

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA INTOXICAÇÃO
EXÓGENA**

THE INFLUENCE OF GUT MICROBIOTA ON EXOGENOUS INTOXICATION

Afrânio Almeida Barroso Filho

Larissa Batista Bessa

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Recebido em 09 de novembro, 2020 aceito em 02 de janeiro, 2021

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol14ed1.487>



RESUMO

A microbiota intestinal do ser humano compreende de 10 a 100 trilhões de microrganismos, representando uma ecologia complexa e dinâmica que desempenha um importante papel na saúde do hospedeiro. Esta microbiota intervém no metabolismo de compostos estranhos ao organismo, podendo ter influência sobre potenciais efeitos tóxicos destas substâncias. Com o objetivo de compreender a relevância da microbiota intestinal na intoxicação exógena, este estudo consiste em uma revisão atualizada da literatura acerca da influência dos microrganismos intestinais na toxicidade de xenobióticos. A literatura traz uma abundante quantidade de referências, demonstrando a interação da microbiota com os mais diversos tipos de substâncias químicas e sugere que mais associações devem ser estabelecidas. Essa temática é promissora, uma vez que a microbiota pode ser um alvo na redução de efeitos tóxicos de medicamentos e na medicina personalizada. É importante a realização de mais estudos para elucidar muitos mecanismos ainda desconhecidos e estender os resultados encontrados em modelos animais a seres humanos.

Palavras-chave: Microbiota. Gastrointestinal microbiome. Poisoning. Xenobiotics. Toxicity. Intoxication. Microflora. Intestine flora. xenobiotic agent.

ABSTRACT

The human gut microbiota comprises between 10 to 100 trillions of microorganisms and represents a complex and dynamic ecology, which have an important role in the host health. This microbiota intervenes in the metabolism of foreign compounds to the organism, and might have an influence on potential toxic effects of this substances. With the aim of understanding the gut

microbiota relevance on exogenous intoxication, this study consists of an updated literature review about the influence of gut microorganisms on xenobiotics toxicity. The literature has plenty of references revealing an interaction between the microbiota and several chemical substances types and it suggests that more associations would be probably done. This theme is promising once the microbiota can be a target on decreasing toxicological effects of medications and customized medicine. Studying further about this is important in order to elucidate many mechanisms that are still unknown and extend the results found in animal models to human beings.

Keywords: Microbiota. Gastrointestinal microbiome. Poisoning. Xenobiotics. Toxicity. Intoxication. Microflora. Intestine flora. xenobiotic agent.

1 INTRODUÇÃO

O termo microbiota ou "microflora" refere-se ao conjunto de microrganismos que habita um nicho específico no corpo humano, enquanto o microbioma consiste nos genomas coletivos de todos esses microrganismos. O trato gastrointestinal é um ambiente diverso, bastante rico e dinâmico que se altera ao longo da vida de um indivíduo, sempre em busca da homeostase. A microbiota intestinal é composta por 10 a 100 trilhões de microrganismos que desempenham um papel crítico em relação à manutenção da saúde e ao desenvolvimentos de doenças no hospedeiro por meio de contribuições funcionais essenciais, como absorção de nutrientes inacessíveis na dieta, renovação do epitélio intestinal, maturação e modulação do sistema imunológico inato e adaptativo e metabolismo de xenobióticos (TURNBAUGH et al., 2007). Muitos fatores alteram a composição da microbiota e do microbioma intestinal, como idade, dieta, constituição genética, localização geográfica, uso de medicamentos, peristaltismo e produção de metabólitos por bactérias. Dessa forma, a



composição da microbiota é única para cada indivíduo (TURNBAUGH et al., 2007; DAS et al., 2016; GILBERT et al., 2018; TARASIUK; FICHNA, 2019; KOONTZ et al., 2019;).

De acordo com Tarasiuk e Fichna (2019), cerca de 90% das bactérias que compõem a microbiota do trato gastrointestinal humano são representados pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes. No jejuno de adultos, predominam bactérias do gênero *Bacteroides*, *Lactobacillus* e *Streptococcus*; no íleo, prevalecem *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella* e espécies da família *Enterobacteriaceae*. No intestino grosso, onde a passagem dos conteúdos é lenta, as condições são ainda mais favoráveis ao crescimento de microrganismos, predominando as bactérias *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* e *Streptococcus*. Nos indivíduos hígidos, todos os grupos de bactérias permanecem em equilíbrio biológico, incluindo as que são consideradas úteis (*Bifidobacterium* e *Lactobacillus*), oportunistas (*Bacteroides*, *Eubacterium* e *Enterobacteriaceae*) e patogênicas (*Clostridium*, *Staphylococcus* e *Pseudomonas*).

Os fungos que habitam o intestino humano possuem menor diversidade que as bactérias e maioria é formada por leveduras, incluindo *Saccharomyces*, *Malassezia* e *Candida*. Tais microrganismos também estão intrinsecamente relacionados à saúde e à doença, podendo modular o tecido do hospedeiro a partir de metabólitos estimulados ou secretados por eles. Os vírus, por sua vez, representam, em quantidade, a maior parcela da microbiota intestinal (em torno de dez vezes o número de bactérias). Sabe-se que os vírus habitantes do intestino influenciam o bem-estar humano e que interagem com outros componentes da microbiota, porém, ainda não se compreende bem a complexidade e os papéis desses organismos na saúde humana (TARASIUK; FICHNA, 2019).

Há décadas, é reconhecido que a microbiota intestinal está envolvida no metabolismo de xenobióticos. Evidências

crecentes têm demonstrado que a participação dos microrganismos é capaz de transformar esses compostos através de diferentes mecanismos, alterando sua vida útil, biodisponibilidade e efeito biológico no hospedeiro. A potencial influência da microbiota fica mais explícita quando se considera sua surpreendente quantidade e diversidade com seus 3,3 milhões de genes, superando os genes humanos em cerca de 150 vezes. Além disso, enquanto o metabolismo humano baseia-se principalmente na oxidação, hidrólise e conjugação de produtos químicos com pequenas moléculas, como glucuronídeo ou glutationa, o repertório metabólico das bactérias intestinais é muito mais diversificado. Isso torna-se evidente quando se compara quase 3 mil enzimas bacterianas do citocromo P450 com as 57 registradas em humanos (COLLINS; PATTERSON, 2020).

