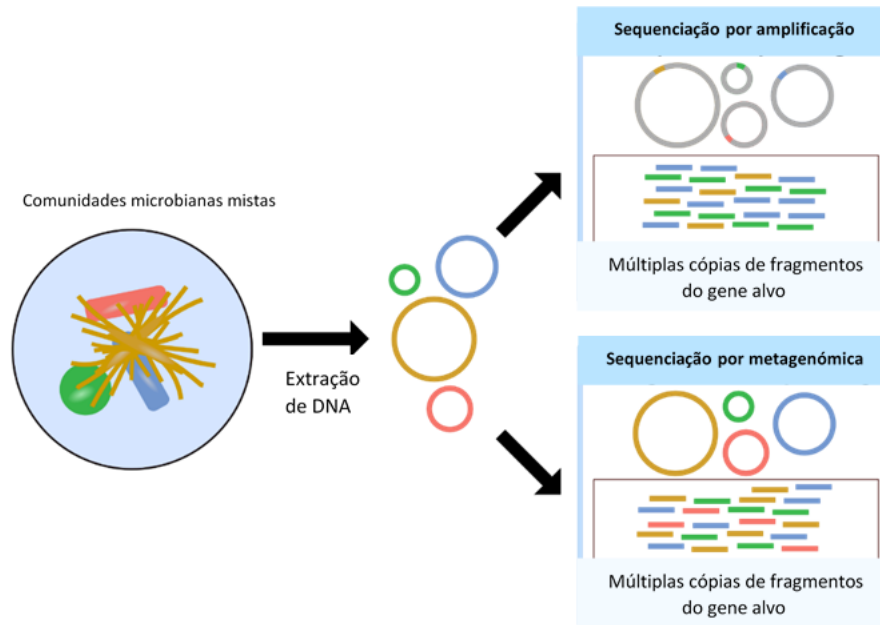


Figura 1. Diferença na análise do microbioma por amplificação do 16 rDNA e metagenômica. (Adaptado de Lee, 2019)

3.2. Composição do Microbioma Intestinal Humano

A diversidade geral do MIH varia ao longo da vida, aumentando a diversidade e quantidade desde o nascimento até à infância, permanecendo relativamente estável durante a idade adulta (Lynch & Pedersen, 2016). O desenvolvimento do microbioma intestinal infantil é influenciado por vários fatores, incluindo a idade gestacional, modo do parto, método de alimentação infantil, genética e fatores ambientais, aumentando a diversidade microbiana durante os primeiros meses da infância (Figura 2) (Mohajeri, Brummer, et al., 2018). No nascimento, o microbioma é aeróbio, apresentando um menor número e menor diversidade bacteriana, no entanto, em poucos dias, o ambiente intestinal diversifica, tornando-se anaeróbio, resultando no crescimento de bactérias como *Bifidobacterium*, sendo este o género de bactéria dominante no intestino infantil nos primeiros meses de vida. Com a introdução dos alimentos sólidos, começa a desenvolver-se um microbioma mais adulto, a partir dos 6 meses de vida, dominado por Firmicutes e Bacteroidetes (Mohajeri, Brummer, et al., 2018). Em adultos, 60-70% do microbioma intestinal permanece estável, no entanto, o grau de estabilidade varia entre os filos (Mohajeri, Brummer, et al., 2018).

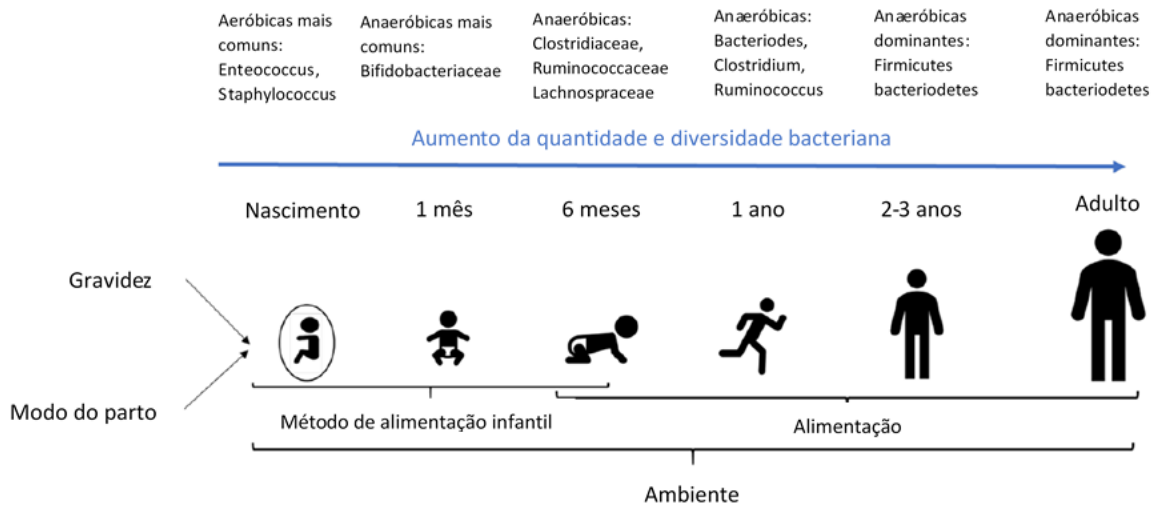


Figura 2. Desenvolvimento do microbioma intestinal durante a infância. (Adaptado de Mohajeri, Brummer, et al., 2018)

O MIH é constituído por cerca de 50 filos bacterianos, dos quais 6 filos são predominantes: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia (Figura 3) (Blaut, 2018). O MIH possui, pelo menos, 1800 géneros e aproximadamente 15000 a 36000 espécies bacterianas diferentes, sendo as espécies mais abundantes membros do filo Firmicutes e Bacteroidetes (Klaassen & Cui, 2015). No que diz respeito ao filo Firmicutes, este engloba géneros como *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, entre outros, enquanto o filo Bacteroidetes inclui géneros como *Bacteroides*, *Prevotella* e *Porphyromonas* (Kashtanova et al., 2016). Em menor percentagem, encontram-se os filos Actinobacteria (ex. *Bifidobacterium*), Fusobacteria (ex. *Fusobacterium*), Proteobacteria (ex. *Escherichia coli*, *Helicobacter*) e Verrucomicrobia (ex. *Akkermansia*) (Blaut, 2018). Embora estes organismos estejam presentes na maioria dos indivíduos, existem variações qualitativas e quantitativas entre indivíduos e no mesmo indivíduo ao longo do tempo. Firmicutes e Proteobacteria são os filos mais suscetíveis a perturbações no MIH, enquanto Bacteroidetes e Actinobacteria aparentam ser menos suscetíveis a perturbações (Blaut, 2018).

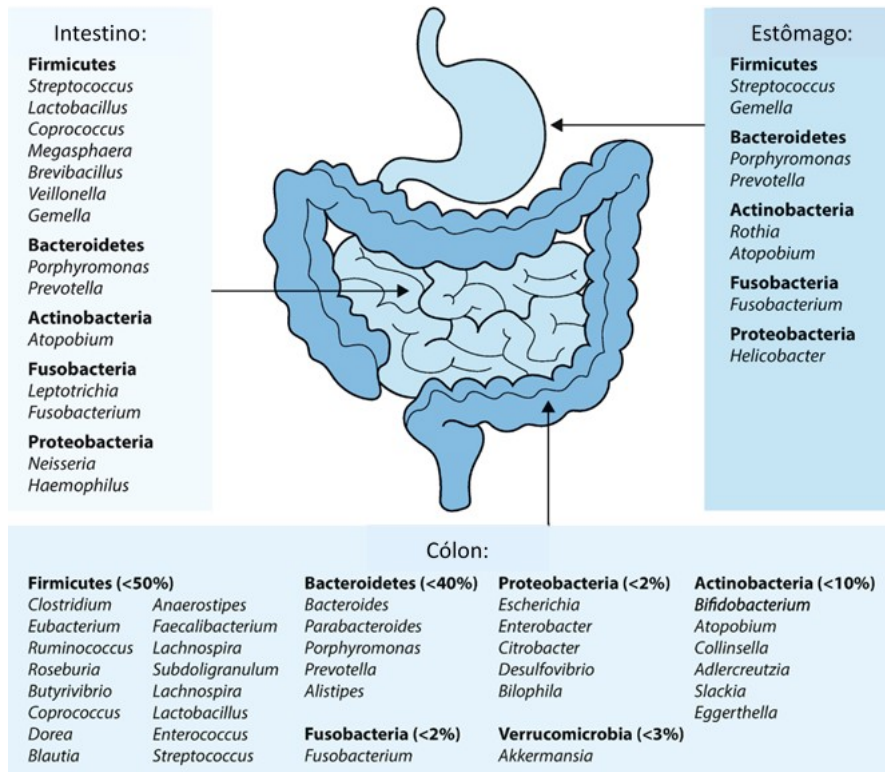


Figura 3. Composição do microbioma dominante do trato gastrointestinal. (Adaptado de Blaut, 2018)

4. Influência do Microbioma Intestinal na Farmacocinética dos Medicamentos

4.1. Absorção

A absorção e biodisponibilidade de um medicamento administrado por via oral é uma barreira importante para a eficácia clínica (Bisanz, Spanogiannopoulos, Pieper, Bustion, & Turnbaugh, 2018). Os parâmetros que regem a absorção, normalmente, estão presentes nas propriedades químicas do próprio medicamento e no modo como o hospedeiro pode incorporar ativamente ou excretar a molécula (Bisanz et al., 2018). Os primeiros estudos do MIH sugeriram que o transporte do medicamento pode ser influenciado pelo microbioma de uma maneira dependente da composição, afetando, consequentemente, a absorção de medicamentos por influência do mesmo (Bisanz et al., 2018; J.-K. Kim et al., 2018; Subramanian, Sabui, Moradi, Marchant, & Said, 2018).

A absorção do medicamento é um processo complexo e dependente de vários fatores, incluindo: a solubilidade do medicamento em fluídos gastrointestinais (GI), a estabilidade do medicamento no pH do lúmen GI, o tempo de permanência no estômago, a permeabilidade através das membranas epiteliais e o metabolismo pré-sistêmico pelo hospedeiro e sistemas de enzimas microbianas (D.-H. Kim, 2015).

A biodisponibilidade dos medicamentos ou dos seus metabolitos pode ser influenciada pelo MIH por meio de modificações na barreira da mucosa intestinal, que é responsável por limitar a absorção de produtos químicos, particularmente através do intestino delgado (Collins & Patterson, 2020). O MIH pode influenciar a absorção de medicamentos, nomeadamente alterando a permeabilidade intestinal e espessando a camada de muco intestinal, como é o exemplo de *Akkermansia muciniphila* que degrada a mucina da camada de muco intestinal (Collins & Patterson, 2020). O microbioma pode ainda ligar-se fisicamente a medicamentos, havendo uma interação direta entre estes e bactérias, de modo a diminuir a sua absorção (Collins & Patterson, 2020).

4.2. Distribuição

Enquanto muitos medicamentos podem ser distribuídos passivamente pelas células do organismo humano alguns requerem difusão facilitada por meio de transportadores. Mesmo os medicamentos que se difundem prontamente através das membranas costumam ser impedidos por diversas barreiras, tal como a barreira hematoencefálica (BHE). A variabilidade interindividual no transportador e na função de barreira altera a extensão da distribuição do medicamento e pode ser atribuída a polimorfismos genéticos ou alterações fisiológicas, que afetam a função ou os níveis de expressão de transportadores e proteínas em locais alvo e barreiras (Bisanz et al., 2018). Além dos transportadores, enzimas e proteínas de barreira, a extensão da distribuição do medicamento também é gerida pela taxa de troca de fluido (sangue, líquido intersticial, líquido cefalorraquidiano) entre os compartimentos e a fração não ligada do medicamento no plasma. Os metabólitos microbianos que exibem alta afinidade para as proteínas plasmáticas têm o potencial de deslocar o fármaco das proteínas plasmáticas, aumentando assim a fração não ligada e, por extensão, o volume aparente de distribuição (Bisanz et al., 2018).

No tratamento de doenças inflamatórias do intestino, como doença de Crohn e colite ulcerosa, os pró-fármacos (ex. sulfassalazina, irinotecano) são formulados com ligações azo de modo a combater o ambiente ácido do estômago e enzimas deteriorantes (ex. proteases) do intestino delgado para libertar o fármaco no cólon. O microbioma do cólon produz azoredutases capazes de reduzir as azo-ligações e, assim, libertar o fármaco ativo no local de ação desejado (Tuteja & Ferguson, 2019).

A etapa inicial no metabolismo anaeróbico de compostos azo pelo MIH é a redução da ligação azo pelas azoredutases dependentes de NAD(P)H (Figura 4). Existem três grupos distintos de azoredutases: azoredutase NADH dependente de flavina, azoredutase NADPH dependente de flavina e azoredutase NADPH independente de flavina. As azoredutase de NADH dependente de flavina podem ser produzidas por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto as azoredutases NADPH dependente de flavina podem ser geradas por *Bacillus subtilis* e *Rhodobacter sphaeroides*.

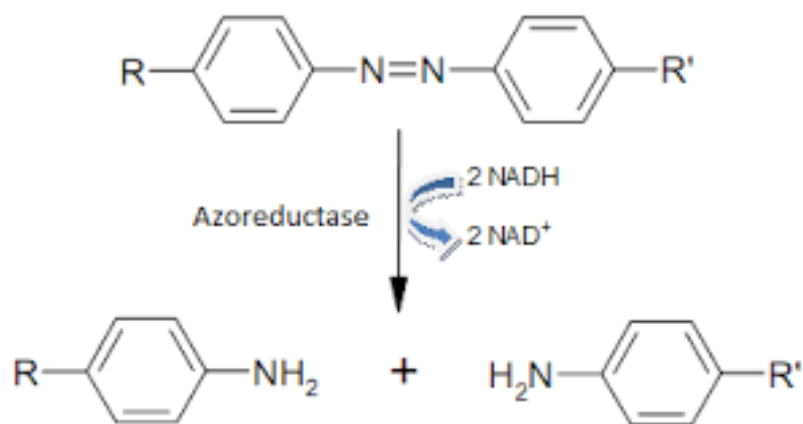


Figura 4. Redução de compostos azo por NAD(P)H catalisada por azoreductases. (Singh, 2017)

A sulfassalazina, um pró-fármaco comumente utilizado no tratamento de colite ulcerosa, após ser administrado, é convertido na sua forma farmacologicamente ativa ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) e inativa sulfapiridina, por ação de azoreductases microbianas (Figura 5) (Berends, Strik, Löwenberg, D'Haens, & Mathôt, 2019). Uma vez que a sulfapiridina é responsável por diversos efeitos adversos, o 5-ASA é preferencialmente administrada como um agente de ação direta ou como um pró-fármaco acoplado a outros veículos (Berends et al., 2019).

