
A dupla face dos antibióticos:
Salva-vidas e desreguladores
da microbiota



A OUTRA FACE DOS ANTIBIÓTICOS: DESREGULADORES DA MICROBIOTA

Os Antibióticos foram uma das grandes descobertas do século XX. Apesar da sua utilidade inquestionável no combate a infecções, provocam atualmente problemas sérios de saúde, nomeadamente a disbiose da microbiota e resistência aos antibióticos.

Embora urja o uso racional de antibióticos, não devemos deixar de considerar que, ao longo dos últimos 80 anos, o uso generalizado salvou milhões de vidas. Os antibióticos são a principal arma na luta contra as infecções bacterianas. **Juntamente com a vacinação adicionam atualmente cerca de 20 anos à vida média de um indivíduo¹.**

“18 em cada 1.000 pessoas tomam antibióticos todos os dias⁵.”

DA ERA DOS ANTIBIÓTICOS À ERA DA MICROBIOTA

Infelizmente, os antibióticos eliminam não apenas as bactérias patogênicas, mas também as comensais². **A microbiota intestinal é assim afetada, para além de todas as outras microbiotas humanas (cutânea, pulmonar, urogenital...)** que nos protegem contra o crescimento excessivo agentes de patogênicos. Embora seja difícil definir uma microbiota saudável com alguma precisão ou fornecer uma descrição adequada da disbiose, a ciência começa a compreender como os antibióticos afetam o funcionamento desses

DISBIOSE

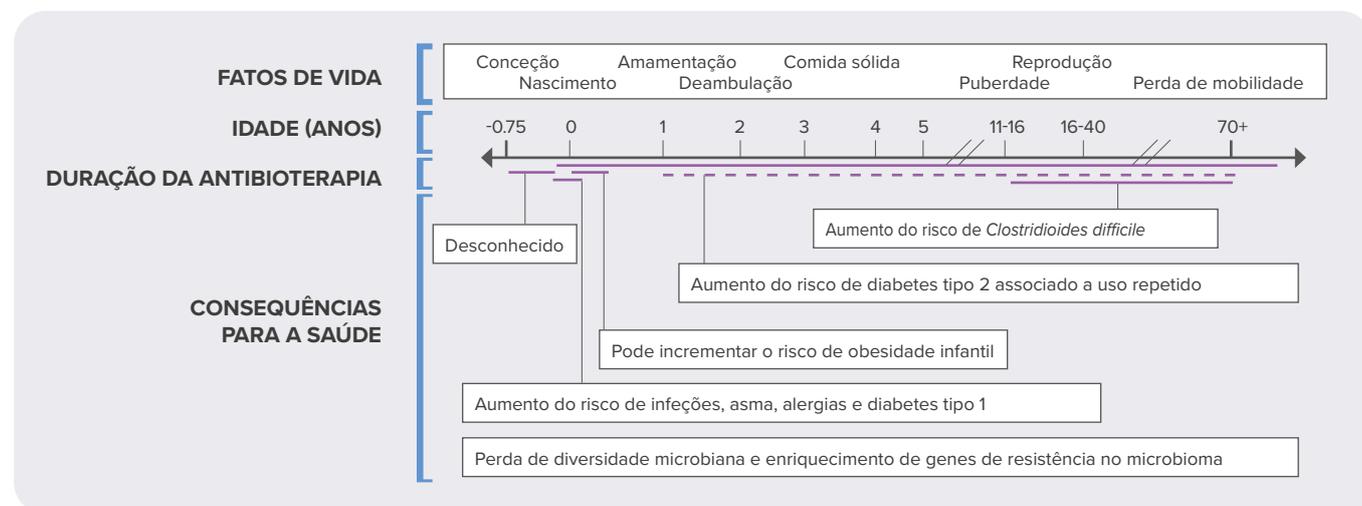
A “disbiose” não é um fenómeno homogêneo: varia de acordo com o estado de saúde de cada indivíduo. É comumente definida como uma alteração composicional e funcional na microbiota, motivada por um conjunto de fatores ambientais e inerentes ao hospedeiro que perturbam o ecossistema microbiano⁴.

ecossistemas e também as consequências de tais mudanças para a saúde a curto e longo prazo³. (Ver Figura 1).

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA MUNDIAL

Devido ao uso excessivo e indevido de antibióticos em humanos e animais, as bactérias responsáveis por infecções benignas e outras patogênicas estão a tornar-se cada vez mais resistentes aos antibióticos. Em 2015, **estimou-se que as bactérias patogênicas resistentes a antibióticos causam mais de 50.000 mortes cada ano na Europa e nos Estados Unidos³.** “A resistência aos antibióticos é atualmente uma das maiores ameaças à saúde global segurança alimentar e desenvolvimento”, afirma a OMS.

FIGURA 1: Consequências para a saúde relacionadas com a disbiose da microbiota induzida por antibióticos (fonte: adaptado de Langdon *et al.*, 2016³)



As linhas roxas indicam que uma única dose de antibiótico dentro do período de tempo foi associada a uma consequência para a saúde; uma linha roxa pontilhada indica que são necessárias múltiplas doses de antibiótico durante um período de tempo para observar uma ligação.

1. WHO <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2012/11/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region/antibiotic-resistance>.

2. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-545.

3. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8(1):39.

4. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219-232.

5. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva; 2018.

RESUMO

Microbiota intestinal

Página 4-5

Microbiota urogenital

Página 6-7

Microbiota da pele

Página 8-9

Microbiota ORL

Página 10

Microbiota pulmonar

Página 11

DA DIARREIA ÀS DOENÇAS CRÔNICAS: AS CONSEQUÊNCIAS DA DISBIOSE DA MICROBIOTA INTESTINAL PROVOCADA POR ANTIBIÓTICOS

O tratamento antibiótico pode, por vezes, ocorrer sem quaisquer efeitos colaterais de curto prazo. No entanto, a disbiose desencadeia diarreia em 35% dos doentes; a longo prazo, alterações de microbiota induzidas por antibióticos podem representar um fator de risco para doenças alérgicas, autoimunes ou metabólicas.