Os xenobióticos podem ser definidos como quaisquer substâncias químicas às quais um organismo está exposto e que são extrínsecas ao metabolismo normal desse organismo. Os seres humanos estão continuamente expostos a uma infinidade dessas substâncias estranhas ao corpo, que incluem produtos farmacêuticos, produtos químicos ambientais, componentes da dieta e metais pesados (COLLINS; PATTERSON, 2020). Nesse contexto, diversos produtos químicos sintéticos que são aplicados na indústria e no setor agrícola contaminam o meio ambiente e provocam malefícios à saúde humana quando ingeridos de forma acidental ou intencional. Além disso, a crescente utilização de antibióticos e a frequente combinação com outros medicamentos aumenta o risco de toxicidade induzida por drogas.

A presente revisão tem o objetivo de reunir o conhecimento científico mais atual caracterizando o estado da arte acerca da influência que os microrganismos intestinais exercem sobre a toxicidade dos xenobióticos.



2 METODOLOGIA

A presente pesquisa bibliográfica foi conduzida a partir de uma revisão da literatura acerca da influência que a microbiota intestinal humana exerce sobre intoxicações exógenas. Foram conduzidas buscas na biblioteca eletrônica SciELO (Scientific Electronic Library Online) e nas bases de dados Medline (acessada pelo portal de busca PubMed), Lilacs (acessada pelo portal de busca Biblioteca Virtual em Saúde) e Embase (através do Portal de Periódicos CAPES).

Os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e correspondentes MeSH (Medical Subject Headings) foram utilizados para a recuperação de dados na SciELO, Lilacs e Medline: microbiota, "gastrointestinal microbiome", poisoning, xenobiotics, toxicity. Os descritores foram associados ao termo livre "intoxication", que permitiu a recuperação de um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro da área de interesse. Na Embase, utilizou-se os seguintes descritores Emtree: microflora, "intestine flora", "xenobiotic agent" e intoxication. Os termos foram combinados utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR" conforme a associação e o desfecho de interesse. Também foi realizada uma revisão manual da seção de referências dos artigos selecionados para leitura completa em busca de artigos de interesse utilizados pelos autores.

Foram incluídos, neste estudo, artigos originais publicados nos idiomas português e inglês entre os anos de 2015 e 2020, em periódicos indexados nas bases de dados pesquisadas. Todos os títulos e resumos foram avaliados, a partir do que os estudos aparentemente coerentes com a temática discutida foram selecionados para a leitura na íntegra. Foram excluídos os artigos cuja finalidade era analisar os efeitos dos xenobióticos sobre a microbiota intestinal (perturbação da microbiota pela exposição tóxica), a função da microbiota na modulação de doenças e a aplicação terapêutica de probióticos em distúrbios que não a intoxicação exógena.

O fluxo para a seleção dos 42 artigos incluídos nesta revisão encontra-se ilustrado na Figura 1.

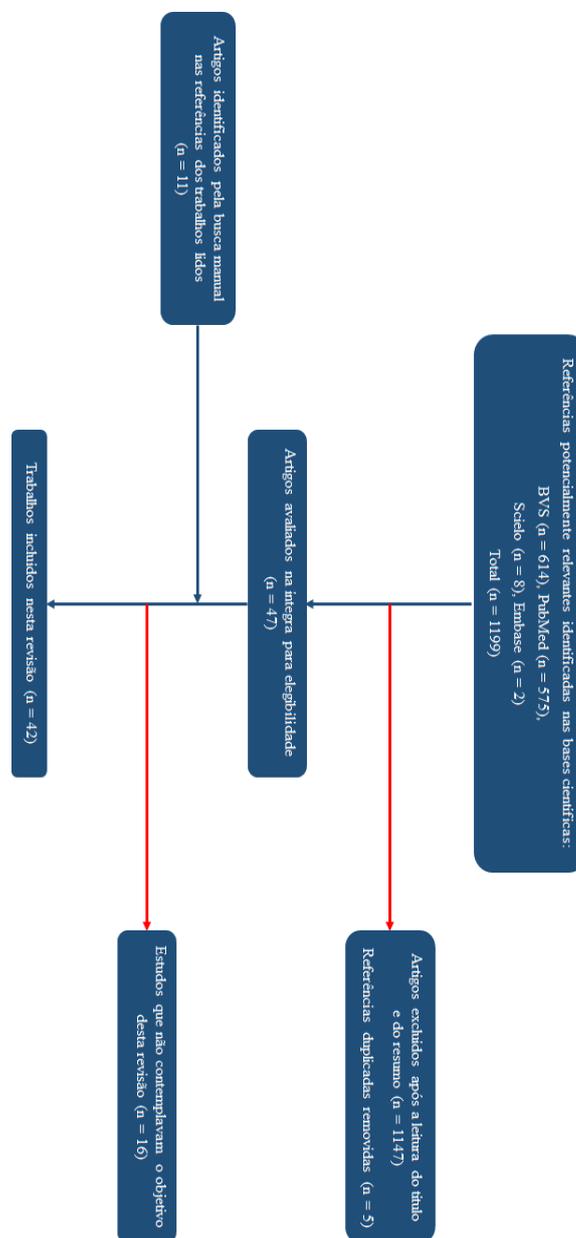


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos utilizados nesta revisão. O número de artigos em cada etapa está indicado entre parênteses



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Modelos de estudo do papel da microbiota intestinal

Os animais têm sido o modelo de escolha para estudos toxicológicos há décadas. Especificamente, camundongos e ratos são amplamente empregados como animais experimentais devido à sua semelhança anatômica e fisiológica com os humanos. Embora existam diferenças notáveis, os camundongos são largamente usados como modelo para estudos da microbiota intestinal, pois apresentam estrutura bastante semelhante do trato gastrointestinal e disponibilidade de modelos sem germes e geneticamente modificados. O melhor modelo consiste em camundongos livres de germes inoculados com uma microbiota humana, os quais desenvolvem-na. No entanto, existem duas limitações importantes com esses modelos: 1) animais criados em ambientes livres de germes têm algumas diferenças no desenvolvimento, particularmente nos intestinos e no sistema imunológico; 2) dúvida enquanto a representação do microbioma humano em uma espécie com sistema imunológico diferente. Nestes modelos murinos, o produto químico em estudo pode ser administrado por gavagem oral, misturado à água potável ou à ração, por via nasal ou exposição cutânea (KOONTZ, 2019; VELMURUGAN, 2018).