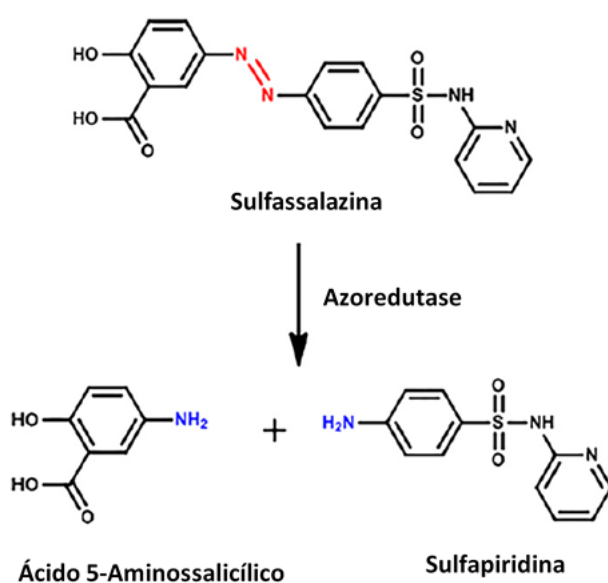


Figura 5. Metabolismo da sulfassalazina. A sulfassalazina é convertida na sua forma farmacologicamente ativa ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) e inativa sulfapiridina, por ação de azoreductases microbianas. (Adaptado de Klaassen & Cui, 2015)

4.3. Metabolização

O MIH abriga centenas de espécies bacterianas com diversas capacidades bioquímicas (Javdan et al., 2020), fornecendo ao organismo vias metabólicas que não estão explicitamente presentes no genoma humano.

Os medicamentos administrados por via oral são metabolizados e absorvidos no trato gastrointestinal (TGI) antes da circulação sistêmica. Ao sair do estômago, os medicamentos podem ser absorvidos no intestino delgado e/ou grosso para atingir a circulação sistêmica e, eventualmente, o fígado, ou ser transportados diretamente pela veia porta. No fígado, os medicamentos podem ser metabolizados e excretados de volta aos intestinos por meio da biliar - via de circulação enterohepática (Javdan et al., 2020). Através da metabolização microbiana os medicamentos hidrofílicos são transformados em compostos hidrofóbicos, aumentando assim a sua absorção através do lúmen intestinal (D.-H. Kim, 2015). Muitos medicamentos hidrofílicos administrados por via oral não são facilmente absorvidos na presença de sucos gástricos e pancreáticos. Deste modo, quando os medicamentos hidrofílicos alcançam o trato intestinal inferior, as bactérias, que ali residem, metabolizam os medicamentos em composto hidrofóbicos, que exercem o seu efeito farmacológico após a absorção (D.-H. Kim, 2015). Exemplos representativos de medicamentos metabolizados desta forma pelo MIH incluem a lovastatina, sinvastatina, digoxina e irinotecano.

O intestino é um importante órgão metabolizador de medicamentos, uma vez que expressa bastantes enzimas metabolizadoras e transportadores dos mesmos, contribuindo para o metabolismo pré-sistêmico e transporte de medicamentos do lúmen intestinal (D.-H. Kim, 2015). As enzimas microbianas, como β -glucuronidases, nitroredutases e sulfóxidos redutases, podem também metabolizar medicamentos diretamente no TGI para a sua forma ativa ou inativa (Collins & Patterson, 2020). Alguns dos metabolitos produzidos por microrganismos intestinais incluem ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), como butirato e propionato (Chae, Kim, & Cho, 2020). Esses metabolitos são produzidos principalmente por Firmicutes, Bacteroidetes e enterobactérias incluindo *E. coli* e são difundidos ou transportados para a circulação sistêmica do hospedeiro. No sistema do hospedeiro, estes metabolitos (ex. butirato) exercem efeitos anti-inflamatórios na mucosa intestinal ao inibir as histonas desacetilase e ativam os recetores acoplados à proteína G (Chae et al., 2020).

Em termos gerais, o MIH interage com os medicamentos de forma direta e indireta (Figura 6). O MIH pode influenciar indiretamente a resposta à medicação pela geração de metabolitos que podem competir com o transporte do hospedeiro, pela reativação de metabolitos inativos (ex. irinotecano é convertido no seu metabolito ativo SN-38 por ação de β -glucuronidasas), por efeitos gerais do MIH nos níveis de enzimas metabolizadoras no fígado e no intestino, pelo impacto nas vias de sinalização do recetor das células do hospedeiro e por alteração da expressão dos genes celulares que têm impacto na metabolização de medicamentos (Javdan et al., 2020; Tuteja & Ferguson, 2019). As interações diretas incluem a transformação bioquímica parcial ou completa de pró-fármacos em fármacos ativos por enzimas derivadas do microbioma (Javdan et al., 2020). O MIH produz enzimas que podem metabolizar medicamentos diretamente por meio de reações bioquímicas (acetilação, β -glucuronidação, desconjugação, di-hidroxilação, hidrólise, redução, etc.) interferindo na farmacocinética dos mesmos. Essas reações podem transformar pró-fármacos em fármacos ativos (ex. sulfassalazina e lovastatina) (Wilson & Nicholson, 2017b), podem converter fármacos ativos em compostos inativos (ex. metabolismo de digoxina por *E. lenta* em dihidrodigoxina inativa) ou podem levar à formação de metabolitos tóxicos (ex. remoção de glucuronídeo do metabolito de irinotecano SN-38G pelo MIH para produzir SN-38 enterotóxico) (Tuteja & Ferguson, 2019). O MIH também pode afetar indiretamente o metabolismo hepático por meio de metabolitos produzidos por microrganismos, como é o caso do acetaminofeno que sofre sulfatação e a glucuronidação na mucosa intestinal e no fígado (Sunwoo et al., 2020).

O MIH geralmente modula a biodisponibilidade ou semi-vida oral dos medicamentos, alterando a capacidade das enzimas de metabolização do medicamento ou a expressão de genes envolvidos no metabolismo do medicamento em tecidos hospedeiros (Tuteja & Ferguson, 2019). Três fatores devem ser tidos em consideração ao examinar o metabolismo dos medicamentos pelo MIH: primeiramente, os microrganismos intestinais exibem várias capacidades de metabolização, em segundo lugar, o indivíduo humano hospeda diversas espécies e número de microbioma intestinal e, em terceiro, o MIH é temporariamente afetado por fatores ambientais, dieta e administração de antibióticos (Li et al., 2016).

Diferenças interindividuais em espécies bacterianas intestinais também contribuem para a variação na resposta ao medicamento (Tuteja & Ferguson, 2019), uma vez que o microbioma também varia significativamente no intestino de diferentes

espécies e indivíduos, a eficácia do medicamento pode variar entre estudos em animais e humanos, e entre indivíduos (Collins & Patterson, 2020).

Com uma maior compreensão do mecanismo do metabolismo do medicamento pelo MIH, podem ser desenvolvidos tratamentos direcionados para melhorar a eficácia do medicamento ou reduzir a toxicidade (Maini Rekdal, Bess, Bisanz, Turnbaugh, & Balskus, 2019).

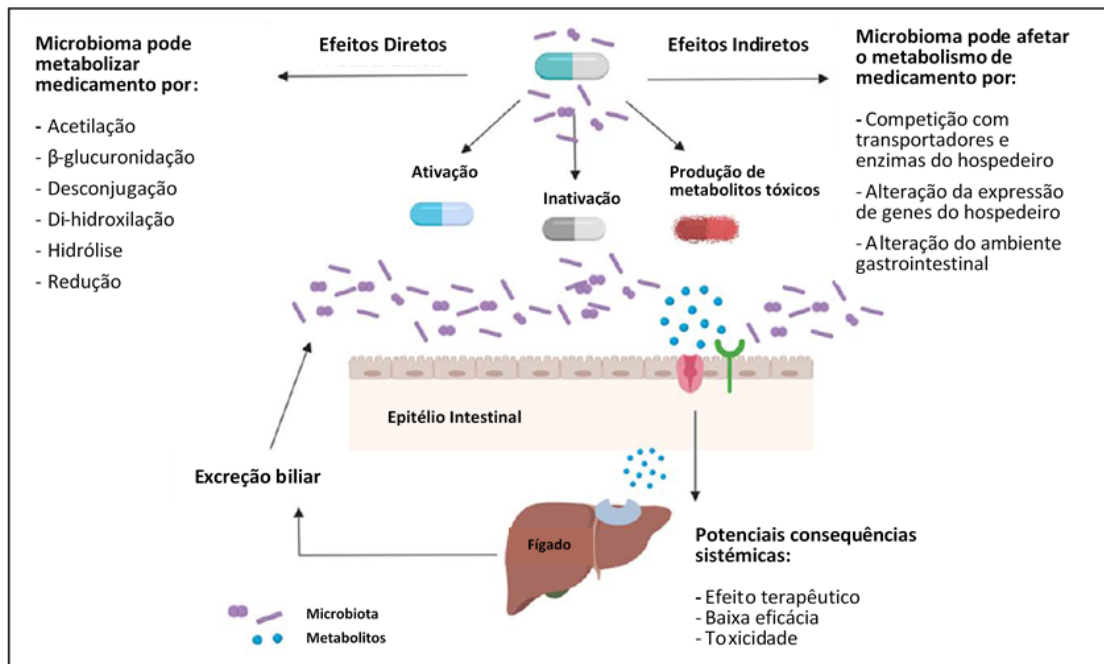


Figura 6. Mecanismos pelos quais o microbioma influencia a ação dos medicamentos. O MIH produz enzimas que podem metabolizar medicamentos diretamente por meio de reações bioquímicas (acetilação, β-glucuronidação, desconjugação, di-hidroxilação, hidrólise, redução, etc.) interferindo na farmacocinética dos mesmos. Essas reações podem transformar pró-fármacos em fármacos, para ativar metabolitos, compostos inativos, ou levar à formação de metabolitos tóxicos. O MIH também pode influenciar indiretamente a resposta à medicação pela geração de metabolitos microbianos que podem competir com transportadores e enzimas do hospedeiro ou sistemas de eliminação, impactar as vias de sinalização do recetor do hospedeiro e alterar a expressão do gene do hospedeiro. (Adaptado de Tuteja & Ferguson, 2019)

4.4. Excreção

A excreção de medicamentos é uma componente chave da disposição dos mesmos, podendo ser impulsionada por hepatócitos ou por meio da glucuronidação.

O fígado e o intestino estão anatomicamente próximos, conectados pelo trato biliar e pela veia porta, os quais permitem uma troca imediata de metabolitos e outros compostos. Múltiplas linhas de evidência apontam para um eixo intestino-fígado no qual tanto o microbioma quanto o fígado possuem influência um sobre o outro por meio da excreção biliar e renovação, sinalização e regulação da expressão genética (Tripathi et al., 2018).

O impacto mais bem caracterizado do MIH na excreção do fármaco é por meio da glucuronidação bacteriana. A glucuronidação contribui para a eliminação do medicamento do organismo por meio da excreção renal ou biliar (Bisanz et al., 2018). A glucuronidação é um processo de reação enzimática catalisado por difosfato de uridina (UDP) -glucuronosiltransferases (UGTs) em humanos e bactérias (Yang et al., 2017). O processo de glucuronidação anexa uma porção glucuronida a um substrato, tornando o produto altamente hidrofílico (Yang et al., 2017), o que promove a sua remoção do organismo por meio dos rins ou biliar. A glucuronidação é considerada um processo de eliminação ou um mecanismo de defesa que ajuda o hospedeiro a remover substâncias indesejadas incluindo substâncias endógenas (ex. bilirrubina) e medicamentos (ex. irinotecano) do corpo (Yang et al., 2017).

5. Ação do Microbioma Intestinal nas Diferentes Classes de Medicamentos

5.1. Antineoplásicos / Imunossupressores

O cancro causa uma grande mudança na fisiologia humana, e sendo o microbioma um componente crucial do organismo humano também sofre alterações (Correia, 2015).

O ipilimumab, um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4, é um importante regulador negativo da ativação de células T, e frequentemente utilizado no tratamento de melanoma (Vétizou, Pitt, Daillère, Lepage, Waldschmitt, et al., 2015). A eficácia deste anticorpo no tratamento de melanoma e cancro do cólon foi reduzida em roedores tratados antecipadamente com antibióticos, o que sugere que o microbioma intestinal é essencial para o efeito anticancerígeno do ipilimumab (Vétizou, Pitt, Daillère, Lepage, Waldschmitt, et al., 2015). De seguida, os roedores foram alimentados por via oral com a espécie *B. fragilis*, combinada com *Burkholderia cepacia* ou *B. thetaiotaomicron*, que induziram uma resposta imune mediada por Th1 e maturação de células dendríticas intratumorais, sendo que esta combinação gerou melhor reatividade antitumoral à terapia anti-CTLA-4. Na fase seguinte, foi transferido material fecal de pacientes com altos níveis de *B. fragilis* para roedores, tendo resultado numa melhor resposta antitumoral à terapia com ipilimumab (Vétizou, Pitt, Daillère, Lepage, Waldschmitt, et al., 2015). Os autores deste estudo concluíram que a eficácia do ipilimumab é influenciada pela composição do microbioma (*B. fragilis*, *Burkholderia cepacia* e *B. thetaiotaomicron*), uma vez que este influencia as respostas imunes Th1 dependentes da interleucina 12 (IL-12), que facilitam o controlo do tumor enquanto preservam a integridade intestinal (Vétizou, Pitt, Daillère, Lepage, Waldschmitt, et al., 2015).

Resultados semelhantes foram obtidos para outro anticorpo anticancerígeno que induz o bloqueio de PD-L1 (Sivan et al., 2015). Algumas células tumorais expressam níveis elevados de PD-L1 (*programmed death ligand 1*), o que lhes permite impedir a imunidade antitumoral uma vez que a ligação de PD-L1 com o seu recetor PD-1 (*programmed death 1*), presente nos linfócitos T inibe a produção de IL-2 e a proliferação dos linfócitos T. O bloqueio de PD-L1 por ação de anticorpos específicos reduz o crescimento de tumores na presença de células imunitárias (linfócitos T e macrófagos) (American Cancer Society, 2020). No estudo referido, uma maior abundância relativa de espécies de *Bifidobacterium* em roedores resultou numa melhor eficácia do anticorpo no

tratamento do cancro da bexiga (Sivan et al., 2015). Outro estudo mostrou resultados benéficos semelhantes após a suplementação com *Akkermansia muciniphila* (Routy et al., 2018).

Deste modo, o microbioma intestinal pode regular os efeitos dos medicamentos anticancerígenos em humanos e roedores (Tabela I) (Magistro, Marcon, Eismann, Volz, & Stief, 2020).