Os antibióticos são uma ferramenta poderosa na luta contra infeções bacterianas. No entanto, a pesquisa também descreve efeitos prejudiciais sobre os trilhões de bactérias comensais que vivem no trato intestinal. A disbiose resultante torna a microbiota intestinal incapaz de cumprir as funções protetoras. A curto prazo, **a disbiose deixa a porta aberta para patógenos oportunistas e bactérias multirresistentes. A longo prazo, a microbiota intestinal, apesar de ter um certo grau de resiliência, às vezes não se consegue restaurar por completo**^{1,2}. A disbiose deve assim ser entendida como o abrir caminho para uma série de doenças. Pesquisas mais recentes demonstraram que os antibióticos podem alterar a diversidade bacteriana e a abundância normal da microbiota e que este impacto pode ser prolongado (tipicamente 8-12 semanas após a interrupção dos antibióticos)^{3,4}.

A diarreia ocorre em 35% dos doentes que tomam antibióticos^{3,5,6}.

A DIARREIA É O EFEITO ADVERSO MAIS COMUM DOS ANTIBIÓTICOS

Como principal consequência a curto prazo, alguns doentes tratados com antibióticos sofrem uma mudança no trânsito intestinal, resultando na maioria das vezes



**LYNNE
MC FARLAND,
PHD**

Epidemiologista Clínica
Corpo de Reserva
de Saúde Pública
Universidade de
Washington, Seattle

OPINIÃO DE ESPECIALISTAS

Os antibióticos perturbam a microbiota intestinal protetora, o que pode levar a consequências involuntárias, incluindo diarreia associada a antibióticos (em 35% dos doentes) e o desenvolvimento de estirpes de bactérias patogênicas resistentes a antibióticos, que são uma preocupação global em relação ao aumento dos custos de saúde e mortalidade.

em diarreia. A incidência de diarreia associada a antibióticos (DAA) depende de vários fatores (idade, tipo de antibiótico, etc.) e pode variar de 5 a 35% dos doentes que tomam antibióticos^{3,5,6}. Nas crianças, essa percentagem pode atingir 80%³. Na maioria das vezes, a diarreia é puramente funcional, causada pela disbiose induzida por antibióticos. Geralmente é de intensidade leve e é autolimitada, com duração de 1-5 dias. Antibióticos que apresentam largo espectro de ação antimicrobiana como clindamicina, cefalosporinas

FIGURA 2 : Efeitos da disbiose intestinal induzida por antibióticos (fonte : Queen *et al.*, 2020¹⁰)



1. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-4561. 2. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. 3. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC *et al.* Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. 4. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE *et al.* Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes*. 2017;8(1):17-32.

e ampicilina/amoxicilina estão associados a maiores taxas de diarreia⁶.

O CASO PARTICULAR DA DIARREIA:

C. DIFFICILE

Em 10 a 20% dos casos, a diarreia resulta da infecção por *Clostridioides difficile* (anteriormente conhecido como *Clostridium difficile*) que coloniza a microbiota⁶. Esta bactéria, que persiste no meio ambiente através de esporos, é um gram-positivo, formador de esporos e anaeróbio obrigatório. A infecção ocorre através da ingestão de esporos. Em circunstâncias específicas (por exemplo, disbiose induzida por antibióticos), os esporos podem germinar e as células bacterianas vegetativas deste patogénico oportunista, podem colonizar os intestinos. Na fase infecciosa, o *C. difficile* produz 2 toxinas que danificam os colonócitos e desencadeiam uma resposta inflamatória com uma variedade de efeitos clínicos, variando de diarreia moderada a colite pseudomembranosa, megacólon tóxico e/ou morte.

Quase 1/3 dos casos de DAA são devidos a *C. difficile*³.

Os fatores de risco comuns mais reconhecidos para a infecção com *C. difficile* (CDI) incluem idade > 65 anos, uso de inibidores da bomba de prótons, comorbidades e, claro, o uso de antibióticos, fator de risco modificável e relevante para o CDI. A associação de antibióticos com CDI foi estabelecida em hospitais e, mais recentemente, em ambientes comunitários⁷, onde o risco de infecção varia para pessoas expostas a penicilinas, a fluoroquinolonas e é maior para os que recebem clindamicina. Quanto às tetraciclina não desencadeiam risco aumentado⁸. Em ambiente hospitalar, **observou-se um maior risco de desenvolver CDI para cefalosporinas (de 2ª a 4ª geração),**

UMA PORTA ABERTA A DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

O desequilíbrio da microbiota intestinal resultante da exposição a antibióticos também é **condicionante ao aumentar do risco de várias doenças crônicas por aumentar as respostas inflamatórias local e sistêmica**, levando a um metabolismo desregulado e comprometimento da homeostase imunológica¹⁰ (Figura 1).

O período perinatal é caracterizado pelo desenvolvimento do sistema imunológico juntamente com a maturação da microbiota intestinal. Foi demonstrado ser um momento particularmente sensível, durante o qual a disbiose induzida por antibióticos se traduz em efeitos para a saúde a longo prazo, ou seja, um maior risco de doenças na idade adulta. Entre elas as doenças inflamatórias intestinais (por exemplo, a Doença de Crohn), doenças atópicas (por exemplo, asma) e distúrbios metabólicos (por exemplo, diabetes tipo 2, obesidade).

clindamicina, carbapenemas, trimetoprim/sulfonamidas, fluoroquinolonas e combinações de penicilina⁹.