De acordo com Bertotto, Catron e Tal (2020) o peixe-zebra é um modelo que permite avaliar a microbiota como um fator modificador da neurotoxicidade de produtos químicos ambientais. Este é um modelo emergente para estudos do eixo microbiota-intestino-cérebro (uma complexa comunicação bidirecional entre os microrganismos que residem no trato gastrointestinal e o sistema nervoso central do hospedeiro) e também é capaz de demonstrar interações entre produtos químicos e microbiota, nas quais os microrganismos intestinais influenciam a toxicidade dos xenobióticos por meio de reações de ativação ou desintoxicação. Dessa forma, a partir da exposição direta de peixes colonizados e axênicos (livre de germes) a

produtos químicos e da posterior avaliação do seu sistema nervoso em desenvolvimento usando fenotipagem comportamental, é demonstrada a influência da microbiota intestinal sobre a neurotoxicidade dessas substâncias.

Uma limitação elencada por Atashgahi e colaboradores (2018) é que, embora as abordagens toxicológicas tradicionais, que usam experimentos de curto prazo de exposição a altas doses, sejam informativas sobre a toxicidade e o impacto de xenobióticos, elas não representam cenários de exposição crônica a baixos níveis ao longo da vida. Uma classe importante de xenobióticos são os compostos halogenados, que entram em contato com o ser humano principalmente através da ingestão de água e alimentos contaminados. Entretanto, as concentrações ingeridas nos recursos hídricos e alimentares estão, na maioria dos casos, abaixo dos limiares regulatórios. Dessa forma, pouco se sabe sobre o impacto fisiológico, reatividade, bioacumulação e toxicidade cumulativa desses contaminantes e de seus metabólitos.

Linhagens de células humanas ou animais *in vitro* são também utilizadas como modelo para avaliação de risco toxicológico, economizando tempo e evitando o sacrifício de grande número de animais experimentais. Células microbianas de diferentes regiões podem ser cultivadas sob condições específicas do trato gastrointestinal para imitar de forma realista o microbioma de interesse. A principal limitação desse modelo é que nem todos os microrganismos podem ser cultivados. Assim, esse sistema não representa todo o microbioma de um organismo. Além disso, não é possível reproduzir a interação hospedeiro-microbioma completa (por exemplo, circulação entero-hepática), que pode ser importante para a toxicidade geral de um composto (KOONTZ, 2019; VELMURUGAN, 2018).

Mecanismos subjacentes da interação entre microbiota intestinal e xenobióticos

O trato gastrointestinal é a principal rota pela qual os xenobióticos entram no organismo humano. A participação do metabolismo



bacteriano é influenciada pela quantidade de compostos que chegam até o intestino distal, onde a concentração de microrganismos é máxima. Os produtos químicos ambientais mal absorvidos após a ingestão são direcionados ao intestino delgado distal e ao ceco por peristaltismo e podem ser diretamente metabolizados pela microbiota gastrointestinal. A maioria dos xenobióticos são apolares e, portanto, podem ser absorvidos pelo trato gastrointestinal. Uma vez absorvidos, são transportados pelo sistema porta para o fígado para desintoxicação. O fígado tende a oxidar os xenobióticos, formando conjugados com ácido glicurônico, sulfato ou glutatona, que podem ser excretados na bile (CLAUS; GUILLOW, ELLERO-SIMATOS, 2017).

Segundo Koontz e colaboradores (2019), as interações químico-microbianas podem ser categorizadas em duas classes: modulação microbiológica da toxicidade (MMT) e modulação tóxica do microbioma (MTM). A modulação microbiológica da toxicidade refere-se à transformação de um produto químico por enzimas ou metabólitos microbianos de maneira a torná-lo mais ou menos tóxico. A modulação tóxica do microbioma é uma alteração na microbiota resultante de uma exposição química. Para os fins desta revisão, focamos no primeiro tipo de interação descrita (MMT).

O primeiro mecanismo pelo qual a toxicidade de uma substância pode ser afetada é pela transformação enzimática do composto para uma forma que poderá ser mais ou menos tóxica. Pelo menos cinco categorias principais de enzimas bacterianas metabolizadoras foram identificadas: azorredutases, nitrorredutases, β -glicuronidases, sulfatases e β -liases. Um segundo mecanismo pelo qual o microbioma pode afetar a toxicidade de uma substância diz respeito à alteração de sua biodisponibilidade, tornando-a mais ou menos acessível ao organismo. Por fim, o microbioma pode afetar o potencial tóxico de uma substância interferindo nos mecanismos de desintoxicação do hospedeiro. Dois mecanismos são descritos: metabólitos microbianos que causam a desregulação das enzimas da fase I e da fase II da biotransformação hepática; e

interrupção das vias de excreção do hospedeiro pela modificação de conjugados da fase II. Ao entrar no intestino, onde o metabolismo da microbiota ocorre, os metabólitos hepáticos podem ser desconjugados e reduzidos, resultando na formação de moléculas apolares de menor peso molecular, que são reabsorvidas. A desconjugação pode regenerar o xenobiótico original ou formar novos metabólitos tóxicos (KOONTZ et al., 2019; CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2017).

Collins e Patterson (2020) classificam esses mecanismos em: diretos – quando a modificação do xenobiótico resulta de uma interação direta entre a microbiota e o xenobiótico; e indiretos. Entre os mecanismos diretos, encontram-se: a inativação de xenobióticos ou metabólitos ativos; a bioativação de um precursor em um metabólito ativo; a reativação de compostos desintoxicados pelo hospedeiro que entraram novamente no cólon através da circulação entero-hepática. Já os mecanismos indiretos são: a redução da absorção e, conseqüentemente, da biodisponibilidade xenobiótico, que, por sua vez, pode ocorrer por meio da modificação da permeabilidade intestinal, do espessamento da camada de muco intestinal e do sequestro da substância através de ligação direta; a expressão e atividade alteradas das enzimas metabolizadoras de xenobióticos do hospedeiro (CYP450s, conjugadores, transportadores de medicamentos) e dos receptores nucleares que controlam sua expressão (PXR, CAR, AHR, FXR, etc.).