Tabela 1. Impacto das bactérias no tratamento do cancro. (Adaptado de Magistro et al., 2020)

Medicamento	Filo, Família ou Espécie	Interação
Irinotecano	Filos Firmicutes e Bacteroidetes	A atividade da β -glucuronidase bacteriana desencadeou a reativação tóxica dos metabolitos do irinotecano
Gemcitabina	Gammaproteobacteria	A desaminação da gemcitabina pela citidina desaminase das proteobactérias, incluindo a <i>E.coli</i> , inativa a gemcitabina
5-Fluorouracilo	<i>Escherichia coli</i>	A via de recuperação do ribonucleótido da bactéria foi responsável pela conversão do medicamento e aumento da eficácia
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus casei</i>	A administração destas espécies aumentou a apoptose induzida por 5-FU de células tumorais
Ipilimumab	<i>Bacteroides fragilis</i>	A administração desta espécie aumentou os efeitos imunoestimuladores do bloqueio de CTLA-4
Anticorpos Anti-PD-L1	<i>Bifidobacterium</i> spp.	A administração dessas espécies levou a um melhor controle do tumor
	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Collinsella aerofaciens</i> , e <i>Enterococcus faecium</i>	O aumento da abundância dessas espécies foi associado a resultados positivos do tratamento

5.1.1. Irinotecano

O irinotecano é frequentemente utilizado no tratamento do cancro colorretal (Collins & Patterson, 2020). Este medicamento, uma vez absorvido no fígado é metabolizado e convertido em SN-38, o metabolito ativo e inibidor da topoisomerase I, por hidrólise mediada por carboxilesterases. No entanto as carboxilesterases têm baixa afinidade para o irinotecano, resultando numa pequena percentagem de irinotecano convertido em SN-38 ativo (< 3%) (Wallace et al., 2015). De seguida, cerca de 70% de SN-38 é convertido por UDP-glucuronosiltransferases (UGT) no metabolito inativo SN-38 glucuronídeo (SN-38G), que é excretado no TGI para eliminação (Wallace et al., 2015). No intestino o SN38-G, sofre ação de β -glucuronidases bacterianas que o revertem a SN-38 (Figura 7) (Javdan et al., 2020). Ao modificar a estrutura química do irinotecano as β -glucuronidases bacterianas, produzidas por bactérias como *E. coli*, *Bacteroides vulgatus* e *Clostridium ramosum*, podem aumentar a sua toxicidade (J. Zhang, Zhang, & Wang, 2018). O metabolito SN-38 pode matar as células das criptas intestinais, originando diarreia grave e, conseqüentemente, perda de peso (Collins & Patterson, 2020; Javdan et al., 2020). A inibição seletiva de β -glucuronidases bacterianas demonstrou aliviar os efeitos adversos induzidos pelo SN-38 (Enright et al., 2016; J. Zhang et al., 2018). Num estudo em roedores, a inibição de β -glucuronidases bacterianas contribuiu para uma menor ocorrência de efeitos adversos, permitindo a administração de uma dose mais elevada de irinotecano, o que se traduziu em maior regressão do tumor (Bhatt et al., 2020).

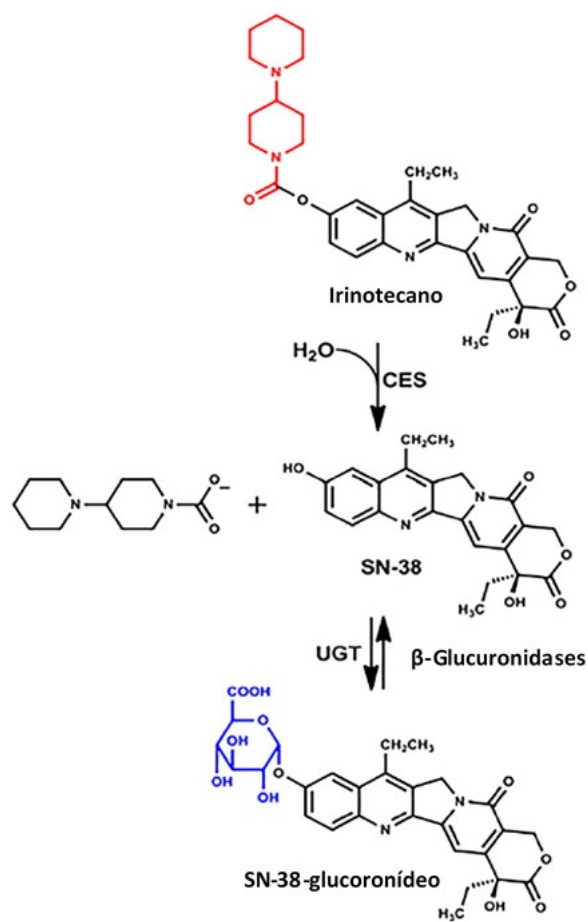


Figura 7. Impacto do intestino na conversão do metabolito SN-38G em SN-38. O irinotecano, uma vez absorvido pelo fígado, é metabolizado em SN-38. Em seguida, é transformado em SN-38G pela ação de UGT, este composto é secretado para o intestino onde é convertido na sua forma tóxica SN-38, através da ação de β-glucuronidases. (Adaptado de Klaassen & Cui, 2015)

5.1.2. 5-Fluorouracilo

O 5-Fluorouracilo (5-FU) é um medicamento antimetabólico utilizado no tratamento do cancro colorretal, tendo sido demonstrado que o MIH contribui de forma importante para a sua eficácia (García-González et al., 2017; Scott et al., 2017).

Como um análogo nucleósido do uracilo, o 5-FU pode entrar nas células através do mecanismo de transporte facilitado, onde é convertido nos seus os metabolitos ativos monofosfato de fluorodeoxiuridina (FdUMP), trifosfato de fluorodeoxiuridina (FdUTP) e trifosfato de fluorouridina (FUTP) (Entezar-Almahdi, Mohammadi-Samani, Tayebi, & Farjadian, 2020). A atividade da timidilato sintetase é inibida pelo FdUMP e isso leva à

inibição da síntese de DNA, sobretudo nas células tumorais que têm maior atividade metabólica do que as células normais (Figura 8) (Entezar-Almahdi et al., 2020).

O fosfato de piridoxal, forma ativa da vitamina B6, derivado de bactérias (ex. *Bacillus subtilis*), foi considerado um regulador indireto, mas essencial, da toxicidade do 5-FU em *C. elegans*, uma vez que a vitamina B6 é um cofator chave envolvido em inúmeras reações catalisadas por enzimas em todos os sistemas vivos, sendo a bactéria *E. coli* capaz de sintetizar o fosfato piridoxal por meio de vias biossintéticas (Scott et al., 2017).

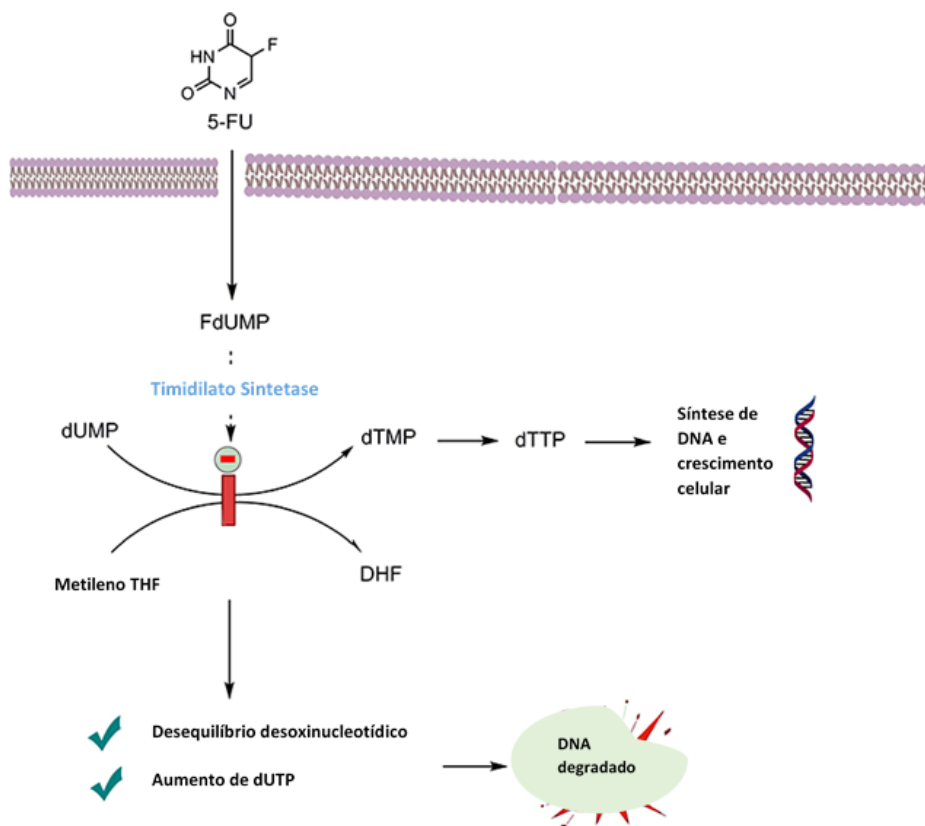


Figura 8. Mecanismo de ação de 5-FU. O 5-FU entra na célula e é convertido em monofosfato de fluorodeoxiuridina (FdUMP), trifosfato de fluorodeoxiuridina (FdUTP) e trifosfato de fluorouridina (FUTP), que são os metabolitos ativos do 5-FU. A síntese de DNA e a operação da timidilato sintetase são interrompidas por esses metabolitos, podendo assim o 5-FU combater as células tumorais. Por outro lado, a maior parte do 5-FU fornecido é catabolizado em dihidrofluorouracilo (DHFU), que é um metabolito inativo, pela dihidropirimidina desidrogenase (DPD). Esta é uma enzima que limita a taxa do catabolismo do 5-FU e é encontrada em grande parte no fígado e nas células tumorais. (Adaptado de Entezar-Almahdi et al., 2020)

FdUMP, monofosfato de fluorodeoxiuridina; dUTP, trifosfato de desoxiuridina; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dTTP, desoxitimidina trifosfato metileno; THF, tetra-hidrofolato de metileno; DHF, di-hidrofolato.

5.1.3. Gemcitabina

A gemcitabina, um análogo do nucleósido citidina, é um medicamento utilizado no tratamento de diversos cânceros, como o câncer pancreático, câncer do pulmão de células não pequenas, câncer da mama e câncer da bexiga (Collins & Patterson, 2020). A gemcitabina inibe a timidilato sintetase, que conduz à inibição da síntese de DNA e, conseqüentemente, morte celular (Gori et al., 2019). A citidina desaminase é a principal enzima bacteriana envolvida na inativação da gemcitabina, sendo produzida por Gammaproteobacteria (ex. *E. coli*) no lúmen intestinal e pode contribuir para a resistência à gemcitabina (Gori et al., 2019).

A pré-incubação de gemcitabina com *E. coli* diminui a sua eficácia, em roedores com câncer colorretal, uma vez que a enzima citidina desaminase da *E. coli* converte a gemcitabina no metabolito inativo difluoro-desoxiuridina (Geller et al., 2017). A adição de ciprofloxacina à gemcitabina aumentou a atividade antitumoral da gemcitabina através da inibição do crescimento bacteriano (Geller et al., 2017).

5.2. Antipsicóticos e Psicotrópicos

5.2.1. Microbioma e o eixo intestino-cérebro

A relação entre o intestino e o cérebro está bem estabelecida, sendo, por vezes, o intestino referido como o nosso segundo cérebro (Magistro et al., 2020). O estudo do MIH revelou que estes dois órgãos estão bastante interligados. O MIH é conhecido por regular o desenvolvimento do cérebro, sendo que, a ocorrência de alterações na sua composição podem estar associadas a transtornos mentais, como ansiedade, esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão (Codagnone et al., 2019).

A sinalização bidirecional entre o microbioma intestinal, o intestino e o cérebro ocorre por meio de vias neuronais envolvendo os sistemas nervoso central (SNC) e entérico, além do sistema circulatório (Mohajeri, Brummer, et al., 2018). Estes sistemas incluem o envolvimento do eixo hipotálamo-pituitária-glândula suprarrenal (HPA), reguladores do sistema imunológico, hormonal, metabolitos bacterianos, como SCFAs e neurotransmissores (Figura 9) (Mohajeri, Brummer, et al., 2018).

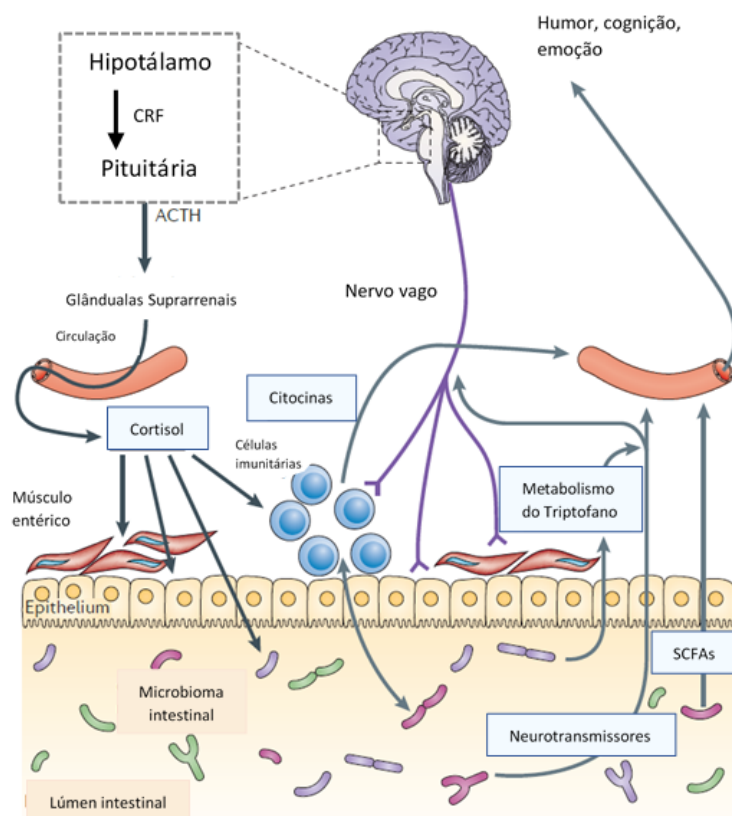


Figura 9. Vias envolvidas na comunicação bidirecional entre o microbioma intestinal e o cérebro. Existem várias vias potenciais diretas e indiretas por meio das quais o microbioma intestinal pode modular o eixo intestino-cérebro. Estas incluem as vias endócrinas (cortisol), imunológicas (citocinas) e neurais (sistema nervoso vago e entérico). O cérebro recruta esses mesmos mecanismos para influenciar a composição do microbioma intestinal, por exemplo, em condições de stress. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal regula a secreção de cortisol, e o cortisol pode afetar as células imunológicas (incluindo a secreção de citocinas) tanto localmente no intestino quanto sistemicamente. O cortisol também pode alterar a permeabilidade intestinal e a função de barreira, além de alterar a composição do microbioma intestinal. Por outro lado, o microbioma intestinal e os agentes probióticos podem alterar os níveis de citocinas circulantes e isso pode ter um efeito marcante na função cerebral. Tanto o nervo vago quanto a modulação dos níveis sistêmicos de triptofano estão fortemente implicados na transmissão da influência do microbioma intestinal para o cérebro. Além disso, os SCFAs são metabolitos bacterianos neuroativos das fibras dietéticas que também podem modular o cérebro e o comportamento. (Adaptado de Mohajeri, Brummer, et al., 2018).

Estudos pré-clínicos demonstraram efeitos do MIH nos reflexos nociceptivos (reflexo fisiológico polissináptico que permite estímulos dolorosos para ativar uma resposta de retirada apropriada), comportamento emocional e social, resposta ao stress e neuroquímica cerebral (Mohajeri, Brummer, et al., 2018). Estudos pré-clínicos sobre a resposta ao stress ilustram o efeito do SNC no MIH comprovando que o controle central do intestino é mediado pelo eixo HPA e pelo sistema nervoso autónomo (Mohajeri, La Fata, Steinert, & Weber, 2018). Em roedores, o stress pós-parto alterou o microbioma

fecal, com mudanças notáveis no comportamento e no estado imunológico (Mohajeri, Brummer, et al., 2018).

Os medicamentos utilizados no tratamento de transtornos psicológicos interagem com o microbioma, embora os mecanismos que regem tais interações ainda não estejam totalmente elucidados (Figura 10). Probióticos, prebióticos e antibióticos que visam a modificação da comunidade microbiana podem afetar o estado psicológico do hospedeiro (Magistro et al., 2020).