QUANDO A MICROBIOTA INTESTINAL SE TORNA UM RESERVATÓRIO DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Quando expostas a antibióticos, as comunidades microbianas respondem a curto prazo não só alterando a composição, mas também evoluindo, otimizando e disseminando genes resistentes a antibióticos. **A microbiota intestinal humana, excessivamente exposta a antibióticos, é agora considerada um reservatório significativo de genes de resistência**, tanto em adultos como em crianças². Ao contribuir para a crescente dificuldade de combater infecções bacterianas, a resistência aos antibióticos tornou-se uma das principais preocupações de saúde pública.

CASO CLÍNICO por Lynne V. McFarland, PhD

- Uma mulher de 53 anos consultou o seu médico, com história de 3 dias de sintomas do trato respiratório (tosse, dor de garganta e corrimento nasal) com febre e fadiga. Sem comorbidades e saudável. O médico prescreveu um exsudado nasofaríngeo e 10 dias de cefaclor oral (500 mg, b.i.d). As culturas de muco foram negativas aos patogénicos.
- Internamento hospitalar ao 3º dia, com toma de antibióticos e desenvolvimento de diarreia aguda (fezes aquosas com 6 dejeções por dia, juntamente com cólicas abdominais). Sintomas respiratórios não resolvidos. As culturas laboratoriais (muco e fezes) foram negativas para patogénicos. Com a descontinuação dos antibióticos, a diarreia continuou nos dias seguintes.
- O médico prescreveu-lhe eritromicina (500 mg t.i.d.) e um probiótico durante uma semana. Os sintomas respiratórios e a diarreia resolveram-se em quatro dias com alta médica depois de um dia sem complicações.

5. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 6. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. 7. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:194. 8. Brown KA, Khanafer N, Daneman N et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2326-2332. 9. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):881-891. 10. Queen J, Zhang J, Sears CL. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. *Gut Microbes.* 2020;11(4):1092-1103.

MICROBIOTA UROGENITAL: MICOSES E INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO APÓS O TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS

Um ciclo vicioso. As infecções do trato vaginal, como a candidíase vulvovaginal, geralmente aparecem após a terapêutica com antibióticos e, às vezes, após a administração de antibióticos correntemente usados para tratar essas mesmas infecções. A situação não é melhor para infecções do trato urinário: os antibióticos normalmente usados para tratá-las tornaram-se um fator de risco para sua ocorrência.

Historicamente, até ao desenvolvimento de um trabalho científico recente, a urina era considerada estéril. Comparado com outras microbiotas, o ecossistema urinário possui baixa biomassa¹. Embora ainda não se tenha chegado a um consenso sobre a composição precisa, sabe-se que existem cerca de 100 espécies que foram identificadas, de 4 filós principais (Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria e Bacteroidetes)². Embora o papel da microbiota urinária seja atualmente um assunto em debate, é

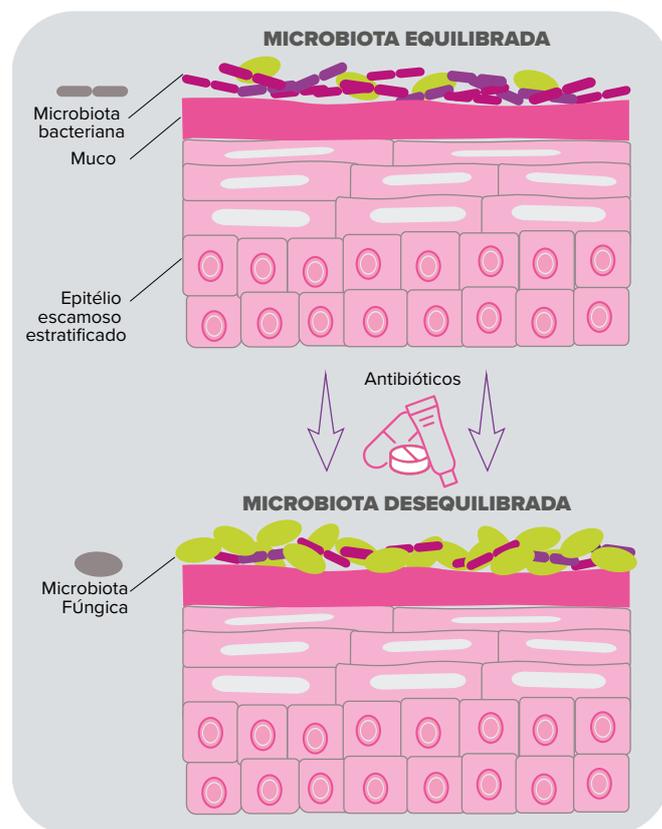
Após o tratamento com antibióticos, 10 a 30% de mulheres desenvolvem candidíase vulvovaginal⁵.

bem conhecido que a diversidade diminuída parece ser um fator de risco para infecções do trato urinário. No entanto, a microbiota vaginal ganha, pelo facto de ter baixa diversidade e ser amplamente dominada por lactobacilos³. Apesar da variabilidade considerável nas mulheres, foram descritos 5 tipos de estado da comunidade (CST) na flora vaginal: 4 dominados por uma ou várias espécies do género *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* ou *L. jensenii*) e um polimicrobiano⁴. **Em ambos os casos, a disbiose após o tratamento com antibióticos pode aumentar o risco de infecção⁵.**

UM ESPECTRO DE FUNGOS EM CADA TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS

É o que muitas mulheres que são tratadas com antibióticos temem: desenvolver candidíase vulvovaginal pós-antibiótico. Esta ansiedade é justificada: **a terapia antibacteriana, seja sistémica**

FIGURA 3 : Proliferação de levedura induzida pela exposição a antibióticos



DR. JEAN-MARC BOHBOT, MD, PHD

Andrologista e especialista em doenças infecciosas, Institut Alfred Fournier, Paris (França)