Intoxicação por Medicamentos

Os termos "toxicomicrobiômica" e "farmacomicrobiômica" surgiram na literatura recente devido ao crescente interesse no metabolismo de compostos xenobióticos mediado por microbioma e sua influência nos resultados fisiológicos. Sabe-se que a microbiota intestinal atua no metabolismo de mais de 40 medicamentos, podendo afetar a eficácia e a toxicidade destes fármacos, e esse número pode ser bem maior. Zimmermann e colaboradores



(2019) avaliaram a capacidade de 76 espécies/cepas bacterianas (que representam os principais filos do microbioma intestinal humano) para modificar quimicamente 271 drogas orais, selecionadas de forma a abranger diversas indicações clínicas (excluindo antibióticos), propriedades físico-químicas e concentrações intestinais previstas, *in vitro*. Os pesquisadores descobriram que os níveis de quase dois terços (176) das drogas testadas são significativamente reduzidos (>20%, com $p \leq 0,05$) por pelo menos uma cepa bacteriana e que cada cepa metaboliza 11-95 diferentes drogas. Essas interações microbioma-medicamento podem ser benéficas ou prejudiciais, e a diversidade de composição e atividade da microbiota entre as pessoas se reflete nas variações interpessoais de respostas a medicamentos (TARASIUK; FICHNA, 2019; GUTHRIE; KELLY, 2019; KOONTZ et al., 2019; LI; HE; JIA, 2016).

A influência da microbiota no metabolismo das drogas está vinculada aos mecanismos de degradação e de ativação dos compostos, assim como à modulação de enzimas do indivíduo que metabolizam os medicamentos. O metabolismo redutivo e as reações hidrolíticas se destacam no processo transformação das drogas pela microbiota. Além disso, ocorrem também as reações de descarboxilação, desidroxilação, desalquilação, desalogenação formação de amina/desaminação, acetilação/desacetilação, desmetilação, desnitração, clivagem de óxidos de nitrogênio e proteólise com envolvimento das enzimas microbianas (WILSON; NICHOLSON, 2016; GIMENEZ-BASTIDA et al., 2017; GUTHRIE; KELLY, 2019).

Medicamentos antitumorais

O irinotecano é um fármaco quimioterápico que inibe a topoisomerase I a partir de seu metabólito ativo SN-38, reduzindo a replicação do DNA. É utilizado no tratamento do câncer colorretal, pulmonar, gástrico, pancreático e de pequenas células avançado. No metabolismo do irinotecano, enzimas hepáticas produzem uma forma inativa de SN38 glicuronizada (SN-38G), que entra no intestino pela

excreção biliar. No entanto, enzimas microbianas chamadas beta-glicuronidases, no intestino, podem reativar o SN-38G em uma reação conhecida como "desconjugação", na qual o grupo glicuronídeo é hidrolisado. O consequente acúmulo de SN-38 no cólon causa danos às células epiteliais que contribuem para a ocorrência de diarreia grave em alguns pacientes. Sabe-se que a inibição da enzima β -glicuronidase reduz a incidência de diarreia provocada pelo irinotecano. As estruturas de tal enzima foram encontradas nas bactérias *S. agalactiae*, *C. perfringens*, *E. coli* e *B. fragilis*, mostrando que esses microrganismos podem colaborar com a toxicidade tanto do irinotecano quanto de outros medicamentos que sofrem o processo de glicuronidação, como o paracetamol, o diclofenaco, a codeína, o cloranfenicol, algumas vitaminas e o tamoxifeno (TARASIUK; FICHNA, 2019; WILSON; NICHOLSON, 2016; GUTHRIE; KELLY, 2019).

Além do irinotecano, a toxicidade de outros medicamentos utilizados na terapia antitumoral é influenciada pela ação da microbiota intestinal: o 5-fluoracil (5-FU) é um inibidor da timidilato sintase bastante empregado no tratamento de tumores gastrointestinais, porém, tem uso clínico limitado devido à resistência adquirida e à toxicidade gastrointestinal. De acordo com Gori e colaboradores (2019), o uso do 5-FU pode ocasionar alterações drásticas na composição da microbiota intestinal, com diminuição de cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* spp. e aumento de *Escherichia*, *Clostridium* e *Enterococcus* spp., resultando em uma inflamação que leva à mucosite intestinal exacerbada e, potencialmente, à bacteremia e sepse. Em contrapartida, a microbiota intestinal pode interferir de forma indireta no potencial tóxico do 5-FU por meio da ativação do produto natural ácido elágico. A urolitina A, um metabólito do ácido elágico gerado por microrganismos intestinais, pode aumentar a sensibilidade de células cancerosas colorretais para 5-fluorouracil (um antimetabólito antitumoral usado para câncer colorretal). Isso sugere que uma combinação de 5-fluorouracil e ácido elágico pode levar à redução da dose de 5-FU e



diminuição da toxicidade e, mais importante, aumento do benefício da dose reduzida (AZIZ et al. 2018).

A cisplatina, por sua vez, é utilizada no tratamento de várias neoplasias sólidas avançadas, como de cabeça e pescoço, ovário, colo uterino, trato biliar e pulmão. Seus efeitos de ototoxicidade e mucosite podem ser inibidos por bactérias presentes na microbiota intestinal, a exemplo de Lachnospiraceae e Lactobacillus. O crescimento desses microrganismos pode ser promovido a partir da utilização da D-metionina, fármaco que também possui propriedades antioxidantes e antiinflamatórias, protegendo, dessa forma, o paciente dos efeitos colaterais da cisplatina (GORI et al., 2019).

A toxicidade de imunoterápicos, fármacos prescritos para o tratamento de diversos tumores sólidos e neoplasias hematológicas, também é modulada pela microbiota intestinal. A colite induzida pelo anticorpo anti-CTLA-4 Ipilimumab é reduzida a partir do aumento de bactérias do filo Bacteroidetes. Esse mesmo filo bacteriano foi encontrado em maior quantidade em fezes diarréicas induzidas pelos medicamentos inibidores da tirosina quinase, como Sunitinibe, Sorafenibe, Pazopanibe, Axitinibe e Cabozantinibe, sugerindo que essa toxicidade específica está relacionada à microbiota intestinal (GORI et al., 2019).