A disbiose do MIH foi implicada no desenvolvimento ou exacerbação de transtornos mentais, como o transtorno depressivo major (Macedo et al., 2017). Um estudo demonstrou que indivíduos com depressão major apresentam aumento dos níveis de Bacteroidetes, Enterobacteriaceae e *Alistipes*, e redução de Firmicutes, em comparação com participantes saudáveis (Macedo et al., 2017). As espécies de *Alistipes* influenciam a disponibilidade de triptofano, sabendo que o triptofano é o precursor da serotonina, o aumento da abundância de *Alistipes* pode, portanto, perturbar o equilíbrio do sistema serotoninérgico intestinal (Macedo et al., 2017). A inflamação intestinal, como consequência da disbiose, altera a integridade da parede intestinal, podendo desencadear o aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana que, por sua vez, leva ao aumento dos níveis da endotoxina bacteriana lipopolissacárido (LPS), em doentes com depressão major, sendo que o LPS contribui para alterações neuroinflamatórias induzidas pela depressão (Macedo et al., 2017).

Probióticos contendo *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* mostraram efeitos psicológicos benéficos em humanos saudáveis, com melhorias significativas em diversos testes gerais, incluindo a redução dos sintomas psicológicos, depressão e ansiedade (Mohajeri, Brummer, et al., 2018). Estudos mostraram que a administração do probiótico *L. rhamnosus*, a roedores, reduziu os níveis de corticosterona induzidos pelo stress e o comportamento relacionado à ansiedade (Mohajeri, Brummer, et al., 2018). Num outro estudo, em mulheres saudáveis, a ingestão de um produto de leite fermentado suplementado com probióticos, contendo *Bifidobacterium animalis*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophiles* e dois *Lactobacillus spp.*, produziu mudanças significativas na atividade cerebral avaliada por imagem de ressonância magnética funcional, em resposta a uma tarefa de atenção de rostos emocionais (Mohajeri, Brummer, et al., 2018).

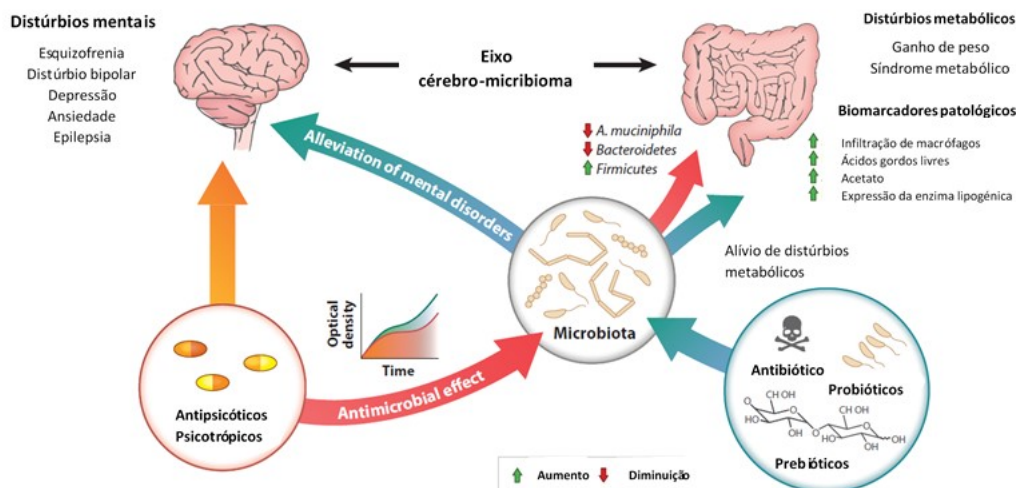


Figura 10. Ilustração do microbioma intestinal como regulador central do eixo cérebro-intestino e potenciais interações medicamentosas. Antipsicóticos e psicotrópicos têm efeito direto na composição do MIH, provocando disbiose e causando distúrbios metabólicos ao hospedeiro. Além disso, probióticos, prebióticos e antibióticos que visam a modificação da comunidade do MIH podem afetar o estado psicológico do hospedeiro. (Adaptado de Magistro et al., 2020).

5.2.2. Levodopa

A Levodopa (L-dopa), um precursor metabólico da dopamina, é utilizado no tratamento da doença de Parkinson. Após a administração oral, a L-dopa necessita de ser absorvida pelo intestino delgado para que possa atravessar a BHE e entrar no cérebro, onde a L-dopa é convertida em dopamina. Sendo a biodisponibilidade da L-dopa para o cérebro um fator chave para a eficácia do medicamento, esta é coadministrada com inibidores da dopa descarboxilase (ex. carbidopa) que diminuem o metabolismo periférico da L-dopa em dopamina ficando, desta forma, uma maior quantidade de L-dopa disponível no cérebro (Weersma et al., 2020).

Algumas bactérias intestinais produzem a enzima tirosina descarboxilase, que pode converter a L-dopa em dopamina à medida que o medicamento atravessa o intestino delgado, antes de chegar ao cérebro (Williams, 2019) (Figura 11). Uma vez que não existe proteína transportadora para a dopamina, esta não pode atravessar a BHE, e assim a L-dopa que é convertida em dopamina prematuramente no intestino não pode atingir o cérebro (Williams, 2019). Testando as fezes de pacientes com Parkinson, descobriu-se que a abundância do gene bacteriano para tirosina descarboxilase se correlacionava com

a necessidade de uma dose mais elevada de L-dopa para controlar os seus sintomas (Williams, 2019).

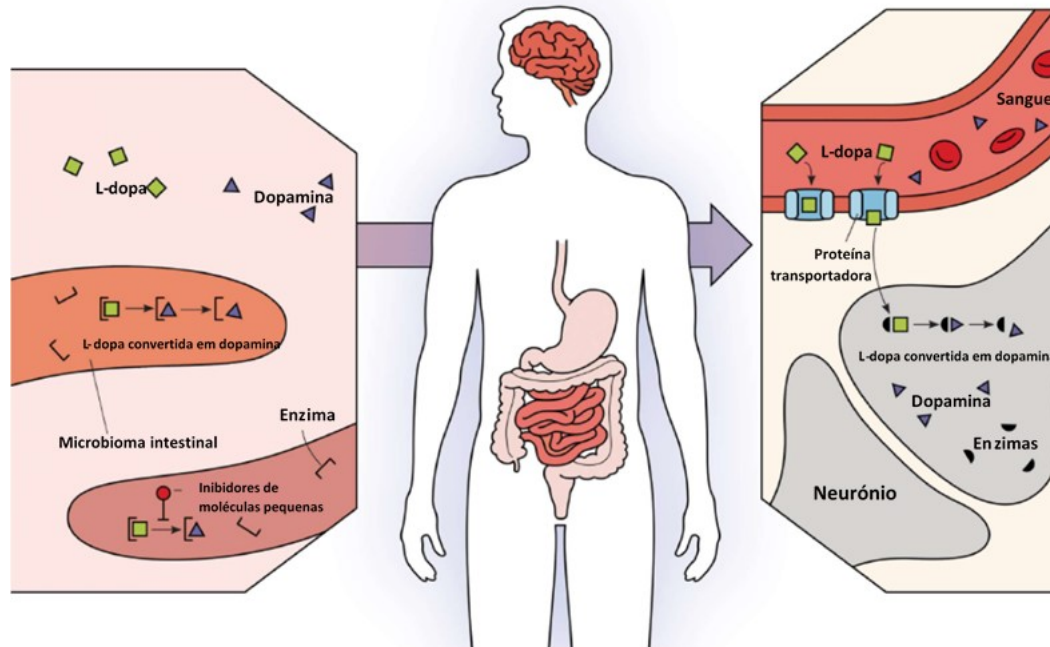


Figura 11. Impacto do microbioma intestinal no metabolismo da Levodopa. À medida que a L-dopa atravessa o intestino delgado, pode ser convertida em dopamina por ação da enzima bacteriana tirosina descarboxilase. A L-dopa que é convertida em dopamina prematuramente no intestino não consegue atingir o cérebro, devido ao facto de não existir proteína transportadora para a dopamina. Depois de atravessar a barreira hematoencefálica, a L-dopa é convertida em dopamina pelas próprias enzimas dos neurónios, de modo a tratar os sintomas de Parkinson. (Adaptado de Williams, 2019)

A conversão da L-dopa em dopamina por intermédio da tirosina descarboxilase parece envolver, predominantemente, *Enterococcus faecalis* (Maini Rekdal et al., 2019). Consistente com isto, um estudo em roedores, demonstrou que a inativação da tirosina descarboxilase em *E. faecalis* bloqueia a conversão da L-dopa em dopamina, melhorando assim a eficácia do medicamento. A tirosina descarboxilase também está presente em espécies de *Lactobacillus*, embora as espécies de *Enterococcus* e *Lactobacillus* mostrem diferenças consideráveis no metabolismo de L-dopa (van Kessel et al., 2019). A conversão da L-dopa em dopamina no intestino pode também causar reações adversas, uma vez que *Eggerthella lenta* e outras espécies bacterianas contêm a enzima CYP2D6 que pode converter a dopamina derivada de bactérias em m-tiramina (Figura 12) podendo,

consequentemente, desencadear crises hipertensivas (Maini Rekdal et al., 2019; Weersma et al., 2020)

A produção excessiva de tiramina resultante da disbiose do microbioma pode ser responsável por causar hipertensão (Aydin, Ugur, & Aydin, 2018; Fujisaka et al., 2018). Este fenômeno pode dever-se à transformação do aminoácido tirosina em tiramina através da descarboxilase de L-aminoácido aromático produzida por bactérias intestinais (Fujisaka et al., 2018), como *Lactobacillus bulgaricus* (histamina, tiramina e triptamina), *Enterococcus faecalis* (tiramina), e *Lactobacillus plantarum*, uma vez que são produtores de histamina e tiramina (Aydin et al., 2018). Nos casos em que um número excessivo de bactérias capazes de produzir L-aminoácido aromático descarboxilase são produzidas no intestino, ocorre a acumulação de tiramina no organismo, causando a liberação de norepinefrina da medula suprarrenal (Aydin et al., 2018). A liberação excessiva de epinefrina da medula suprarrenal pode causar vasoconstrição periférica, aumento do débito cardíaco e crise de cefaleia hipertensiva, acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio (Aydin et al., 2018).

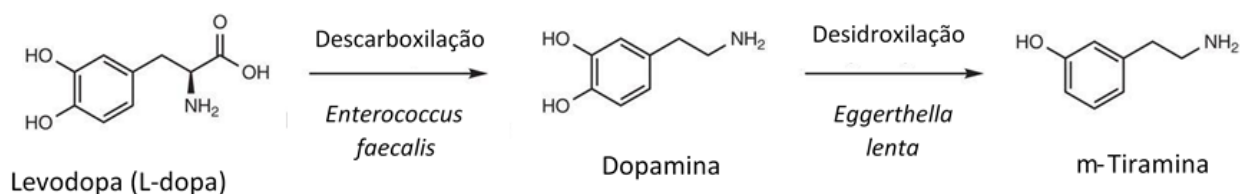


Figura 12. Descarboxilação inicial de L-dopa em dopamina, seguida por uma reação de desidroxilação que converte este neurotransmissor em m-tiramina. A L-dopa sofre descarboxilação por ação da enzima tirosina descarboxilase, produzida por *Enterococcus faecalis*, e é convertida em dopamina. De seguida, *Eggerthella lenta*, que contém a enzima CYP2D6, pode converter a dopamina derivada de bactérias em m-tiramina. (Adaptado de Rekdal, Bess, Bisanz, Turnbaugh, & Balskus, 2019)

5.3. Antidiabéticos

5.3.1. Metformina

A metformina é um antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas e é utilizada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A sua ação é inibir a gliconeogénese hepática e diversos estudos sugerem que o seu efeito é mediado pelo MIH (Lulu Sun et al., 2018; Weersma et al., 2020).

Diversos estudos metagenómicos mostraram que indivíduos diabéticos possuem alterações na composição do microbioma intestinal, em comparação com indivíduos não diabéticos (Forslund et al., 2015; Magistro et al., 2020). O microbioma intestinal de indivíduos diabéticos é caracterizado por uma diminuição na taxa de produtores de butirato, incluindo *Roseburia spp.*, *Subdoligranulum spp.* e *Clostridium* (Magistro et al., 2020). Por outro lado, nos diabéticos tratados com metformina verificou-se um aumento na abundância de *Escherichia spp.*, *Lactobacillus* e *Akkermansia muciniphila*, e uma diminuição de *Intestinibacter* e *Bacteroides fragilis* (Chae et al., 2020). Também se observou que a metformina aumenta a abundância relativa de *A. muciniphila* em humanos, e a administração de probióticos dessa espécie aumentou a tolerância à glucose e melhorou a ação da insulina (de la Cuesta-Zuluaga et al., 2017; Magistro et al., 2020; Wu et al., 2017).

Foi descoberto que indivíduos que tomam metformina exibem níveis plasmáticos aumentados da hormona incretina péptido 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), e alguns estudos também relataram um aumento concomitante no péptido YY (PYY), que está envolvido no controle do apetite (Bahne et al., 2016). Uma possível ligação entre o efeito da metformina na secreção da hormona intestinal (GLP-1 e PYY), e o microbioma foi destacada pela primeira vez quando uma correlação foi observada entre os níveis de PYY e mudanças na abundância de Bacteroidetes e Firmicutes spp. em amostras de indivíduos com DM2 em monoterapia com metformina (Magistro et al., 2020).

Além disso, há evidências de que os SCFAs produzidos pelas bactérias intestinais durante a fermentação dos carboidratos e fibras não digeríveis podem desencadear a secreção de GLP-1 e PYY de células enteroendócrinas, seja por meio de interações com recetores acoplados à proteína G, por meio de sua atividade inibitória de histona desacetilase ou simplesmente atuando como fonte de energia (Christiansen et al., 2018; Larrauffie et al., 2018; Magistro et al., 2020). Consequentemente, a metformina ao

promover o crescimento de espécies produtoras de SCFAs (bactérias anaeróbicas) pode estimular indiretamente a liberação destas hormonas (Magistro et al., 2020).

Os ácidos biliares são necessários para solubilizar lípidos para a absorção intestinal e podem modificar o metabolismo ligando-se a proteínas recetoras da membrana, como a proteína G acoplada ao recetor 5 (TGR5) e ao recetor farnesóide X (FXR) (Magistro et al., 2020). Os ácidos biliares promovem a secreção de GLP-1 para potencializar a secreção de insulina nas células pancreáticas, levando à diminuição do nível de glicose no sangue em linhas de células enteroendócrinas (H. Kim & Fang, 2018). Além disso, o recetor nuclear de ácido biliar, FXR apresenta interferência cruzada com TGR5 para excretar GLP-1 (Pathak et al., 2017, 2018). Os sinais de ingestão de alimentos estimulam a secreção de ácido biliar da vesícula biliar para o intestino delgado, o que ativa o TGR5 nas células enteroendócrinas intestinais para secretar hormonas na corrente sanguínea (H. Kim & Fang, 2018).