OPINIÃO DO ESPECIALISTA

As infecções do trato urinário estão intimamente ligadas a desequilíbrios em qualquer das três microbiotas: a microbiota urinária, uma vez que a urina não é estéril; a microbiota vaginal, com a qual a microbiota urinária compartilha muitas semelhanças; e a microbiota intestinal, onde se originam os patogénicos envolvidos nas infecções do trato urinário (por exemplo, *E. coli*, que passa do ânus para o vestíbulo vulvar e depois para a bexiga)

1. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, et al. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020 Apr 28;11(2):e00218-20. 2. Morand A, Cornu F, Dufour JC, et al. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18. 3. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I, et al. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*. 2019 Aug 23;136:103696. 4. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):324-335. 5. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by *Candida* Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep*. 2019 Nov 9;21(1):44.

ou aplicada localmente na vagina, é considerada um dos principais fatores que levam à candidíase vulvovaginal⁵. Esta infecção pode estar associada à interrupção da microbiota vaginal juntamente com a proliferação de levedura *Candida* (*C. albicans* na maioria dos casos). Os sinais clínicos mais comuns dessa infecção é o prurido vulvar, uma sensação de queimadura acompanhada de dor ou irritação vaginal que pode causar dispareunia ou disúria⁶.

O CICLO VICIOSO DA VAGINOSE BACTERIANA

Embora a sua etiologia permaneça obscura, a **disbiose induzida por antibióticos pode participar no desenvolvimento subsequente da vaginose bacteriana (VB)**, a principal forma de infecção vaginal: os lactobacilos dominantes são suplantados pela flora polimicrobiana derivada de vários géneros bacterianos (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, etc.). Um ciclo vicioso pode ser iniciado: embora os antibióticos sejam usados para tratar a VB, eles também fazem parte, juntamente com a história sexual, duche vaginal, uso de anticoncepcionais, idade, estágio do ciclo menstrual, uso de tabaco, etc., dos vários fatores de risco associados a este tipo de infecção⁷.

MICROBIOTA URINÁRIA: UM CASO CLÁSSICO DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

As infecções do trato urinário (ITU) afetam milhões de homens (uma taxa de incidência anual de 3% nos EUA) e mulheres (10%) por ano⁸. As ITUs recorrentes contribuem muito para essa incidência: apesar de receberem terapia antibiótica apropriada, mais de 30% das mulheres têm uma infecção subsequente nos 12 meses seguintes⁸. As ITUs estão a tornar-se cada vez mais difíceis de tratar devido à rápida disseminação da resistência aos medicamentos entre os organismos Gram-negativos, notadamente UPEC (*Escherichia coli*

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO: O QUE PRESCREVER?

De acordo com a atualização de 2017 das diretrizes clínicas alemãs para a gestão de infecções não complicadas do trato urinário em pacientes adultos⁹:

- “Para o tratamento da cistite aguda não complicada (AUC), fosfomicina-trometamol, nitrofurantoína, nitroxolina, pivmecilinam e trimetoprima (dependendo da taxa local de resistência) são igualmente recomendados. Cotrimoxazol, fluoroquinolonas e cefalosporinas não são recomendados como antibióticos de primeira escolha, devido à possibilidade de impacto desfavorável no microbioma.
- Para AUC com sintomas leves a moderados, em vez de antibióticos, pode considerar-se apenas o tratamento dos sintomas, dependendo da preferência do paciente após discussão de possíveis eventos adversos e resultados.
- **As opções sem antibióticos são recomendadas para a profilaxia de infecções recorrentes do trato urinário.”**

uropatogénica) que causa aproximadamente 80% das ITUs⁸. **Paradoxalmente, os antibióticos de largo espectro usados para tratar as ITUs adquiridas na comunidade e associadas aos hospitais tornando-se um fator de risco para a sua ocorrência⁸.** Suspeita-se de um mecanismo que envolve ambas as microbiotas intestinal e vaginal: no intestino, o reservatório final de UPEC, a exposição a antibióticos aumenta a inflamação e promove a proliferação de *E. coli*; na vagina, diminuem a colonização por espécies de *Lactobacillus* que suprimem a invasão de UPEC vaginal e subsequente ascensão bacteriana da vagina para o trato urinário. Por isso, os especialistas hoje recomendam que sejam usados com cautela e que tratamentos protetores da microbiota sejam desenvolvidos⁸.

CASO CLÍNICO pelo Dr. Jean-Marc Bohbot, MD, PhD

- Consulta de Solène, de 18 anos com candidíase vulvo-vaginal recorrente. Há cerca de 3 meses, sofre de candidíase recorrente (2 episódios por mês) com leucorreia branca abundante e prurido vulvovaginal intenso. Estes episódios têm um impacto muito negativo na sua vida diária, sem falar da sua vida sexual.
- Uma amostra vaginal confirmou a presença de *Candida albicans* com microbiota vaginal intermediária (pontuação de Nugent 6). Solène tem um parceiro regular que não apresenta sintomas e não é diabética. A candidíase apareceu algumas semanas após o início de um tratamento diário com antibióticos (ciclinas) para o acne. Esses antibióticos promovem a disbiose vaginal e facilitam o desenvolvimento de fungos.
- Após a consulta com o dermatologista, as ciclinas orais foram substituídas por um tratamento local; a candidíase desapareceu em 2 semanas.

Nos casos de acne, o uso de antibióticos deve ser limitado ou acompanhado de probióticos para preservar o equilíbrio da microbiota vaginal.

6. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016 Nov;42(6):905-27. 7. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Dec 24;245:143-148. 8. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(4):211-226. 9. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int*. 2018;100(3):271-278.