A amigdalina é um composto glicosídeo cianogênico de ocorrência natural presente em frutas e sementes de frutas como damasco, ameixa, pêssego, maçã, mamão e amêndoas amargas e foi usado para tratamento de câncer no final dos anos 1950. O consumo de amigdalina pode causar intoxicação por cianeto, pois a molécula da amigdalina tem grupo nitrila e pode ser liberada como ânion cianeto devido à ação da β -glicosidase no corpo humano. Vários estudos em animais (comparando a administração entre via oral e via parenteral e entre ratos convencionais e ratos livre de germes) e casos de consumo humano demonstram o perigo da ingestão oral de amigdalina. Os experimentos apontam que a atividade da microflora intestinal sobre cianoglicosídeos por meio da produção de

glicosidases levam à formação de cianeto de hidrogênio (HCN). Dessa forma, os microrganismos intestinais, especialmente aqueles com alta atividade de β -glicosidase, como algumas espécies de Bacteroidetes, também determinam o grau de toxicidade e os níveis de cianeto no sangue (JASWAL; PALANIVELU; RAMALIGAN, 2018).

O antitumoral doxorubicina, quando testado no modelo nematódeo *Caenorhabditis elegans*, foi inativado através de uma deglicosilação. Essa reação, que gera 7-desoxidoxorubicinol e 7-desoxidoxorubicinolona, foi catalisada por uma enzima dependente de molibdopterina encontrada em *Raoultella planticola* e outros membros da família Enterobacteriaceae (AZIZ et al., 2018).

Experimentos com camundongos sugerem que os microrganismos intestinais são os principais envolvidos na patogênese da neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes com câncer em uso de oxaplatina. A evidência é de que o lipopolissacarídeo de bactérias intestinais seria responsável por uma resposta inflamatória à oxaliplatina no gânglio da raiz nervosa dorsal (AZIZ et al., 2018).

Medicamentos antivirais

O medicamento antiviral brivudina (BVDU) também tem o metabolismo afetado por enzimas microbianas. Algumas espécies de Bacteroides possuem alta atividade de conversão de BVDU para o metabólito tóxico bromoviniluracil (BVU) por meio de reação de hidrólise. O BVU se torna prejudicial ao paciente principalmente quando a brivudina é coadministrada com o medicamento antitumoral 5-fluoracil, citado anteriormente, ou com pró-fármacos como o tegafur. Sabe-se que o metabólito (BVU) inativa a enzima hepática dihidropirimidina desidrogenase (DPD), consequentemente desativando o 5-FU e promovendo o seu acúmulo na circulação sistêmica e aumento da toxicidade (WILSON; NICHOLSON, 2016).

De forma semelhante ao que ocorre com a BVDU, quando há coadministração do 5-FU com a droga antiviral sorivudina, um metabólito da sorivudina é ligado a enzimas hepáticas de forma



irreversível, impedindo a metabolização do 5-FU e resultando em bioacumulação desse medicamento antitumoral e consequente toxicidade. O metabólito citado, o (e)-5-(2-bromovinil) uracila, é produzido por fermentação por bactérias da microbiota intestinal, principalmente por *Bacteroidetes* sp. ou enterobactérias, como *Klebsiella pneumoniae* (SUN; CHEN; SHEN, 2019).

Paracetamol/Acetaminofeno

O acetaminofeno, também conhecido como paracetamol, é um fármaco que possui propriedades analgésicas e antipiréticas amplamente utilizado. Porém, doses excessivas desse medicamento podem desencadear hepatotoxicidade grave. A microbiota intestinal é uma fonte potencial para a variação interindividual da suscetibilidade do hospedeiro à hepatotoxicidade induzida por acetaminofeno. Isso pode ocorrer por diferentes mecanismos: 1) metabólitos derivados de bactérias são capazes de aumentar a regulação de algumas enzimas hepáticas do citocromo P450; 2) pode ocorrer depleção da capacidade de sulfonação hepática por meio da inibição competitiva por metabólitos derivados de bactéria, aumentando a proporção da droga que pode ser oxidada em um produto tóxico pelo sistema enzimático P450; 3) as bactérias intestinais hidrolisam o paracetamol conjugado para liberar o fármaco livre durante a circulação entero-hepática dos metabólitos do paracetamol, aumentando, assim, a exposição do indivíduo ao fármaco ativo para qualquer dose ingerida; 4) produtos bacterianos, como o LPS, que trafegam na veia porta para o fígado são responsáveis pela exacerbação de distúrbios hepáticos por meio da ativação de receptores TLR hepáticos. Possamai e colaboradores (2015) demonstraram, a partir de um modelo de toxicidade aguda, que a microbiota intestinal influencia o metabolismo do paracetamol, reduzindo a capacidade de sulfonação hepática. Camundongos livres de germes apresentaram hepatotoxicidade mais branda em comparação com animais alojados convencionalmente, embora não apresentassem

diferenças significativas na extensão de sua lesão hepática conforme definido pela histologia e ALT plasmática. O estudo sugere que os efeitos protetores de um intestino estéril impactam no final da evolução da insuficiência hepática aguda, na resposta metabólica à lesão inicial e no desenvolvimento de disfunção extra-hepática, como insuficiência renal associadas ao paracetamol. Os autores ainda levantam a possibilidade de intervenção terapêutica para modificar a microbiota intestinal por meio de antibióticos de limpeza intestinal ou de inibição farmacológica da sinalização de TLR4 no tratamento de pacientes com insuficiência hepática aguda causada pelo fármaco.