Num estudo realizado em roedores, os ácidos biliares mostraram ativar o TGR5, que dispara a via de sinalização do cAMP para estimular a secreção de GLP-1 nas células L intestinais. O agonista sintético de TGR5, INT-777 demonstrou potencializar a secreção de GLP-1 nas células L intestinais, resultando na ativação do recetor de GLP-1 seguida por um aumento da secreção de insulina nas células β pancreáticas. Esses estudos propõem claramente que a ativação de TGR5 mediada por ácido biliar é crítica para manter a homeostase da glicose em resposta à ingestão de alimentos por meio do controle da secreção de incretina (Figura 13) (H. Kim & Fang, 2018).

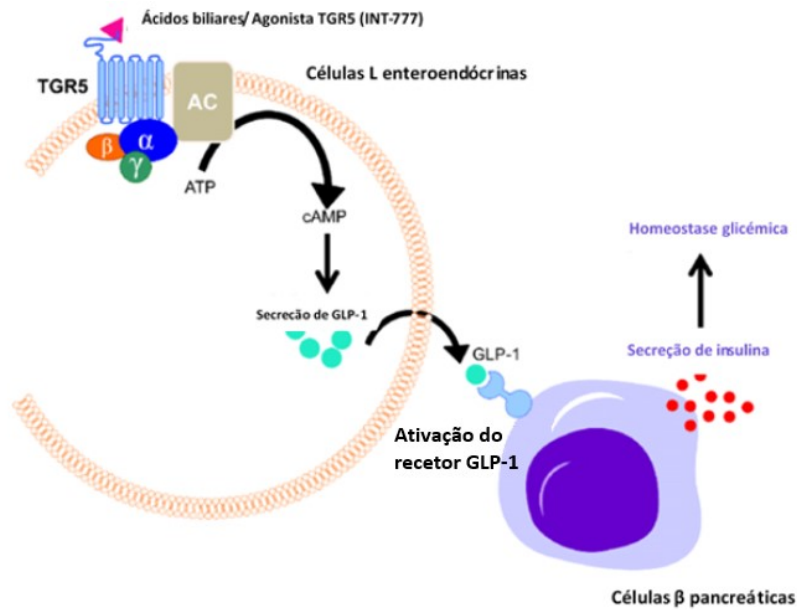


Figura 13. Ação dos ácidos biliares na ativação do TGR5 para aumentar a secreção de GLP-1 nas células enteroendócrinas. Os ácidos biliares ativam a proteína G acoplada ao receptor 5 (TGR5), que inicia a via de sinalização do cAMP para estimular a secreção de GLP-1 nas células intestinais. O agonista sintético de TGR5, INT-777 potencia a secreção de GLP-1 nas células intestinais, resultando na ativação do receptor de GLP-1 seguida por um aumento da secreção de insulina nas células β pancreáticas. Assim, a ativação de TGR5 mediada por ácido biliar é necessária para manter a homeostase da glicose. (Adaptado de H. Kim & Fang, 2018)

Vários estudos demonstraram que o tratamento com metformina induz alterações no metabolismo de ácidos biliares (Magistro et al., 2020; Lulu Sun et al., 2018; Wu et al., 2017). Num estudo, observou-se que indivíduos tratados com metformina apresentavam níveis aumentados de ácido cólico, correlacionando-se significativamente com mudanças estruturais no microbioma (*Bacteroidetes* e *Firmicutes*) (Magistro et al., 2020). Essas mudanças podem aumentar indiretamente os níveis de GLP-1 por meio do aumento da atividade de TGR5. Outras pesquisas estabeleceram um mecanismo pelo qual a metformina diminui a abundância de *Bacteroides fragilis*, resultando em níveis aumentados de ácido glicoursodeoxicólico, um ácido biliar que melhora a resistência à insulina por meio da inibição da sinalização FXR intestinal (Lulu Sun et al., 2018).

Sabe-se que um terço dos pacientes que toma metformina relata efeitos adversos gastrointestinais como diarreia e distensão abdominal, podendo estar associado ao aumento da abundância de microrganismos patogênicos, como *Shigella spp* (Chae et al., 2020).

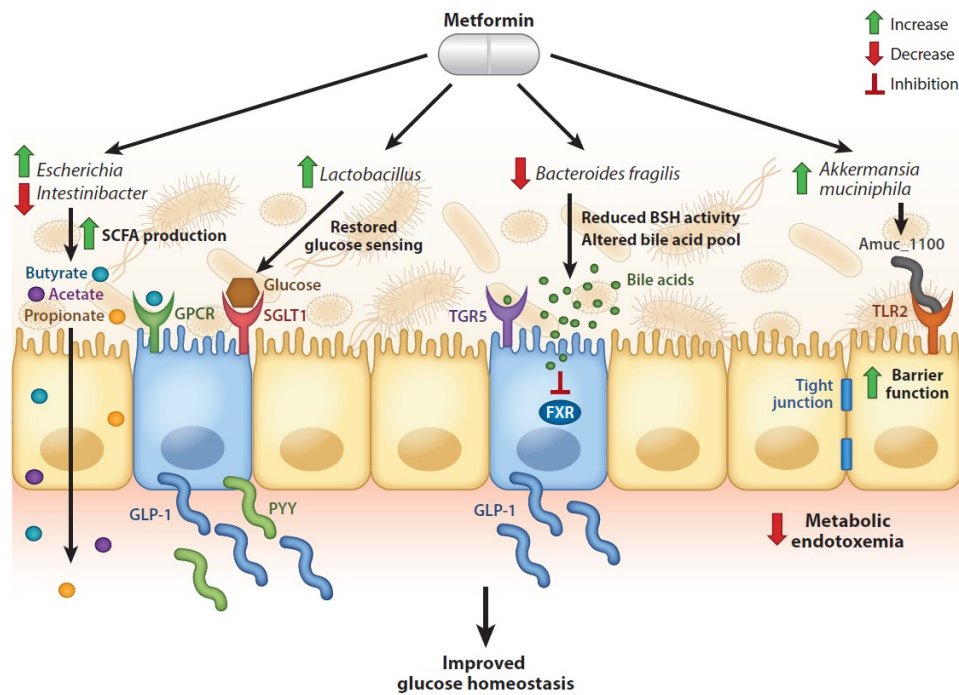


Figura 14. Ação da metformina na composição do microbioma intestinal. A metformina altera a composição do MIH para regular a homeostase da glicose. Os mecanismos propostos incluem o aumento da produção de SCFAs benéficos e aumento da secreção das hormonas intestinais GLP-1 e PYY, potencialmente via ativação do recetor acoplado à proteína G. A secreção de GLP-1 também pode ser aumentada pela deteção de glicose restaurada via expressão aumentada de SGLT1 ou pela modulação da atividade do recetor de ácido biliar TGR5 / FXR, resultante de alterações no metabolismo biliar. (Adaptado de Magistro et al., 2020).

5.4. Fármacos cardiovasculares

5.4.1. Dislipidémicos

As estatinas, comumente prescritas no tratamento da dislipidémia, uma vez que a sua ação na inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol, permite reduzir os níveis de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) (Enright et al., 2016). As estatinas mais comumente utilizadas são a sinvastatina, rosuvastatina e lovastatina, as quais apresentam evidências de modulação pelo MIH (Tuteja & Ferguson, 2019). Apesar da reconhecida eficácia desta classe de medicamentos, existe variabilidade interindividual na resposta ao tratamento (Enright et al., 2016).

A farmacocinética das estatinas pode ser influenciada por ácidos biliares derivados do intestino. Esta interação poderá modificar a resposta do hospedeiro ao medicamento, uma vez que os ácidos biliares competem com os mecanismos de transporte das estatinas através do lúmen intestinal, ou por influência da absorção no fígado (Tuteja & Ferguson, 2019). No entanto, as estatinas também podem alterar diretamente a abundância de espécies bacterianas específicas, alterando a abundância de bactérias que codificam a enzima hidrolase do ácidos biliares (BSH), envolvida no metabolismo dos mesmos (Tuteja & Ferguson, 2019).

5.4.1.1. Sinvastatina

A sinvastatina pode ser metabolizada pelo MIH diversos metabolitos, incluindo o ácido 3-hidroxiбутanóico e o ácido ciclohexanocarboxílico, o que sugere que a biodisponibilidade da sinvastatina pode ser modificada pelo MIH (Li et al., 2016). Foi também estabelecida a ligação entre os níveis basais mais elevados de coprostanol, um metabolito bacteriano reduzido do colesterol endógeno e a resposta à sinvastatina (Enright et al., 2016). A administração de estirpes bacterianas de *Lactobacillus*, *Eubacterium* e *Bifidobacterium* são capazes de converter o colesterol em coprostanol foi proposta como uma abordagem probiótica para redução dos níveis de colesterol (Figura 15) (Enright et al., 2016).

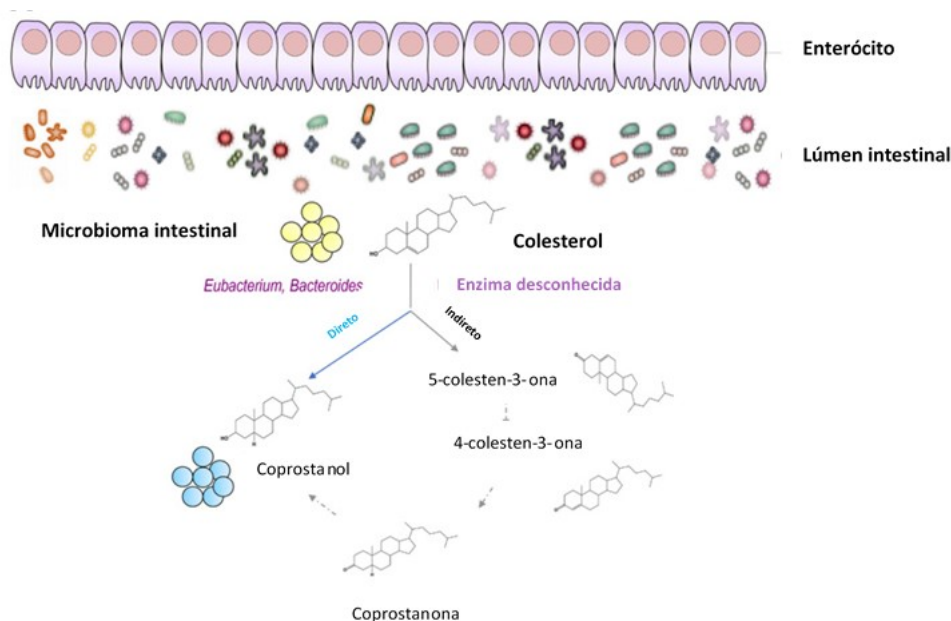


Figura 15. Conversão bacteriana de colesterol em coprostanol. Duas vias principais são propostas para a conversão de colesterol em coprostanol: A primeira via envolve a redução direta da ligação dupla 5,6. A segunda via inicia-se com a oxidação do grupo 3 β -hidroxi e isomerização da ligação dupla para produzir 4-colesten-3-ona, que sofre duas reduções para formar coprostanona e de seguida coprostanol. As principais bactérias que regulam esta reação são Eubacterium e Bacteroides. No entanto, as enzimas bacterianas ainda são desconhecidas. (Adaptado de Kriaa et al., 2019)

Um estudo realizado com 100 participantes, permitiu verificar que as concentrações basais de três ácidos biliares derivados de bactérias, ácido litocólico, ácido taurolitocólico e ácido glicolítico, interferiram na ação da sinvastatina, impedindo a redução de LDL-C (Tuteja & Ferguson, 2019). Os ácidos biliares e a sinvastatina são metabolizados pela enzima P450 CYP3A4 (Tuteja & Ferguson, 2019). A sinvastatina é transportada pelo gene 1 de resistência a múltiplos medicamentos (MDR1, ABCB1) P-glicoproteína, pela proteína 2 associada a resistência a múltiplos medicamentos (MRP2, ABCC2) e pelo polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1. No entanto estes transportadores também são responsáveis pelo transporte de ácidos biliares no TGI e no fígado, ou seja, as interações entre a sinvastatina e ácidos biliares competindo pelo transporte da membrana podem ser responsáveis por influenciar a farmacocinética da sinvastatina (Tuteja & Ferguson, 2019).

5.4.1.2. Rosuvastatina

A realização de um ensaio clínico com 127 participantes demonstrou que o tratamento com *Lactobacillus reuteri*, uma bactéria com atividade elevada na hidrólise dos ácidos biliares, reduziu significativamente os níveis de LDL (Tuteja & Ferguson, 2019). A atividade da hidrólise dos ácidos biliares foi caracterizada em Firmicutes, uma espécie associada ao LDL-C em resposta à rosuvastatina (Liu et al., 2018).

O tratamento de roedores com rosuvastatina modificou a composição das espécies bacterianas e reduziu a expressão hepática do CYP27a1, que codifica uma enzima que regula a conversão de 7 α -hidroxicolesterol em ácido quenodeoxicólico, um ácido biliar (Tuteja & Ferguson, 2019). A rosuvastatina, ao desencadear mudanças na expressão genética, alterou as concentrações de ácidos biliares que contribuem para a composição do MIH (Tuteja & Ferguson, 2019).

5.4.1.3. Lovastatina

A lovastatina é um pró-fármaco de lactona que é prontamente hidrolisado no seu metabolito ativo. O envolvimento do MIH no metabolismo da lovastatina foi demonstrado em experiências com humanos, através da realização de incubação de lovastatina com amostras fecais, onde se observou a produção de quatro metabolitos por hidrólise, M1 (metabolito desmetilbutiril), M4 (metabolito hidroxilado), M8 (o metabolito hidroxiácido ativo) e M9 (M8 hidroxilado) (Jourova et al., 2016; J. Zhang et al., 2018).

A incubação da lovastatina com amostras fecais, demonstrou que enzimas microbianas intestinais podem estar envolvidas no seu metabolismo, contribuindo para a formação do seu metabolito ativo hidroxiácido (M8) (Flowers, Bhat, & Lee, 2020). Um estudo investigou o efeito dos antibióticos na farmacocinética da lovastatina, tendo determinado as concentrações plasmáticas de M8 (Flowers et al., 2020). A administração de antibióticos demonstrou reduzir a concentração máxima e a exposição sistêmica do metabolito ativo da lovastatina (M8) (Flowers et al., 2020), e assim, diminuir a biodisponibilidade do mesmo, principalmente devido à inibição das bactérias intestinais mediadas por antibióticos (Jourova et al., 2016).

5.4.2. Bloqueadores dos Canais de Cálcio

5.4.2.1. Amlodipina

A amlodipina é um bloqueador dos canais de cálcio, comumente utilizada no tratamento de hipertensão, esta é consideravelmente bem absorvido no TGI (Yoo, Kim, Yoo, & Kim, 2016).

A amlodipina, quando administrada por via oral é extensamente metabolizada em derivados de piridina por meio da desidrogenação da porção di-hidropiridina. Esta quando incubada *ex vivo* com suspensões fecais humanas e de roedores durante um período de 72 horas, é metabolizada no seu metabolito principal (pirimidina) (Yoo et al., 2016). Foi demonstrado que o aumento da amlodipina no plasma, de roedores, tratados com antibiótico pode ser resultado da inibição dos microrganismos e da atividade metabólica no TGI (J. Zhang et al., 2018). No estudo, a administração de ampicilina e amlodipina foi realizada separadamente com um intervalo de 3 dias, de modo a evitar uma interação medicamentosa direta com os 2 medicamentos. A redução dos metabolitos de amlodipina após o tratamento com antibióticos demonstrou que o metabolismo da amlodipina pode estar relacionado com o microbioma intestinal (Yoo et al., 2016).