ANTIBIÓTICOS, UMA FACA DE DOIS GUMES NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DA PELE

Os efeitos dos antibióticos na microbiota da pele têm sido estudados principalmente no contexto do tratamento do acne. Os antibióticos podem levar a vários resultados adversos, incluindo desequilíbrio da microbiota, resistência bacteriana e um risco aumentado de novas infecções, ao verificar-se que afetam a pele ou outras partes do corpo.

Por muito tempo considerada principalmente como uma fonte de infecção, a microbiota da pele humana é hoje comumente aceita como um fator importante de saúde e bem-estar¹. **Ao promover respostas imunológicas e defesas**, desempenha um papel fundamental na reparação dos tecidos e funções de barreira, inibindo a colonização ou infecção por patógenos oportunistas².

PARA CADA ÁREA DA PELE, UMA MICROBIOTA PRÓPRIA

A microbiota da pele abriga milhões de bactérias, bem como fungos e vírus em menor quantidade. *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (anteriormente conhecido como *Propionibacterium*), *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Actinomyces*, *Streptococcus* e *Prevotella* são os géneros mais comuns de bactérias encontrados na pele humana³. No entanto, a abundância dos diferentes tipos de bactérias está diretamente relacionadas com o microambiente local da área específica da pele e, principalmente, das suas características fisiológicas, isto é, se é sebácea, húmida ou seca. Portanto, as espécies de *Cutibacterium* lipofílicas dominam nas áreas sebáceas, enquanto as espécies de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* são particularmente abundantes em áreas húmidas⁴.

DA FISIOLÓGIA À PATOLOGIA, O PAPEL AMBIVALENTE DE C. ACNES

O anaeróbio aerotolerante *C. acnes* é uma das espécies bacterianas mais abundantes no microbioma da pele. Tem sido implicada na acne, como uma doença inflamatória crónica da pele com patogénese complexa⁵. Em contraste com a observação anterior, estudos recentes

indicam que a hiperproliferação de *C. acnes* não é o único fator implicado no desenvolvimento da acne⁶. Na verdade, **uma perda de equilíbrio entre as diferentes estirpes de C. acnes, juntamente com uma disbiose da microbiota da pele, desencadeia a acne**⁶. Além disso, as interações entre *S. epidermidis* e *C. acnes* são de importância crítica na regulação da homeostase da pele: *S. epidermidis* inibe o crescimento de *C. acnes* e a inflamação da pele. Por sua vez, *C. acnes*, ao segregar ácido propiónico que participa, entre outras coisas, na manutenção do pH ácido do folículo pilosebáceo, inibe o desenvolvimento de *S. epidermidis*. Acredita-se que a *Malassezia*, o fungo cutâneo mais abundante, também desempenhe um papel na acne refratário ao recrutar células do sistema imunológico, embora este dado precise ser mais explorado⁶.

TRATAMENTO DA ACNE, UMA IMPORTANTE FONTE DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Apesar de serem usados rotineiramente no tratamento da acne, **os antibióticos tópicos e orais têm-se demonstrado prejudiciais**.

PROF. BRIGITTE DRÉNO, MD, PHD

Presidente do departamento de Dermato-Oncologia
Diretora da Unidade GMP de Terapia Celular e Genética do Hospital Universitário de Nantes (França)
Vice-reitora da Faculdade de Medicina de Nantes



OPINIÃO DA ESPECIALISTA

Os antibióticos matam as bactérias sensíveis da pele (*Cutibacterium acnes*), ao mesmo tempo que levam à formação de “buracos” na microbiota, as bactérias resistentes proliferam. Isso resulta em disbiose cutânea e na sobre expressão de bactérias multirresistentes. 60% dos pacientes tratados contra a acne apresentam estirpes de C. acnes resistentes aos macrolídeos e 90% de estirpes de *Staphylococcus epidermidis* também são resistentes aos macrolídeos. O uso de

antibióticos também pode ter consequências em cirurgia ortopédica, diversas estirpes de C. acnes resistentes a macrolídeos são também observadas. Durante uma operação (uma prótese da anca, por exemplo), existe o risco de causar um abscesso. Isso será ainda mais difícil de tratar, pois essa bactéria secreta biofilmes que aderem à prótese. Portanto, é essencial, quando se quer evitar a promoção de seleção de bactérias resistentes, que o uso de antibióticos tópicos seja limitado tanto quanto possível (no máximo 8 dias).

ANTIBIÓTICOS NA DERMATITE ATÓPICA: AMIGO OU INIMIGO?

Na dermatite atópica (DA), os doentes apresentam disbiose da microbiota cutânea caracterizada por um crescimento excessivo de *Staphylococcus aureus*, que se pensa que desempenham um papel decisivo na manifestação da DA¹⁴. Embora os tratamentos com antibióticos não tenham demonstrado nenhuma eficácia no tratamento da DA¹⁵ podem induzir resistência bacteriana e resultar em impacto deletério nos comensais da pele^{14,16}, quando usados regularmente.

1. Eger M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):62-69. 2. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):190-200. 3. Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J, et al. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol.* 2020;47(10):1110-1118. 4. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. 5. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e23-e33. 6. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, et al. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Sep 10. 7. Park SY, Kim HS, Lee SH, et al. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020;9(1):168. 8. Karadag AS, Aslan Kayiran M, Wu CY, et al. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;10.1111/jdv.16686. 9. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):335-344.

Uma das grandes preocupações expressa pelos especialistas é o desequilíbrio da microbiota da pele, embora ainda existam poucos dados precisos sobre o assunto. Nesse sentido, um estudo longitudinal recente comparou a microbiota da face de 20 doentes com acne, antes e depois de seis semanas de terapia com doxiciclina oral. Curiosamente, a exposição a antibióticos foi associada a um aumento na diversidade bacteriana; segundo os autores, isso pode ser devido a uma diminuição da colonização por *C. acnes*, que permite o crescimento de outras bactérias⁷.