Segundo Gong e colaboradores (2018), a hepatotoxicidade causada pelo paracetamol possui uma variação diurna - geralmente tem maior gravidade quando o fármaco é ingerido à noite. Evidências mostram que essa flutuação está relacionada com a variação da expressão dos genes metabólicos hepáticos e com o nível de glutatona hepática (molécula que neutraliza metabólitos tóxicos do acetaminofeno). Esses autores concluíram que a microbiota intestinal também influencia na variação diurna da hepatotoxicidade causada por acetaminofeno: em seu estudo, foi observado que as quantidades do metabólito microbiano intestinal 1-fenil-1,2-propanodiona (PPD) estavam significativamente mais elevadas em camundongos que receberam o fármaco quando a luz estava apagada (simulando o período da noite) quando comparadas às quantidades do mesmo metabólito em camundongos que receberam o medicamento quando a luz estava acesa (simulando o período diurno). O PPD provoca depleção dos níveis hepáticos de glutatona e, conseqüentemente, diminui a proteção contra as lesões hepáticas causadas pelo acetaminofeno.

Em contrapartida, Saeedi e colaboradores (2020) demonstraram que a administração de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) é capaz de atenuar a hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno em camundongos convencionais. Esse efeito protetor deve-se em parte pela produção do ácido 5-metoxi-indolacético, que é



responsável pela ativação do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), considerado o regulador mestre da resposta antioxidante do organismo. Os autores comprovaram essa sinalização em dois organismos-modelo, *Drosophila melanogaster* (inseto) e *Mus musculus* (camundongo). Além disso, os LGG levaram a uma melhora na função da barreira epitelial intestinal. Ademais, Xue e colaboradores (2016) afirmam que a microbiota intestinal pode atenuar a lesão hepática induzida pelo acetaminofeno de forma indireta: as bactérias do cólon podem converter flavonoides em vários ácidos fenólicos simples que podem ser absorvidos pela circulação e exercer efeitos biológicos no organismo. O flavonoide quercetina; que é um dos polifenóis mais abundantes presentes em frutas, vegetais e plantas medicinais; embora ofereça muitos efeitos benéficos à saúde humana, é pouco absorvida no trato gastrointestinal. Felizmente, o metabolismo das bactérias intestinais possibilita a sua conversão em ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC), que exerce efeito hepatoprotetor, reduzindo a toxicidade induzida pelo acetaminofeno.

Antiinflamatórios não-esteroides (AINEs)

Os antiinflamatórios não-esteroides (AINEs) que contém uma porção de ácido carboxílico, como diclofenaco, indometacina e cetoprofeno, são facilmente conjugados com glicuronídeo no fígado e excretados na bile. Esses compostos, entretanto, podem ser hidrolisados por β -glicuronidases no intestino, causando um dos efeitos tóxicos mais frequentes dos AINEs, que é a enteropatia. Em sua revisão, Noh e colaboradores (2017) mencionam diferentes estudos nos quais a administração de antibióticos ou de probióticos em camundongos apresenta efeitos satisfatórios no alívio da enteropatia induzida por AINEs, comprovando a participação da microbiota intestinal na toxicidade desses medicamentos.

Digoxina

A digoxina é um produto químico tóxico produzido por uma planta e pertence à classe dos glicosídeos cardíacos, sendo usado para tratar

insuficiência cardíaca e arritmia. Há décadas, sabe-se que a bactéria do intestino humano *eggerthella lenta* reduz a digoxina ao metabólito inativo di-hidrodigoxina, diminuindo a eficácia e a toxicidade do medicamento. Recentemente, Koppel e colaboradores (2018) identificaram uma enzima chamada *Cgr2*, codificada pela *E. lenta*, que inativa a digoxina e outras toxinas vegetais relacionadas.

Benzodiazepínicos

Para os benzodiazepínicos, que são medicamentos utilizados como ansiolíticos e hipnóticos, mas também como relaxantes musculares e anticonvulsivantes, a enzima microbiana intestinal nitrorredutase mostrou ter um importante papel metabólico: ela reduz os grupos nitro presentes nos compostos a aminas. A nitrorredução foi demonstrada nos benzodiazepínicos nitrazepam, clonazepam e bromezepam e tal reação pode ocasionar efeitos tóxicos indesejáveis, como a teratogenicidade relacionada ao nitrazepam (WILSON; NICHOLSON, 2016).

Metotrexato

Metotrexato (MTX) é um análogo estrutural do ácido fólico que bloqueia o metabolismo do folato, levando à supressão da síntese de novo de purinas e pirimidinas. O MTX tem sido usado com sucesso em muitos regimes quimioterápicos e no tratamento de doenças autoimunes, sozinho ou em combinação com outros agentes. No entanto, o potencial curativo do MTX, às vezes, é prejudicado devido à sua toxicidade de múltiplos órgãos, incluindo toxicidade gastrointestinal, toxicidade da medula óssea, cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. A toxicidade intestinal tem sido o principal fator limitante da dose administrada e a mucosite intestinal induzida por MTX pode afetar todo o trato gastrointestinal e causar má absorção, diarreia e dor abdominal intensa, resultando em perda de peso e até interrupção da quimioterapia. Os dados de estudos *in vitro* e *in vivo* de Zhou et al. (2018) indicaram que *Bacteroides fragilis* pode melhorar significativamente o processo inflamatório



promovido pelo MTX. Foi demonstrado (em células Caco2 e IEC6) que *B. fragilis* pode diminuir de forma eficiente a secreção de citocinas inflamatórias (IFN- γ e IL-1 β) induzida por MTX e potencializar a redução na expressão de IL-6. Análises histológicas de tecidos intestinais de camundongos demonstraram que os animais tratados com MTX exibiram danos à mucosa muscular, que foi mais grave em camundongos pré-tratados com metronidazol e significativamente aliviados por gavagem com *B. fragilis*.

Triptolídeo (TP)

O triptolídeo (TP) é uma droga que possui múltiplas funções farmacológicas, com atividades antiinflamatórias, de modulação imune, antiproliferativas e pró-apoptóticas, com potencial para tratar doenças inflamatórias, autoimunes e neoplásicas. No entanto, o TP causa toxicidade multissistêmica severa, a qual inclui hepatotoxicidade, enterotoxicidade, cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e toxicidade reprodutiva, representando uma grande limitação para seu uso na prática clínica. Alguns estudos indicam que a microbiota intestinal participa da farmacocinética do TP, interferindo nas respostas toxicológicas a essa droga. No trabalho de Huang e colaboradores (2020), foi observado o aumento da hepatotoxicidade do TB após a pré-eliminação da microbiota intestinal de camundongos e a melhora da lesão hepática após a reconstrução de tal microbiota. Nesse caso, segundo os autores, a influência da microbiota na intoxicação por TB está relacionada ao efeito protetor de um ácido graxo de cadeia curta produzido principalmente por bactérias intestinais, o propionato. Tal substância está envolvida no metabolismo dos ácidos graxos e é capaz de aumentar a ciclagem hepática de piruvato e de auxiliar no suplemento energético, resultando em um aumento de ATP no fígado. Além disso, o propionato atua na manutenção da composição imunológica do hospedeiro, exercendo efeitos cardioprotetores após infarto do miocárdio.