Num estudo, a farmacocinética plasmática comparativa da amlodipina entre roedores controle e tratados com ampicilina mostrou que a administração oral de antibióticos elevou os níveis plasmáticos de amlodipina. Portanto, a alteração farmacocinética após o tratamento com antibióticos (ou seja, o aumento na exposição sistêmica da amlodipina) pode ser considerada resultado da supressão das atividades microbianas intestinais, incluindo as suas atividades metabólicas (Yoo et al., 2016). Assim, o nível plasmático elevado de amlodipina em roedores tratados com antibióticos pode ser devido à redução da biotransformação microbiana da amlodipina no TGI. O mecanismo sugerido foi evidenciado pela diminuição da taxa de formação do metabolito da amlodipina em amostras fecais de ratos tratados com antibiótico (Yoo et al., 2016).

5.4.3. Anticoagulantes Orais

5.4.3.1. Varfarina

A varfarina é um anticoagulante utilizado no tratamento de distúrbios tromboembólicos e está sujeito a numerosas interações medicamentosas e alimentares. A varfarina produz o seu efeito inibindo a ativação da vitamina K, uma vez que esta atua como coenzima na síntese de proteínas responsáveis pelo processo de coagulação, nomeadamente os fatores de coagulação II, VII, IX e X (Tuteja & Ferguson, 2019).

A vitamina K ocorre naturalmente em duas formas biologicamente ativas, a vitamina K1 (filoquinona), abundante em vegetais de folhas verdes, como espinafre e alface, e a vitamina K2 (menaquinona) que é predominantemente de origem microbiana e está presente principalmente em alimentos fermentados, como queijo, mas o MIH também é capaz de sintetizar a vitamina K2 (Gordeladze, 2017). A menaquinona encontra-se na membrana citoplasmática de bactérias, tendo sido descrita a sua síntese em *Escherichia coli*, *Mycobacterium phlei* e *Bacillus subtilis* (Gordeladze, 2017).

A administração concomitante de varfarina e antibióticos aumenta a ocorrência de eventos hemorrágicos (Tuteja & Ferguson, 2019). Os antibióticos podem elevar o risco de hemorragia interferindo no metabolismo da varfarina através da inibição ou indução de enzimas CYP (Tuteja & Ferguson, 2019). Alternativamente, os antibióticos podem interromper a ação de certas bactérias, resultando na eliminação da vitamina K, e assim produzir bactérias, como *Bacteroides*, levando à alteração no estado de coagulação (Tuteja & Ferguson, 2019).

5.4.4. Digitálicos

5.4.4.1. Digoxina

A digoxina é um glicósido cardíaco usado no tratamento de insuficiência cardíaca, sendo o seu mecanismo de ação primário a inibição de Na⁺ / K⁺ ATPase (Collins & Patterson, 2020). No organismo humano, a digoxina pode ser convertida em metabolitos

inativos, como dihidrodigoxina e dihidrodigoxigenina, tendo sido demonstrado que as bactérias intestinais são a principal causa deste fenómeno (Jourova et al., 2016).

Investigadores descobriram que *Eggerthella lenta*, uma bactéria anaeróbia do cólon, converte a digoxina no seu metabolito inativo (dihidrodigoxina), reduzindo a quantidade ativa de medicamento absorvido pela circulação sistémica (Tuteja & Ferguson, 2019). No entanto este processo não se deve à abundância da bactéria mas sim à existência de estirpes de *E. lenta* que possuem o operão glicósido redutase cardíaco (cgr), que é responsável pela inativação da digoxina por redução (Figura 16) (Enright et al., 2016; Tuteja & Ferguson, 2019).

A digoxina é um substrato de alta afinidade para a glicoproteína-P (gp-P) do transportador de efluxo de múltiplos medicamentos, sendo que os medicamentos que inibem a gp-P podem aumentar o risco de toxicidade da digoxina, reduzindo o transporte de digoxina dependente de energia dos enterócitos para o lúmen intestinal (efetivamente aumentando a biodisponibilidade) e limitando o transporte para o lúmen do nefrónio (reduzindo efetivamente a excreção renal da digoxina) (MacLeod-Glover, Mink, Yarema, & Chuang, 2016).

Verificou-se que a coadministração de digoxina com antibióticos (eritromicina claritromicina e azitromicina) contribui para o aumento dos níveis séricos de digoxina, uma vez que inibe a gp-P e impede a transformação da digoxina no seu metabolito inativo, desencadeando o risco de toxicidade (MacLeod-Glover et al., 2016). Deste modo, a coadministração de digoxina com macrólidos deve ser evitada.

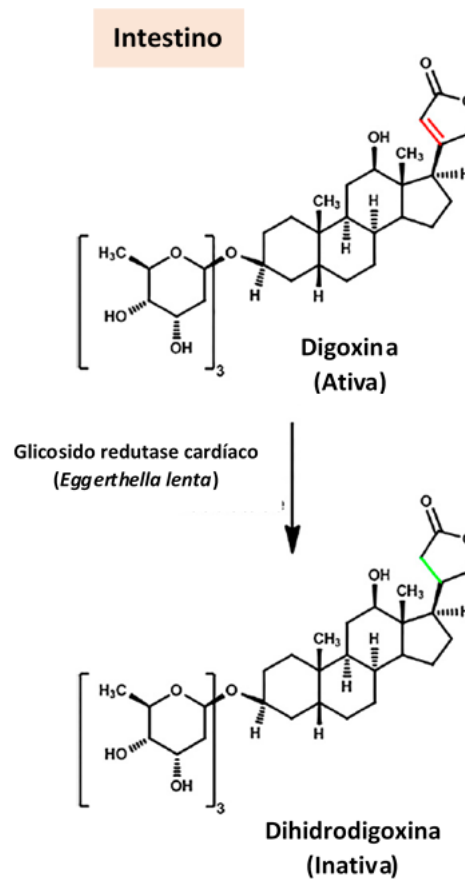


Figura 16. Inativação da digoxina por expressão do operão *cgr* presente em *Eggerthella lenta*. No intestino, a digoxina é convertida no seu metabolito inativo dihidrodigoxina, por ação do operão glicosido redutase cardíaco (*cgr*), que é responsável pela inativação da digoxina por redução. O *cgr* está presente em bactérias intestinais, como *Eggerthella lenta*. (Adaptado de Klaassen & Cui, 2015)

5.5. Analgésicos

5.5.1. Acetaminofeno

O acetaminofeno é um analgésico e antipirético, frequentemente utilizado no tratamento da dor e febre.

O acetaminofeno sofre sulfatação e glucuronidação que ocorrem na mucosa intestinal e no fígado, e ambas as vias são limitadas, aparentemente devido à depleção dos co-substratos (Klaassen & Cui, 2015). Uma pequena porção do acetaminofeno (menos de 10%) é ativada pelas enzimas do citocromo P-450 (CYP2E1, 1A2 e 3A4) em

eletrófilo reativo N-acetil-p-benzoquinoneimina, que é eliminado por conjugação com glutathione. No entanto, quando os níveis de glutathione estão reduzidos, os metabólitos reativos ligam-se às macromoléculas nos hepatócitos, resultando em necrose hepática (Klaassen & Cui, 2015).

Na tentativa de encontrar biomarcadores que possam ser usados em cuidados de saúde personalizados, os produtos químicos na urina de pessoas foram quantificados antes e depois de uma dose de acetaminofeno (Klaassen & Cui, 2015). Os principais metabólitos do acetaminofeno detetados na urina foram os conjugados de sulfato e glicuronídeo. Observou-se que as pessoas que excretam menos o sulfato do acetaminofeno na urina, possuíam mais sulfato de cresol na urina antes da administração do acetaminofeno (Klaassen & Cui, 2015). O sulfato de cresol na urina origina-se da tirosina, um dos aminoácidos das proteínas dietéticas. A tirosina é metabolizada pelo MIH em cresol (p-hidroxitolueno) (Figura 17), que é sulfatado pelo intestino e fígado antes da excreção na urina (Klaassen & Cui, 2015). Deste modo, o cresol e o acetaminofeno competem pela sulfatação pelos enterócitos e, portanto, quanto mais cresol for formado pelo microbioma, menos o acetaminofeno é sulfatado e excretado (Klaassen & Cui, 2015).

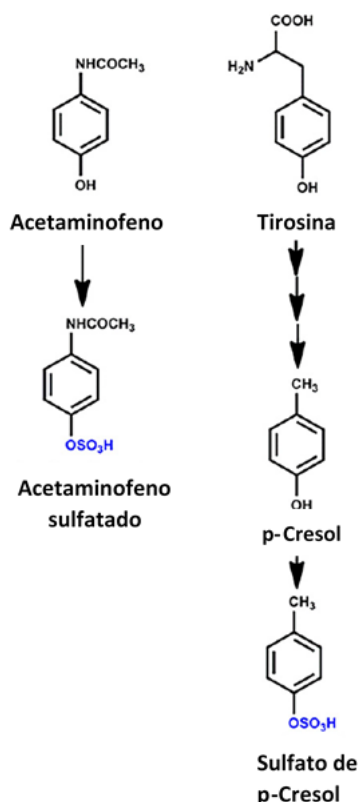


Figura 17. Sulfatação de acetaminofeno e cresol. O acetaminofeno sofre sulfatação e glucuronidação que ocorrem na mucosa intestinal e no fígado. Os principais metabólitos do acetaminofeno presentes na urina são os conjugados de sulfato e glicuronídeo, sendo que a excreção diminuída de sulfato do acetaminofeno na urina, demonstra níveis elevados de sulfato de cresol. O sulfato de cresol na urina origina-se da tirosina, um dos aminoácidos das proteínas dietéticas. A tirosina é metabolizada pelo MIH em cresol, que é sulfatado pelo intestino e fígado antes da excreção na urina. Deste modo, o cresol e o acetaminofeno competem pela sulfatação pelos enterócitos e, portanto, quanto mais cresol for formado pelo microbioma, menos o acetaminofeno é sulfatado e excretado. (Adaptado de Klaassen & Cui, 2015)

Um estudo investigou como a manipulação do MIH por meio do tratamento com antibióticos pode alterar a biodisposição do analgésico acetaminofeno. Os resultados mostram que a exposição à amoxicilina ou a ampicilina com neomicina, durante 10 dias, antes de uma exposição oral ao acetaminofeno causou uma diminuição na concentração plasmática do mesmo, levando à diminuição na exposição de todo o organismo e na biodisponibilidade do medicamento resultando na possibilidade de eficácia reduzida (Malfatti et al., 2020). A maioria dos estudos mostrou, no entanto, que a absorção do acetaminofeno na circulação sistêmica ocorre principalmente por meio da difusão passiva e que a maior quantidade de absorção ocorre na porção proximal do intestino delgado, sendo muito pouco absorvido pelo estômago. Assim, o passo limitante na taxa de absorção do acetaminofeno é o esvaziamento gástrico (Malfatti et al., 2020). Os níveis

mais elevados (embora não estatisticamente significativos) de acetaminofeno no estômago de animais tratados com amoxicilina e ampicilina/neomicina demonstrou que o tratamento com antibióticos pode retardar o tempo de esvaziamento gástrico (Malfatti et al., 2020). Outro fator a ser considerado é a hidrólise dos metabolitos conjugados por enzimas microbianas que afetam os níveis de metabolitos urinários. Um dos principais efeitos dessas enzimas é a hidrólise de metabolitos conjugados excretados por via biliar (como os conjugados de glicina, glicuronídeo e sulfato) e o restabelecimento da aglicona que possibilita a reabsorção do medicamento através da recirculação enterohepática (Wilson & Nicholson, 2017a). Foi estabelecido que β -glucuronidases podem desconjugar o acetaminofeno-glicuronídeo permitindo a reabsorção do fármaco original, podendo ser posteriormente metabolizado e reconjugado como o sulfato e / ou conjugado de glicuronídeo. As β -glucuronidases são amplamente distribuídas em muitas espécies de bactérias intestinais, incluindo membros dos filos Proteobacteria, Firmicute e Actinobacteria proporcionando uma desconjugação eficiente de acetaminofeno-glicuronídeo, em animais com uma população normal de bactérias intestinais (Malfatti et al., 2020). Portanto, a diminuição no metabolito de sulfato de acetaminofeno na urina de animais tratados com amoxicilina e ampicilina/neomicina pode ser devido a uma falta de atividade de glucuronidase bacteriana devido à diminuição das populações bacterianas, bem como o aumento da excreção biliar. Portanto, a quantidade de reabsorção do acetaminofeno parental seria limitada, diminuindo conseqüentemente o potencial de conjugação de sulfato adicional, conforme evidenciado pela diminuição do metabolito sulfato-acetaminofeno urinário nos animais tratados com antibiótico (Malfatti et al., 2020).

6. Medicamentos que Influenciam a Composição do Microbioma Intestinal

O uso de medicamentos pode influenciar a composição microbiana intestinal de diversas maneiras, existindo dois modos de ação fundamentais (Weersma et al., 2020). O primeiro modo de ação deve-se ao facto de os medicamentos poderem promover translocação do microbioma de outros locais do corpo para o intestino. Por exemplo, os inibidores da bomba de prótons (IBPs), podem reduzir a acidez gástrica, o que permite a sobrevivência dos microrganismos orais no estômago e a sua passagem para o intestino, induzindo assim a disbiose microbiana. Relativamente ao segundo modo de ação, este pode ser considerado dominante e é referente aos medicamentos que podem alterar os microambientes intestinais e afetar positivamente (ex. suplementos de ferro) ou negativamente (ex. antibióticos) o crescimento bacteriano. (Weersma et al., 2020)

6.1. Antibióticos

Os antibióticos administrados por via oral são, frequentemente, utilizados no tratamento de infeções, uma vez que inibem o crescimento bacteriano. Estes, habitualmente, têm ação sobre microrganismos alvo, no entanto, também podem afetar outros organismos não patogénicos, desencadeando alterações drásticas de curto e longo prazo, podendo levar à diminuição parcial da diversidade geral do microbioma (Jourova et al., 2016). Por outro lado, diferentes estudos referem a capacidade da composição MIH poder ser remodelada após a suspensão dos antibióticos, uma vez que as bactérias utilizam genes de resistência para garantir não serem eliminadas. (Jourova et al., 2016). Um estudo, realizado em indivíduos saudáveis, aos quais administraram antibióticos por um longo período (6 meses), demonstrou danos colaterais. As mudanças iniciais incluíram o crescimento de bactérias patogénicas e a extinção de *Bifidobacterium* e espécies produtoras de butirato. No entanto, o microbioma intestinal, dos participantes, recuperou a maioria, da composição original após um mês e meio (Palleja et al., 2018). Deste modo, o tratamento com antibióticos pode alterar a composição do microbioma e, conseqüentemente, afetar o perfil metabólico do mesmo (Sunwoo et al., 2020), podendo, o desequilíbrio na composição da comunidade bacteriana, levar a disfunções intestinais

transitórias e estados patológicos, como doença de Crohn e a colite ulcerosa (Jourova et al., 2016).