Os dermatologistas prescrevem mais antibióticos que qualquer outro especialista. Dois terços dessas prescrições são para a acne⁸.

No entanto, a preocupação mais significativa com o uso de antibióticos para o tratamento da acne diz respeito à resistência bacteriana. Observada pela primeira vez na década de 1970, é sem dúvida uma preocupação na dermatologia desde os anos 1980⁹. A resistência do *C. acnes* é de longe a mais documentada: os dados mais recentes apontam para taxas de resistência que atingem mais de 50% para eritromicina em alguns países, 82-100% para azitromicina e 90% para clindamicina. Quanto às tetraciclina, embora ainda sejam bastante eficazes contra a maioria das estirpes de *C. acnes*, as taxas de resistência estão a aumentar variando de 2% a 30% consoante a região geográfica do planeta⁹.

A resistência aos antibióticos não se limita a *C. acnes*; embora os antibióticos tópicos usados por doentes com acne (especialmente como monoterapia) tenham demonstrado aumentar o surgimento de bactérias

Painel: Estratégias da Aliança Global para melhorar os resultados no Acne e reduzir a resistência aos antibióticos na *Cutibacterium acnes* e outras bactérias⁵.

PRIMEIRA LINHA TERAPÉUTICA

- Combinar retinoide tópico com antimicrobiano (tópico ou oral)

No caso de ser necessário adicionar outro antibiótico:

- Limitar o uso por período de tempo; descontinuação quando as melhoras são leves ou sem melhoras.
- Antibióticos orais podem ser usados apenas por 3 meses.
- Coprescrição de produtos que contêm peróxido benzoíla.
- Não usar em monoterapia.
- Evite o uso de um outro antibiótico oral ou tópico.
- Não mude de antibiótico sem uma justificação clínica.

TERAPÉUTICA DE MANUTENÇÃO

- Usar retinoides associados com peróxido benzoíla se necessário
- Evitar os antibióticos

From Walsh et al., 2016⁵

resistentes da pele, como *S. epidermidis*, os antibióticos orais estão associados ao aumento do aparecimento de *S. pyogenes* orofaríngeo resistente a antibióticos^{10,8}. Além disso, taxas do aumento de infeções do trato respiratório superior e de faringite estão descritas e associadas ao aumento do uso dos antibióticos para a acne^{11,12}.

RECOMENDAÇÃO DO USO LIMITADO DE ANTIBIÓTICOS CONTRA A ACNE

Facto é que, os níveis de prescrição de antibióticos para a acne permanecem elevados e por períodos mais longos do que os recomendados nas diretivas¹³. Neste contexto de crescentes preocupações, os especialistas apelam para um uso mais limitado de antibióticos no tratamento do acne¹³. Em particular, foi proposta uma estratégia a este respeito pela aliança global para melhorar os resultados contra o acne (ver figura abaixo).

CASO CLÍNICO pela Prof. Brigitte Dréno, MD, PhD

- Um adolescente consultou o seu dermatologista para tratar acne facial (testa, queixo e seios perinasais), recebeu um tratamento tópico à base de eritromicina.
- 4 a 5 semanas após o início do tratamento, uma nova proliferação de pápulas e pústulas surgiram no rosto. Voltou ao médico e foi-lhe prescrito eritromicina oral.
- 1 mês depois, o doente voltou ao médico porque o acne tinha progredido para o pescoço (impetigo profuso). O médico retirou para análise uma amostra de uma das pústulas para um teste de cultura.
- O teste de cultura deu positivo ao *Staphylococcus* e o antibiograma indicou resistência aos macrolídeos. O médico prescreveu peróxido de benzoíla, com remissão em 10 dias.

10. Del Rosso JQ, Gallo RL, Thiboutot D, et al. Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 2: Perspectives on Antibiotic Use and the Microbiome and Review of Microbiologic Effects of Selected Specific Therapeutic Agents Commonly Used by Dermatologists. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(5):11-17. 11. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol.* 2012;148(3):326-332. 12. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol.* 2005;141(9):1132-1136. 13. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, et al. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):538-549. 14. Wan P, Chen J, A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2020;10(1):53-61. 15. George SM, Karanovic S, Harrison DA et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 29;2019(10):CD003871. 16. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:479-483.

MICROBIOTA ORL: QUANDO OS ANTIBIÓTICOS DESAFIAM A NOSSA PRIMEIRA LINHA DE DEFESA

Ao desequilibrar a microbiota dos ouvidos, nariz e garganta (ORL), os antibióticos abrem a porta a agentes patogênicos oportunistas implicados nas infecções auditivas e respiratórias. Os efeitos podem ser particularmente contraproducentes em casos de otite média aguda.

O que é vulgarmente referido como a microbiota dos ouvidos, nariz e garganta (ORL) é, na verdade, composto não por uma, mas sim por várias microbiotas. É provável que os antibióticos ajam individualmente nestas diferentes microbiotas, percorrendo a cavidade oral até à faringe, incluindo o interior dos seios nasais e até mesmo no ouvido interno médio. Este capítulo é dedicado principalmente aos efeitos dos antibióticos na microbiota do Trato Respiratório Superior (TRS), que é um excelente caso de estudo: **a microbiota do TRS parece ser uma das salvaguardas da saúde auricular, mas está ameaçada pelos antibióticos prescritos para o efeito, nomeadamente em casos de otite aguda.**

“No prazo de 7 dias após a administração de antibióticos para infecções ORL, a incidência de otite aguda é aumentada por um fator de 2,6.” Pr. Teissier, MD, PhD

A MICROBIOTA DO TRS, UM ALIADO DA SAÚDE AURICULAR?