Tacrina

Yip e colaboradores (2018) investigaram o papel do eixo da microbiota fígado-intestino na hepatotoxicidade da tacrina, cuja etiologia ainda é desconhecida. Esse fármaco é o primeiro inibidor da colinesterase de ação central aprovado para o tratamento da doença de Alzheimer e apresenta variabilidade interindividual significativa em sua farmacocinética. Por meio de uma estratégia integrada combinando farmacocinética, toxicologia, metabonomia, genômica e metagenômica os pesquisadores demonstraram influências pertinentes de microrganismos intestinais na modificação da hepatotoxicidade da tacrina. A análise do microbioma revelou uma composição rica em bactérias produtoras de β -glucuronidase, como *Bacteroides* e *Enterobacteriaceae*, em ratos que apresentaram forte resposta (níveis elevados de transaminases) após a administração de tacrina, sugerindo que o microbioma intestinal desses animais promoveu a hidrólise do conjugado tacrina-N-glucuronida. A reciclagem entero-hepática aumentada de tacrina explica a maior toxicidade.

Xenobióticos vegetais

Uma grande quantidade de xenobióticos de origem natural, como extratos de plantas medicinais e outros suplementos dietéticos, também estão sendo estudados quanto às suas interações com o microbioma (AZIZ et al., 2018).

A berberina, que é um alcaloide natural encontrado em plantas chinesas, é tradicionalmente utilizada no tratamento da diarreia e recentemente tem sido aplicada no tratamento de síndrome metabólica. O mecanismo de absorção da berberina era pouco compreendido, já que a substância apresenta baixa solubilidade em água. Então, foi demonstrado que os microrganismos intestinais transformam a berberina no metabólito solúvel em água, dihidroberberina. Uma vez absorvida, a dihidroberberina é convertida de volta em berberina e inicia seu efeito farmacológico (AZIZ et al., 2018).

O extrato de polifenol de semente de uva (GSPE), comumente conhecido por sua atividade



antioxidante, contém uma série de compostos polifenólicos com atividade neuroprotetora e tem sido utilizado para a doença de Alzheimer. Investigações acerca do impacto do GSPE em camundongos com doença de Alzheimer, com foco na participação da microbiota intestinal na atividade do GSPE, demonstraram que os microrganismos intestinais convertem os polifenóis em ácidos fenólicos. Dois particularmente importantes (ácido 3-hidroxibenzoico e ácido 3-(3-hidroxifenil) propiônico) apresentaram níveis aumentados no cérebro e foram responsáveis por atrasar a neurodegeneração ao inibir a agregação de β -amiloide no cérebro e, assim, interromper a progressão da doença de Alzheimer (AZIZ, 2018).

Outro composto fenólico de uso medicinal é a curcumina, cujas atividades antiinflamatória e antioxidante são bem descritas. Estudos sugerem que a atividade farmacológica da curcumina deve-se à formação de metabólito tetrahidrocurcumina pela microbiota intestinal (com destaque para *Escherichia coli*) através da enzima CurA (curcumina di-hidrocurcumina redutase dependente de NADPH), que também demonstrou capacidade de metabolizar o fenólico resveratrol (SWANSON, 2015).

Intoxicação por produtos químicos ambientais

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP)

Os HAPs são poluentes orgânicos comuns gerados pela combustão incompleta de combustíveis. Podem ser encontrados em partículas de ar urbano, na fumaça do tabaco, na combustão do diesel e em produtos alimentares, como carne grelhada e defumada. A toxicidade dos HAP pode ser mediada por propriedades estrogênicas e por possível potencial carcinogênico. Microrganismos presentes no cólon humano podem bioativar os HAP, convertendo-os em metabólitos estrogênicos. Outra participação de relevância toxicológica da microbiota intestinal é a capacidade de regenerar benzo(a)pireno a partir de seu conjugado hepático, revertendo o processo de

desintoxicação endógena (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2016).

Os nitro-HAPs, formados pela nitração dos HAP, também estão presentes no ar urbano e nas emissões de diesel e possuem amplo espectro de propriedades mutagênicas, genotóxicas e carcinogênicas. Sua metabolização tem participação significativa da microbiota gastrointestinal. Experimentos com o 2-nitrofluoreno (NF), um dos nitro-HAPs dominantes no ambiente, sugerem que as bactérias gastrointestinais protegem seu hospedeiro da formação de metabólitos mutagênicos do NF, o que foi demonstrado tanto *in vitro*, pela remoção da mutagenicidade de ação direta do NF através da incubação com fezes humanas; quanto *in vivo*, pela comparação do metabolismo do NF em ratos convencionais versus ratos livres de germes, que revelou menor formação de metabólitos mutagênicos nos ratos com microbiota. Entretanto, a formação de adutos de DNA, que tem associação com o desenvolvimento de câncer, foi detectada apenas nos ratos convencionais (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2016).

Nitrotoluenos

Os nitrotoluenos são intermediários da fabricação de corantes e plásticos. O 2-nitrotolueno e o 2,6-dinitrotolueno são exemplos de nitrotoluenos cuja genotoxicidade sofre grande influência das bactérias intestinais. Eles são absorvidos no intestino delgado e metabolizados pelo fígado em álcool 2-nitrobenzílico e álcool 2,6-dinitrobenzílico. Estes compostos são conjugados com ácido glicurônico e excretados na bile. A microbiota gastrointestinal hidrolisa o glicuronídeo ligado e reduz um ou ambos os grupos nitro. Os derivados amino produzidos por essa redução são então absorvidos e oxidados no fígado, onde se ligam covalentemente ao DNA (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2016).