A vancomicina, um antibiótico frequentemente usado para tratar diversas infecções causadas por bactérias de gram-positivo tem sido amplamente estudado. A vancomicina pode diminuir a riqueza de espécies e os índices de diversidade do MIH (Lin Sun et al., 2019), levando a uma diminuição na abundância de Bacteroidetes e um aumento na abundância de Proteobacteria (Chae et al., 2020). Uma vez que o MIH é uma comunidade de co-dependência, a interrupção do equilíbrio existente pelo efeito da vancomicina em bactérias comensais de gram-positivo pode causar efeitos colaterais de longo prazo. Como por exemplo, uma combinação de vancomicina, clindamicina e cefoperazona está associada à perda de famílias como Lachnospiraceae e Ruminococcaceae e uma transformação reduzida de ácidos biliares primários em ácidos biliares secundários, no intestino grosso. Este fenômeno pode proporcionar o aumento de risco de infecção por *Clostridium difficile*, uma vez que esta bactéria é significativamente inibida por ácidos biliares secundários (S. Zhang, Chen, & Chen, 2019).

A penicilina, aumenta a abundância de Proteobacteria e diminui a abundância de Cyanobacteria e Actinobacteria (Leclercq et al., 2017). Este efeito não é definitivo uma vez que o equilíbrio original do MIH é refeito após a remoção da penicilina. A exposição precoce à penicilina em crianças pode induzir mudanças a longo prazo no MIH, desencadeando eliminação total de Deferribacteres, com um aumento da proporção de Cyanobacteria (Leclercq et al., 2017).

A estreptomicina é um antibiótico comumente usado, para tratar a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Após o tratamento com estreptomicina oral, foi relatada uma diminuição significativa no número total de bactérias e uma redução acentuada na diversidade bacteriana (Chae et al., 2020).

6.2. Inibidores da Bomba de Prótons

Os IBPs (ex. omeprazol, esomeprazol e pantoprazol) estão entre os medicamentos mais comumente utilizados em todo o mundo, atuando essencialmente como supressores da acidez gástrica, de modo a tratar patologias como úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico e dispepsia, são também usados na prevenção de gastroduodenopatias induzidas por anti-inflamatórios não esteroides (Weersma et al., 2020). A redução da

acidez gástrica induzida por IBPs é considerada responsável por alterações microbianas, uma vez que permite as bactérias orais colonizarem o MIH, levando a alterações na homeostase taxonómica (Imhann et al., 2016). Uma dosagem mais elevada aparenta estar associada a maiores alterações microbianas (Vich Vila et al., 2020)

A análise do MIH revelou que o uso de IBPs foi associado a uma diminuição significativa na diversidade microbiana e a mudanças significativas de cerca de 20% da taxa bacteriana. Este efeito adverso dos IBPs na diversidade bacteriana foi superior, comparativamente às outras classes de medicamentos, incluindo antibióticos (Mohajeri, Brummer, et al., 2018). Observou-se que a toma de IBPs contribuiu para a eliminação de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium* e a família Ruminococcaceae, e aumento do número de bactérias potencialmente causadoras de infeções, incluindo *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Escherichia coli* (Mohajeri, Brummer, et al., 2018).

É cada vez mais observado que o uso de IBP está associado a um aumento na incidência de infeções entéricas por *Clostridium difficile* (Mohajeri, Brummer, et al., 2018). Os IBPs aumentam o pH do TGI superior, incluindo o estômago e o duodeno proximal. Este aumento do pH no duodeno proximal pode levar ao aparecimento de *C. difficile*, aumentando a exposição e o risco de células vegetativas colonizarem o intestino grosso (Kochan et al., 2018). Assim, estas infeções devem-se ao facto da forma vegetativa de *C. difficile* sobreviver em condições de pH gástrico superior a 4, tendo sido relatado um maior risco de infeções com o aumento dos níveis de supressão ácida (Trifan et al., 2017).

Estudos envolvendo *Clostridium difficile* descobriram a ligação que explica porque razão pacientes que tomam IBPs e suplementos de cálcio (Ca²⁺) podem estar predispostos à infeção por *C. difficile* (Glowacki & Martens, 2020). O sinal de germinação de *C. difficile* é conhecido por serem os sais biliares intestinais, como o taurocolato, com glicina a atuar como cogermiante. No entanto, estudos in vitro (Kochan et al., 2018) e in vivo (Kochan et al., 2017) identificaram um papel para o Ca²⁺, que contorna a necessidade de glicina e pode ser aumentado durante a má absorção (Glowacki & Martens, 2020). A conexão entre Ca²⁺ e a germinação de *C. difficile* sugere um mecanismo plausível para explicar como é que indivíduos com elevado teor de Ca²⁺ intestinal devido à má absorção causada por IBPs estão em maior risco de infeção por *C. difficile* (Glowacki & Martens, 2020).

7. Influência dos Probióticos e Prebióticos Ação dos Medicamentos

7.1. Probióticos

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, administrados em quantidades adequadas, promovem o equilíbrio do MIH. Um microrganismo probiótico deve, necessariamente, sobreviver às condições ácidas do estômago e da bÍlis, ter a capacidade de aderir à mucosa intestinal e de colonizar o intestino, mesmo que temporariamente (Benatti & Benatti, 2017). Os probióticos mais comumente utilizados são *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*) e *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum*) (Yan & Polk, 2020).

Os probióticos têm a capacidade de promover a homeostase no intestino e influenciar a barreira epitelial ao bloquear o local de ligação das bactérias patogénicas. As estirpes de probióticos com boa capacidade de adesão podem bloquear a aderência de microrganismos patogénicos por competição por locais de ligação da célula hospedeira (Monteagudo-Mera, Rastall, Gibson, Charalampopoulos, & Chatzifragkou, 2019). Vários estudos demonstraram o potencial papel protetor dos probióticos ao ligar microrganismos patogénicos em coagregados, inibindo o processo de biofilme (Matsubara, Wang, Bandara, Mayer, & Samaranayake, 2016). Um estudo in vitro relatou que duas estirpes probióticas de *L. reuteri* são capazes de coagregar com *Candida albicans* durante a formação do biofilme, criando um ambiente hostil que inibiu o crescimento da levedura (Jørgensen, Kragelund, Jensen, Keller, & Twetman, 2017).

Os probióticos são capazes de estimular a produção de anticorpos no lúmen intestinal, especificamente a imunoglobulina A (IgA), que representa a defesa de primeira linha contra infeções e pode inibir a adesão de bactérias patogénicas ao epitélio intestinal (Mathipa & Thantsha, 2017). A administração oral de *Lactobacillus casei* aumentou a concentração de IgA em crianças que sofrem de diarreia, diminuindo assim a duração deste sintoma (Mathipa & Thantsha, 2017).

Para além de influenciar as bactérias presentes no TGI os probióticos também influenciam o sistema imunitário do hospedeiro ao estimular as respostas inatas e restabelecer o equilíbrio da produção de citocinas pró-inflamatórias (Mathipa & Thantsha, 2017). Deste modo, os probióticos têm demonstrado efeitos terapéuticos em

várias patologias associadas à disbiose intestinal, tais como doenças inflamatórias intestinais (Uchiyama et al., 2019).

A administração oral de *Bifidobacterium* contribuiu para a eficácia da terapia do melanoma com o anticorpo específico do ligante de PD-1 em roedores (Sivan et al., 2015). Os benefícios potenciais dos probióticos não são restritos à imunoterapia do melanoma, como pode ser demonstrado pela descoberta de que *Bifidobacterium bifidum* G9-1 melhorou a mucosite induzida por 5-FU em roedores, tendo como ação a supressão da disbiose e atenuação das respostas inflamatórias (Kato et al., 2017). Além disso, as estirpes probióticas de *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* mostraram aumentar a capacidade de apoptose causada pelo 5-FU in vitro (Magistro et al., 2020).

7.2. Prebióticos

Os prebióticos são ingredientes nutricionais não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e atividade de uma ou mais bactérias do cólon, melhorando a saúde do hospedeiro (Benatti & Benatti, 2017). Entre os principais prebióticos, destacam-se a inulina e os oligossacáridos especialmente os frutooligosacáridos. Os oligossacáridos são açúcares que se encontram em diversos alimentos, como frutas, vegetais, leite e mel (Benatti & Benatti, 2017).

Compostos prebióticos usados para promover o crescimento de bactérias benéficas também podem potencializar a ação de medicamentos com ação anticancerígena, tendo sido demonstrado que a inulina aumenta os efeitos antitumorais quando co-administrada com o fármaco doxorrubicina (Magistro et al., 2020). A inulina é um prebiótico, composto por polissacáridos com monômeros de frutose com ligações glicosídicas que possuem configurações β , estas configurações β contribuem para a resistência da inulina à hidrólise por enzimas gastrointestinais humanas (Ahmed & Rashid, 2019). Este prebiótico é capaz de realizar mudanças na composição do microbioma, ao aumentar a abundância de *Bifidobacterium* e diminuindo a colonização de microrganismos como *E.coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis* ou *Clostridium perfringens* (Ahmed & Rashid, 2019). A inulina está associada a diversos benefícios, como contribuir para o equilíbrio do MIH e estimulação das funções imunológicas, uma vez que os tecidos linfóides associados ao intestino, evitam a proliferação de microrganismos patogênicos e toxinas, atuando como barreira física entre o ambiente interno e externo (Ahmed & Rashid, 2019).

8. Conclusão

O papel do MIH na saúde está a começar a ser compreendido. A composição do microbioma pode sofrer alterações por diversos fatores e é altamente variável entre indivíduos, sendo que a variabilidade inter- e intra-individual do MIH tem dificultado a plena compreensão do seu impacto na ação dos medicamentos. Contudo, com base na literatura atual foi possível conhecer alguns exemplos bem documentados do impacto do MIH em algumas classes de medicamentos.

O grande impacto que o MIH demonstrou na ação dos medicamentos, foi ao nível da farmacocinética dos mesmos, interferindo principalmente na metabolização. Verificou-se que o intestino é um importante órgão metabolizador de medicamentos, uma vez que expressa diversas enzimas metabolizadoras que metabolizam medicamentos diretamente no TGI, através de reações bioquímicas. O MIH mostrou interferir na transformação de pró-fármacos em fármacos ativos, como é o exemplo da lovastatina que sofre transformação para o seu metabolito ativo hidroxiácido e a sulfassalazina que é convertida em ácido 5-aminosalicílico por ação de azoredutases. É possível também converter fármacos ativos em compostos inativos, como a gemcitabina que sofre ação da citidina desaminase e a digoxina que é convertida em dihidrodigoxina por ação do operão *cgr* presente na bactéria *Eggerthella lenta*. O microbioma pode ainda desencadear a formação de metabolitos tóxicos, como o irinotecano que sofre ação de β -glucuronidases e é convertido no metabolito enterotóxico SN-38.

Com o presente trabalho, foi possível demonstrar que o microbioma interfere com a ação de diversas classes terapêuticas, tais como antineoplásicos e imunossuppressores, antipsicóticos e psicotrópicos, dislipidêmicos, bloqueadores dos canais de cálcio, anticoagulantes orais e digitais. Podendo assim afetar a sua biodisponibilidade, eficácia ou toxicidade.

Observou-se também que não só o MIH tem efeito na ação dos medicamentos, uma vez que, antibióticos e IBPs também podem interferir na composição do mesmo. Tanto os antibióticos como os IBPs, demonstraram causar diversas alterações, diminuindo o número e a diversidade bacteriana, aumentando assim a quantidade de bactérias patogénicas, como *Clostridium difficile*.

Os probióticos e prebióticos também possuem influência na ação de medicamentos, como foi demonstrado pelos probióticos *Lactobacillus acidophilus* e

Lactobacillus casei que aumentam a capacidade de apoptose causada pelo 5-FU e o prebiótico inulina que aumenta os efeitos antitumorais quando co-administrada com o fármaco doxorrubicina.

Em conclusão, o MIH tem um impacto significativo na ação e eficácia de alguns medicamentos, e alguns medicamentos, prebióticos e probióticos têm um impacto significativo no MIH. A compreensão plena da interação entre o MIH e os medicamentos é um processo em curso e permitirá otimizar a eficácia dos medicamentos sem comprometer a sua segurança. Os resultados destas investigações terão importante implicações para a atividade médica e farmacêutica.

9. Bibliografia

- Ahmed, W., & Rashid, S. (2019). Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *59*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1355775>
- American Cancer Society. (2020). How Immunotherapy Is Used to Treat Cancer. *American Cancer Society*, 1–26. Retrieved from <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html>
- Aydin, S., Ugur, K., & Aydin, S. (2018). Could excessive production of tyramine by the microbiota be a reason for essential hypertension? *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, *37*(4), 77–78. <https://doi.org/10.12938/bmfh.18-010>
- Bahne, E., Hansen, M., Brønden, A., Sonne, D. P., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2016). Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *18*(10), 955–961. <https://doi.org/10.1111/dom.12697>
- BENATTI, L. P., & BENATTI, L. P. (2017). Revisão bibliográfica. *Inovação Nas Técnicas de Acabamentos Decorativos Em Sementes Ornamentais Brasileiras*, 21–44. <https://doi.org/10.5151/9788580392531-02>
- Berends, S. E., Strik, A. S., Löwenberg, M., D'Haens, G. R., & Mathôt, R. A. A. (2019). Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clinical Pharmacokinetics*, *58*(1), 15–37. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0676-z>
- Bhatt, A. P., Pellock, S. J., Biernat, K. A., Walton, W. G., Wallace, B. D., Creekmore, B. C., ... Redinbo, M. R. (2020). Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *117*(13), 7374–7381. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918095117>
- Bikel, S., Valdez-Lara, A., Cornejo-Granados, F., Rico, K., Canizales-Quinteros, S., Soberón, X., ... Ochoa-Leyva, A. (2015). Combining metagenomics, metatranscriptomics and viromics to explore novel microbial interactions: Towards a systems-level understanding of human microbiome. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *13*, 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2015.06.001>

- Bisanz, J. E., Spanogiannopoulos, P., Pieper, L. M., Bustion, A. E., & Turnbaugh, P. J. (2018). How to determine the role of the microbiome in drug disposition. *Drug Metabolism and Disposition*, 46(11), 1588–1595. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.083402>
- Blaut, M. (2018). Composition and Function of the Gut Microbiome. In *The Gut Microbiome in Health and Disease* (pp. 5–30). https://doi.org/10.1007/978-3-319-90545-7_2
- Chae, S., Kim, D. J., & Cho, J. Y. (2020). Complex influences of gut microbiome metabolism on various drug responses. *Translational and Clinical Pharmacology*, 28(1), 7–16. <https://doi.org/10.12793/tcp.2020.28.e3>
- Christiansen, C. B., Gabe, M. B. N., Svendsen, B., Dragsted, L. O., Rosenkilde, M. M., & Holst, J. J. (2018). The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 315(1), G53–G65. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00346.2017>
- Codagnone, M. G., Spichak, S., O’Mahony, S. M., O’Leary, O. F., Clarke, G., Stanton, C., ... Cryan, J. F. (2019). Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease. *Biological Psychiatry*, 85(2), 150–163. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.014>
- Collins, S. L., & Patterson, A. D. (2020). The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(1), 19–32. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.12.001>
- Correia, F. (2015). Microbioma humano: implicações biomédicas. *Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz*. Retrieved from http://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/10989%0Ahttp://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP_TLP:landingpage&an=00149525-201512000-00004
- de la Cuesta-Zuluaga, J., Mueller, N. T., Corrales-Agudelo, V., Velásquez-Mejía, E. P., Carmona, J. A., Abad, J. M., & Escobar, J. S. (2017). Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*, 40(1), 54–62. <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>
- Enright, E. F., Gahan, C. G. M., Joyce, S. A., & Griffin, B. T. (2016). The impact of the gut microbiota on drug metabolism and clinical outcome. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(3), 375–382.