A microbiota do TRS é colonizada diretamente, após o nascimento, por uma variedade de comensais (*Dolosigranulum Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Moraxella*, *Streptococcus*). As evidências sugerem que

uma maior abundância relativa de espécies comensais (*Dolosigranulum* spp. e *Corynebacterium* spp.) bem como uma maior diversidade na microbiota nasofaríngea¹ estão associadas a uma menor incidência de colonização do TRS por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*^{2,3}, três otopatogénios implicados na otite aguda (OA).

TRATAMENTO ANTIBIÓTICO: MUITO RISCO E POUCO BENEFÍCIO

A exposição a antibióticos afeta a microbiota TRS diminuindo a abundância de espécies protetoras e aumentando a abundância de bactérias Gram-negativas (*Burkholderia* spp., *Enterobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Bradyrhizobiaceae*)^{4,5} bem, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*⁵. Como resultado da aquisição da resistência antimicrobiana, estas bactérias, que de outra forma não poderiam competir com êxito neste nicho, têm a oportunidade de se multiplicarem durante o tratamento, de modo a poderem tornar-se patogênicas⁶.

Além disso, considera-se que os antibióticos são pouco benéficos na maioria dos casos de OMA pediátrico (a principal razão para prescrever antibióticos a crianças⁷) e outras infecções ORL (dor de garganta ou constipações comuns)^{7,8}, devido à natureza frequentemente não bacteriana destas condições: de 60% a 90% das crianças com OMA recuperam sem antibióticos^{9,10}. Finalmente, os antibióticos conduzem à disbiose da microbiota intestinal que pode traduzir-se em efeitos secundários, tais como diarreia associada a antibióticos^{3,11} (Ver página 4: Microbiota intestinal).



OPINIÃO DA ESPECIALISTA

Na microbiota não exposta ao tratamento com antibióticos, existe um equilíbrio harmonioso entre as várias bactérias comensais. Perturbar este equilíbrio com o uso de antibióticos pode promover a proliferação de certas bactérias, suscetíveis de se tornarem patogênicas. Em particular, a toma repetida de antibióticos promove a seleção de bactérias multiresistentes que já não podem ser controladas pela flora comensal, o que leva à ocorrência mais frequente de complicações infecciosas. Por conseguinte, parece essencial preservar a microbiota ativa e o seu equilíbrio natural, limitando a utilização de antibióticos a situações em que são estritamente necessários.

**PR. NATACHA
TEISSIER,
MD, PHD**

Serviço de ORL
Hospital Robert
Debre, Paris



1. Xu Q, Gill S, Xu L, et al. Comparative Analysis of Microbiome in Nasopharynx and Middle Ear in Young Children With Acute Otitis Media. *Front Genet.* 2019;10:1176. 2. Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, et al. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. *mBio.* 2011;2(1):e00245-10. 3. Pettigrew MM, Laufer AS, Gent JF, et al. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6262-6270. 4. Prevaes SM, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, et al. Development of the Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):504-15. 5. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704-715. 6. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax.* 2015;70(1):74-81. 7. Mather MW, Drinnan M, Perry JD et al. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;123:102-109. 8. Easton G, Saxena S. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children: how can we improve? *London J Prim Care (Abingdon).* 2010;3(1):37-41. 9. Massa HM, Cripps AW, Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Med J Aust.* 2009;191(S9):S44-9. 10. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD000219. 11. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104.

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS: A MICROBIOTA PULMONAR

Os antibióticos de largo espectro são usados para tratar infecções pulmonares e são considerados um dos principais responsáveis pela resistência aos antibióticos.

Historicamente, os pulmões de indivíduos saudáveis eram considerados estéreis; a descrição da microbiota TRL (trato respiratório inferior, da laringe aos alvéolos dos pulmões¹) é uma conquista recente^{2,3}. Juntamente com as comunidades virais e fúngicas, seis espécies bacterianas dominam uma microbiota pulmonar saudável: Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Acidobacteria e Actinobacteria^{1,2,4}.

“Nas populações ocidentais, o tratamento de infecções pulmonares é o principal fator de resistência aos antibióticos⁴.”

UMA PERDA DE DIVERSIDADE NA MICROBIOTA PULMONAR

A disbiose microbiana é observada nos vários distúrbios respiratórios, incluindo infecção pulmonar, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose cística (FC)^{5,6}. Mas apenas alguns estudos exploraram os efeitos diretos dos antibióticos na microbiota pulmonar. Uma investigação recente demonstrou que o tratamento com azitromicina diminuiu a diversidade bacteriana em doentes com asma persistente não controlada¹; no entanto, os benefícios clínicos ainda são controversos^{1,7,8}. Nos doentes com DPOC, o tratamento com azitromicina reduziu a diversidade alfa¹; nos que sofrem de FC, os

O EIXO INTESTINO-PULMÃO

Doenças respiratórias, doenças pulmonares crônicas e infecções microbianas são frequentemente acompanhadas de sintomas intestinais¹². Na verdade, foi demonstrado que o ecossistema intestinal sofre alterações durante o curso de várias doenças respiratórias¹². Embora o mecanismo subjacente permaneça obscuro, a influência recíproca entre o intestino e os pulmões poderia, em parte, explicar por que a disbiose induzida por antibióticos na microbiota intestinal no início da vida pode ser um fator de risco para rinite alérgica subsequente e asma¹².

antibióticos parecem ser os principais responsáveis pela diminuição da diversidade da microbiota nas vias respiratórias⁵.

A DIMENSÃO DOS ANTIBIÓTICOS DE LARGO ESPECTRO

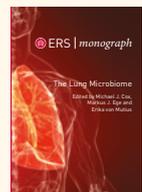
Embora o uso indevido de antibióticos seja conhecido por dar origem ao surgimento e seleção de bactérias resistentes, a profilaxia antibiótica, **sem diagnóstico microbiano, ainda é amplamente utilizada no tratamento de infecções pulmonares⁴**. Dos 12 'patogênicos prioritários' resistentes a antibióticos que fazem parte da lista da OMS, 4 deles afetam os pulmões: *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. aureus*^{4,9}. Há um consenso entre a comunidade científica quanto a uma via chave para minimizar a resistência antimicrobiana (AMR), e a gestão das infecções pulmonares precisa ser melhorada^{4,10,11}.

Promoção da investigação e sensibilização



A Aliança Global Contra Doenças Respiratórias (AGCDR), lançada pela OMS em 2006 para ajudar a combater doenças respiratórias crônicas, afirma: **“Médicos em todo o mundo enfrentam agora situações em que os doentes infectados não podem ser tratados de forma adequada porque a bactéria responsável é totalmente resistente aos antibióticos disponíveis”¹¹**.

A nível europeu, a European Respiratory Society (ERS) está envolvida na promoção da investigação científica, disponibilizando o acesso a recursos e sensibilizando o público e os decisores políticos. **“A nossa missão é promover a saúde pulmonar a fim de aliviar o sofrimento de doenças e impulsionar os padrões da medicina respiratória em todo o mundo. A ciência, a educação e a defesa estão no centro de tudo o que fazemos.”** A nossa última monografia, 'O microbioma pulmonar'¹³, analisa os diferentes componentes do microbioma respiratório (vírus, fungos e bactérias), e considera o seu desenvolvimento desde os primeiros anos, examina como surgem as doenças (asma, DPOC, cancro...) e discute novos desenvolvimentos e terapias.



1. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):75-93. 2. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity.* 2020;52(2):241-255. 3. Mathieu E, Escibano-Vazquez U, Descamps D, et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Front Physiol.* 2018;9:1168. Published 2018 Aug 21. 4. Cookson WOCM, Cox MJ, Moffatt MF. New opportunities for managing acute and chronic lung infections. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):111-120. 5. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(15):5809-5814. 6. Chung KF, Huffnagle GB, Huang YJ. The lung microbiome in obstructive airways disease: potential pathogenetic roles. In: Cox MJ, Ege MJ, von Mutius E, eds. *The Lung Microbiome 2019 (ERS Monograph)*. Sheffield, European. 7. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00056-2019. Published 2019 Dec 23. 8. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment?. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1071-1081. 9. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 25 February 2017. 10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 *Thorax* 2009;64:iii1-iii55. 11. Forum of International Respiratory Societies. *The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition*. Sheffield, European Respiratory Society, 2017. 12. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S150-S156. 13. *The Lung Microbiome*. Edited by Cox MJ, Ege MJ, and von Mutius E. 2019. Monograph of European Respiratory Society.

PONTOS CHAVE

O QUE CONSIDERAR?

comumente aclamado como um dos mais importantes avanços do século XX, os antibióticos salvam milhões de vidas. Mas também têm um impacto prejudicial na microbiota:

- **disbiose induzida por antibióticos** está associada a sequelas para a saúde a curto e longo prazo;
- **devido ao largo uso de antibióticos**, os hospedeiros estão a desenvolver um reservatório de genes e organismos com resitência antimicrobiana.

Deste modo aponta-se para a necessidade de que os antibióticos sejam utilizados com cuidado e que seja adotado o seu uso racional.

A disbiose induzida por antibióticos pode afetar cada microbiota humana:

microbiota intestinal: diarreia, o seu principal efeito colateral de curto prazo, ocorre em até 35% dos pacientes que tomam antibióticos^{1,2,3};

microbiota urogenital: após tratamento com antibióticos, entre 10 e 30% das mulheres desenvolvem candidíase vulvovaginal⁴;

microbiota cutânea: 60% dos doentes tratados contra a acne possuem estirpes de *Cutibacterium acnes* resistentes a *macrolídeos*;

microbiota ouvidos-nariz-garganta: antibióticos administrados para infeções do trato respiratório superior aumentam por um fator de 2,6 a incidência de otite média aguda;

microbiota pulmonar: os antibióticos de largo espectro de ação usados no tratamento de infeções pulmonares, são considerados um dos principais contribuintes para o impacto geral da resistência aos antibióticos.

O QUE FAZER?

Para prevenir a disbiose:

- adotar **uma dieta mais diversificada, rica em fibras:** a dieta tem uma influência considerável na composição da microbiota intestinal⁵;
- uso de **probióticos**⁶: quando administrados em quantidades adequadas, estes microrganismos vivos (leveduras ou bactérias) conferem um benefício definitivo à saúde do hospedeiro⁷;
- uso de **prebióticos:** substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde⁸.

Para promover a reconstrução e a funcionalidade de uma microbiota em disbiose:

- **o uso de probióticos**⁶ (leveduras ou bactérias) pode ser útil;
- **consideração do transplante de microbiota fecal** para tratar apenas a infeção recorrente por *Clostridioides difficile*⁹.

Para combater a resistência antimicrobiana:

- **explorar a terapêutica fagocítica:** fagócitos os predadores naturais das bactérias usadas para tratar infeções bacterianas antes do advento dos antibióticos;
- **investigar CRISPR-Cas**¹⁰: essas “tesouras moleculares” poderiam ser usadas para implementar correções nos genes;
- **considerar terapias baseadas em nanomateriais**¹²: as propriedades físicas de certos nanomateriais conferem-lhes a capacidade de atingir biofilmes.

1. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104. 2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 3. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. 4. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Nov 9;21(11):44. 5. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 6. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. 2017 7. FAO. *Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation* (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2006) 8. <https://isapscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/> 9. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017 ; 66 : 569-80. 10. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016;8(1):39. 11. Gholizadeh P, Köse Ş, Dao S, et al., How CRISPR-Cas System Could Be Used to Combat Antimicrobial Resistance. *Infect Drug Resist.* 2020 Apr 20;13:1111-1121. 12. Makabenta JMV, Nabawy A, Li CH et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Aug 19.