- Entezar-Almahdi, E., Mohammadi-Samani, S., Tayebi, L., & Farjadian, F. (2020). Recent advances in designing 5-fluorouracil delivery systems: A stepping stone in the safe treatment of colorectal cancer. *International Journal of Nanomedicine*, *15*, 5445–5458. <https://doi.org/10.2147/IJN.S257700>
- Flowers, S. A., Bhat, S., & Lee, J. C. (2020). Potential Implications of Gut Microbiota in Drug Pharmacokinetics and Bioavailability. *Pharmacotherapy*, *40*(7), 704–712. <https://doi.org/10.1002/phar.2428>
- Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T., Falony, G., Le Chatelier, E., Sunagawa, S., ... Pedersen, O. (2015). Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, *528*(7581), 262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>
- Fujisaka, S., Avila-Pacheco, J., Soto, M., Kostic, A., Dreyfuss, J. M., Pan, H., ... Kahn, C. R. (2018). Diet, Genetics, and the Gut Microbiome Drive Dynamic Changes in Plasma Metabolites. *Cell Reports*, *22*(11), 3072–3086. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.060>
- García-González, A. P., Ritter, A. D., Shrestha, S., Andersen, E. C., Yilmaz, L. S., & Walhout, A. J. M. (2017). Bacterial Metabolism Affects the *C. elegans* Response to Cancer Chemotherapeutics. *Cell*, *169*(3), 431-441.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.046>
- Geller, L. T., Barzily-rokni, M., Danino, T., Jonas, O. H., Shental, N., Nejman, D., ... Mandinova, A. (2017). Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *1160*(September), 1156–1160.
- Glowacki, R. W. P., & Martens, E. C. (2020). In sickness and health: Effects of gut microbial metabolites on human physiology. *PLoS Pathogens*, *16*(4), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008370>
- Gordeladze, J. (2017). *Vitamin K2: Vital for Health and Wellbeing*. Retrieved from <https://books.google.pt/books?id=yG-QDwAAQBAJ>
- Gori, S., Inno, A., Belluomini, L., Bocus, P., Bisoffi, Z., Russo, A., & Arcaro, G. (2019). Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *143*, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.09.003>
- Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Weingarten, R. A., Molina, D. A., ... Belkaid, Y. (2019). *HHS Public Access*. *342*(6161), 967–970.

- <https://doi.org/10.1126/science.1240527>. Commensal
- Imhann, F., Bonder, M. J., Vila, A. V., Fu, J., Mujagic, Z., Vork, L., ... Zhernakova, A. (2016). Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*, 65(5), 740–748. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310376>
- Javdan, B., Lopez, J. G., Chankhamjon, P., Lee, Y. C. J., Hull, R., Wu, Q., ... Donia, M. S. (2020). Personalized Mapping of Drug Metabolism by the Human Gut Microbiome. *Cell*, 181(7), 1661-1679.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.001>
- Jørgensen, M. R., Kragelund, C., Jensen, P. Ø., Keller, M. K., & Twetman, S. (2017). Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1), 1274582. <https://doi.org/10.1080/20002297.2016.1274582>
- Jourova, L., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2016). Human gut microbiota plays a role in the metabolism of drugs. *Biomedical Papers*, 160(3), 317–326. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.039>
- Kashtanova, D. A., Popenko, A. S., Tkacheva, O. N., Tyakht, A. B., Alexeev, D. G., & Boytsov, S. A. (2016). Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*, 32(6), 620–627. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.037>
- Kato, S., Hamouda, N., Kano, Y., Oikawa, Y., Tanaka, Y., Matsumoto, K., ... Shimakawa, M. (2017). Probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice via suppression of dysbiosis-related secondary inflammatory responses. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 44(10), 1017–1025. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12792>
- Kim, D.-H. (2015). Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic Interactions. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 43(10), 1581–1589. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.063867>
- Kim, H., & Fang, S. (2018). Crosstalk between FXR and TGR5 controls glucagon-like peptide 1 secretion to maintain glycemic homeostasis. *Laboratory Animal Research*, 34(4), 140. <https://doi.org/10.5625/lar.2018.34.4.140>
- Kim, J.-K., Choi, M. S., Jeong, J.-J., Lim, S.-M., Kim, I. S., Yoo, H. H., & Kim, D.-H. (2018). Effect of Probiotics on Pharmacokinetics of Orally Administered Acetaminophen in Mice. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of*

- Chemicals*, 46(2), 122–130. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.077222>
- Klaassen, C. D., & Cui, J. Y. (2015). Special section on drug metabolism in the microbiome - Minireview review: Mechanisms of how the intestinal microbiota alters the effects of drugs and bile acids. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(10), 1505–1521. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.065698>
- Kochan, T. J., Shoshiev, M. S., Hastie, J. L., Somers, M. J., Plotnick, Y. M., Gutierrez-Munoz, D. F., ... Hanna, P. C. (2018). Germinant Synergy Facilitates *Clostridium difficile* Spore Germination under Physiological Conditions. *MSphere*, 3(5), 1–13. <https://doi.org/10.1128/msphere.00335-18>
- Kochan, T. J., Somers, M. J., Kaiser, A. M., Shoshiev, M. S., Hagan, A. K., Hastie, J. L., ... Hanna, P. C. (2017). Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathogens*, 13(7), e1006443. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006443>
- Kriaa, A., Bourgin, M., Potiron, A., Mkaouar, H., Jablaoui, A., Gérard, P., ... Rhimi, M. (2019). Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects. *Journal of Lipid Research*, 60(2), 323–332. <https://doi.org/10.1194/jlr.R088989>
- Larraufie, P., Martin-Gallausiaux, C., Lapaque, N., Dore, J., Gribble, F. M., Reimann, F., & Blottiere, H. M. (2018). SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Scientific Reports*, 8(1), 74. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18259-0>
- Leclercq, S., Mian, F. M., Stanisz, A. M., Bindels, L. B., Cambier, E., Ben-Amram, H., ... Bienenstock, J. (2017). Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature Communications*, 8, 15062. <https://doi.org/10.1038/ncomms15062>
- Lee, M. D. (2019). Amplicon and metagenomics overview. Retrieved from https://astrobiomike.github.io/misc/amplicon_and_metagen
- Li, H., He, J., & Jia, W. (2016). The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 12(1), 31–40. <https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1121234>
- Liu, Y., Song, X., Zhou, H., Zhou, X., Xia, Y., Dong, X., ... Tang, L. (2018). Gut Microbiome Associates With Lipid-Lowering Effect of Rosuvastatin in Vivo. *Frontiers in Microbiology*, 9, 530. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00530>
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and

- Disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Macedo, D., Filho, A. J. M. C., Soares de Sousa, C. N., Quevedo, J., Barichello, T., Júnior, H. V. N., & Freitas de Lucena, D. (2017). Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *Journal of Affective Disorders*, 208, 22–32.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.012>
- MacLeod-Glover, N., Mink, M., Yarema, M., & Chuang, R. (2016). Digoxin toxicity case for retiring its use in elderly patients? *Canadian Family Physician*, 62(3), 223–228.
- Magistro, G., Marcon, J., Eismann, L., Volz, Y., & Stief, C. G. (2020). The role of the microbiome in urology. *Urologe*. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01368-6>
- Maini Rekdal, V., Bess, E. N., Bisanz, J. E., Turnbaugh, P. J., & Balskus, E. P. (2019). Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science (New York, N.Y.)*, 364(6445).
<https://doi.org/10.1126/science.aau6323>
- Malfatti, M. A., Kuhn, E. A., Murugesu, D. K., Mendez, M. E., Hum, N., Thissen, J. B., ... Loots, G. G. (2020). Manipulation of the Gut Microbiome Alters Acetaminophen Biodisposition in Mice. *Scientific Reports*, 10(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60982-8>
- Mathipa, M. G., & Thantsha, M. S. (2017). Probiotic engineering: Towards development of robust probiotic strains with enhanced functional properties and for targeted control of enteric pathogens. *Gut Pathogens*, 9(1), 1–17.
<https://doi.org/10.1186/s13099-017-0178-9>
- Matsubara, V. H., Wang, Y., Bandara, H. M. H. N., Mayer, M. P. A., & Samaranayake, L. P. (2016). Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(14), 6415–6426.
<https://doi.org/10.1007/s00253-016-7527-3>
- Mohajeri, M. H., Brummer, R. J. M., Rastall, R. A., Weersma, R. K., Harmsen, H. J. M., Faas, M., & Eggersdorfer, M. (2018). The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>
- Mohajeri, M. H., La Fata, G., Steinert, R. E., & Weber, P. (2018). Relationship between

- the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews*, 76(7), 481–496. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy009>
- Monteagudo-Mera, A., Rastall, R. A., Gibson, G. R., Charalampopoulos, D., & Chatzifragkou, A. (2019). Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(16), 6463–6472. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09978-7>
- Nelson, M. H., Diven, M. A., Huff, L. W., & Paulos, C. M. (2015). Harnessing the Microbiome to Enhance Cancer Immunotherapy. *Journal of Immunology Research*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/368736>
- Palleja, A., Mikkelsen, K. H., Forslund, S. K., Kashani, A., Allin, K. H., Nielsen, T., ... Pedersen, O. (2018). Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature Microbiology*, 3(11), 1255–1265. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0257-9>
- Pathak, P., Liu, H., Boehme, S., Xie, C., Krausz, K. W., Gonzalez, F., & Chiang, J. Y. L. (2017). Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism. *The Journal of Biological Chemistry*, 292(26), 11055–11069. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.784322>
- Pathak, P., Xie, C., Nichols, R. G., Ferrell, J. M., Boehme, S., Krausz, K. W., ... Chiang, J. Y. L. (2018). Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 68(4), 1574–1588. <https://doi.org/10.1002/hep.29857>
- Rekdal, V. M., Bess, E. N., Bisanz, J. E., Turnbaugh, P. J., & Balskus, E. P. (2019). Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*, 364(6445). <https://doi.org/10.1126/science.aau6323>
- Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P. M., Alou, M. T., Daillère, R., ... Zitvogel, L. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6371), 91–97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- Scott, T. A., Quintaneiro, L. M., Norvaisas, P., Lui, P. P., Wilson, M. P., Leung, K.-Y., ... Cabreiro, F. (2017). Host-Microbe Co-metabolism Dictates Cancer Drug Efficacy in *C. elegans*. *Cell*, 169(3), 442–456.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.040>
- Singh, R. (2017). *Role of Azoreductases in Bacterial Decolorization of Azo Dyes*.
- Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M.,

- ... Gajewski, T. F. (2015). Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6264), 1084–1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
- Subramanian, V. S., Sabui, S., Moradi, H., Marchant, J. S., & Said, H. M. (2018). Inhibition of intestinal ascorbic acid uptake by lipopolysaccharide is mediated via transcriptional mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*, 1860(2), 556–565. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.10.010>
- Sun, Lin, Zhang, X., Zhang, Y., Zheng, K., Xiang, Q., Chen, N., ... He, Q. (2019). Antibiotic-Induced Disruption of Gut Microbiota Alters Local Metabolomes and Immune Responses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 99. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00099>
- Sun, Lulu, Xie, C., Wang, G., Wu, Y., Wu, Q., Wang, X., ... Jiang, C. (2018). Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nature Medicine*, 24(12), 1919–1929. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0222-4>
- Sunwoo, J., Ji, S. C., Kim, A. H., Yu, K.-S., Cho, J.-Y., Jang, I.-J., & Lee, S. (2020). Impact of Vancomycin-Induced Changes in the Intestinal Microbiota on the Pharmacokinetics of Simvastatin. *Clinical and Translational Science*, 13(4), 752–760. <https://doi.org/10.1111/cts.12761>
- Trifan, A., Stanciu, C., Girleanu, I., Stoica, O. C., Singeap, A. M., Maxim, R., ... Boiculese, L. (2017). Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 23(35), 6500–6515. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6500>
- Tripathi, A., Debelius, J., Brenner, D. A., Karin, M., Loomba, R., Schnabl, B., & Knight, R. (2018). The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 15(7), 397–411. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0011-z>
- Tuteja, S., & Ferguson, J. F. (2019). Gut Microbiome and Response to Cardiovascular Drugs. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 12(9), 421–429. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002314>
- Uchiyama, K., Naito, Y., & Takagi, T. (2019). Intestinal microbiome as a novel therapeutic target for local and systemic inflammation. *Pharmacology and Therapeutics*, 199, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.006>
- van Kessel, S. P., Frye, A. K., El-Gendy, A. O., Castejon, M., Keshavarzian, A., van Dijk, G., & El Aidy, S. (2019). Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of

- levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nature Communications*, *10*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08294-y>
- Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Flament, C., Rusakiewicz, S., ... Gajewski, T. F. (2015). Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, *350*(6264), 1084–1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>.Commensal
- Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C., ... Zitvogel, L. (2015). Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science (New York, N.Y.)*, *350*(6264), 1079–1084. <https://doi.org/10.1126/science.aad1329>
- Vich Vila, A., Collij, V., Sanna, S., Sinha, T., Imhann, F., Bourgonje, A. R., ... Weersma, R. K. (2020). Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nature Communications*, *11*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z>
- Vieira, L. M. R. (2017). *Classificação taxonómica de procariotas com base em sequências simuladas do gene 16S rRNA*. 139.
- Wallace, B. D., Roberts, A. B., Pollet, R. M., Ingle, J. D., Biernat, K. A., Pellock, S. J., ... Redinbo, M. R. (2015). Structure and Inhibition of Microbiome β -Glucuronidases Essential to the Alleviation of Cancer Drug Toxicity. *Chemistry & Biology*, *22*(9), 1238–1249. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.08.005>
- Weersma, R. K., Zhernakova, A., & Fu, J. (2020). Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, *69*(8), 1510–1519. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>
- Williams, S. (2019). *How the Microbiome Influences Drug Action*.
- Wilson, I. D., & Nicholson, J. K. (2017a). Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, *179*, 204–222. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.08.002>
- Wilson, I. D., & Nicholson, J. K. (2017b). Gut Microbiome Interactions with Drug Metabolism, Efficacy and Toxicity Europe PMC Funders Author Manuscripts The gut microbiota have the capability of performing a wide range of metabolic reactions on. *Translational Research*, *179*, 204–222. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.08.002>.Gut
- Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., Khan, M. T., Caesar, R., Mannerås-Holm, L., ... Bäckhed, F. (2017). Metformin alters the gut microbiome of individuals with

- treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*, 23(7), 850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
- Yan, F., & Polk, D. B. (2020). Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors—Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 11(July), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01428>
- Yang, G., Ge, S., Singh, R., Basu, S., Shatzer, K., Zen, M., ... Hu, M. (2017). Glucuronidation: driving factors and their impact on glucuronide disposition. *Drug Metabolism Reviews*, 49(2), 105–138. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1293682>
- Yoo, H. H., Kim, I. S., Yoo, D.-H., & Kim, D.-H. (2016). Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: gut microbiota-mediated drug interaction. *Journal of Hypertension*, 34(1), 156–162. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000773>
- Zhang, J., Zhang, J., & Wang, R. (2018). Gut microbiota modulates drug pharmacokinetics. *Drug Metabolism Reviews*, 50(3), 357–368. <https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1497647>
- Zhang, S., Chen, D. C., & Chen, L. M. (2019). Facing a new challenge: The adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity. *Chinese Medical Journal*, 132(10), 1135–1138. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000245>