Pesticidas

Pesticida é um termo genérico para um grupo heterogêneo de produtos químicos utilizados no controle de pragas, estando incluídos



os herbicidas, fungicidas, inseticidas, entre outros. As famílias químicas mais utilizadas são organofosforados, organoclorados, carbamatos, triazinas e piretroides. Esses produtos são amplamente aplicados no mundo todo devido aos consideráveis benefícios econômicos relacionados à elevação da qualidade e do rendimento de cultivos agrícolas. Apesar de não ser um organismo-alvo para os pesticidas, o ser humano vem sendo exposto a essas substâncias, seja de forma acidental ou intencional, fato que caracteriza uma preocupação crescente em relação aos riscos à saúde provocados por elas. Resíduos de pesticidas podem adentrar no solo, na água e no ar, sendo observados em alimentos, água potável e águas subterrâneas; assim, tais substâncias podem penetrar no organismo humano de diversas maneiras. O trato gastrointestinal constitui a primeira barreira física e biológica para os alimentos contaminados, sendo o primeiro local de exposição aos pesticidas. O papel da microbiota intestinal tem sido associado ao metabolismo de muitas dessas substâncias (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2016; YUAN et al., 2019).

O diclorodifeniltricloroetano (DDT) é um inseticida pertencente ao grupo dos organoclorados, possuindo atividade estrogênica e antiandrogênica em vários tecidos e sendo associado ao risco aumentado de câncer e de doenças metabólicas. Experimentos sugerem que o DDT pode ser metabolizado a diclorofenil diclorofenilato (DDD) pela microbiota do intestino. Entretanto, ainda não é claro se essa biotransformação corresponde à bioativação ou à desintoxicação, pois DDT e DDD são prováveis desreguladores endócrinos em humanos (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2016).

O propaclar é um herbicida acetamida cuja fabricação foi interrompida. A conjugação do composto original protege contra a citotoxicidade demonstrada em ratos. A microbiota gastrointestinal pode metabolizar os conjugados de glutatona e cisteína excretados na bile, aumentando a toxicidade mediante à desconjugação (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2016).

Os policloreto de bifenila (PCBs) constituem um grupo de 209 produtos químicos da classe dos organoclorados e são altamente resistentes à degradação ambiental. Apesar da proibição de sua fabricação em muitos países, os PCBs continuam sendo lançados no ambiente por meio de descarte inadequado e de vazamentos acidentais em equipamentos que contém a substância. A exposição humana ocorre principalmente através da ingestão de alimentos contaminados e está associada ao risco aumentado de várias anomalias, como câncer de mama, retardo do neurodesenvolvimento infantil, anormalidades reprodutivas, comprometimento imune e desregulação metabólica. A microbiota intestinal desempenha um papel relevante sobre uma das vias metabólicas dos PCBs, contribuindo para a formação do sulfeto de metila PCB (MeS-PCB). Isto é importante do ponto de vista toxicológico, pois o MeS-PCB se acumula em tecidos humanos, como tecido adiposo, fígado e pulmão, podendo ocasionar vários distúrbios (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2016; ATASHGAHI et al., 2018).

O clorpirifós é um inseticida organofosforado amplamente utilizado comercialmente. Apesar de seu uso residencial ser proibido devido à toxicidade ambiental por ele causada, organismos não-alvo (incluindo os seres humanos) são expostos a esse produto devido à contaminação da água e do solo com seus resíduos. Assim como os outros pesticidas organofosforados, o clorpirifós possui três ligações fosfoéster que inibem a acetilcolinesterase (AChE), produzindo neurotoxicidade. Além disso, induz dano hepático e estresse oxidativo. A microbiota intestinal pode influenciar de forma alternativa a toxicidade desse pesticida, a depender do metabolismo favorecido – algumas cepas de *Lactobacillus* e *E. coli* são capazes de metabolizar o clorpirifós em um composto menos tóxico, o 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCP). Entretanto, foi demonstrado em moscas de *D. melanogaster* que a bactéria *Lactobacillus plantarum* foi responsável por converter o clorpirifós em seu metabólito mais tóxico, o clorpirifós oxon, que inibe de 10 a 100 vezes mais a AChE em relação ao produto original.



Ademais, tal inseticida provoca disbiose na microbiota intestinal, com diminuição do número de bactérias benéficas, podendo comprometer a função e a integridade intestinal (DAISLEY ET AL., 2018; YUAN ET AL., 2019). Evidências crescentes destacam a aplicação de probióticos na redução dos efeitos adversos de pesticidas. Vários tipos de lactobacilos são capazes de estimular os mecanismos de desintoxicação do próprio hospedeiro na defesa contra a exposição a pesticidas (FENG et al., 2019).

Os efeitos de pesticidas sobre a microbiota intestinal são amplamente investigados e as alterações na composição e na produção de metabólitos foram demonstradas em diversos exemplos de exposição aos praguicidas, incluindo inseticidas, fungicidas e herbicidas. Entre eles, estão: o diazinon (organofosforado), o hexaclorociclohexano (organoclorado), a permetrina (composto piretróide) e os neonicotinóides, na classe dos inseticidas; o carbendazim, o imazalil, o propamocarbe e o epoxiconazol, entre os fungicidas; e os herbicidas à base de glifosato e os pentaclorofenol, representando os herbicidas. A partir de mudanças na microbiota, efeitos subsequentes são observados na saúde do hospedeiro (YUAN et al., 2019).

Apesar dos estudos afirmarem a importância da microbiota intestinal no processo de intoxicação por pesticidas, foram encontrados poucos trabalhos recentes que elucidem de fato qual a influência desses microrganismos na toxicocinética e toxicodinâmica de tais compostos e esclarecendo acerca dos mecanismos pelos quais atuam aumentando ou diminuindo os efeitos tóxicos.

Intoxicação por metais

Mercúrio

O mercúrio (Hg) pode apresentar-se nas formas elementar, orgânica e inorgânica, com propriedades toxicológicas específicas em cada uma delas. A forma orgânica é, frequentemente, a mais tóxica, sendo o metilmercúrio (MeHg) sua principal fonte. A maneira mais frequente de

exposição do ser humano ao Hg é por meio da ingestão de peixes contaminados. Estudos toxicológicos demonstraram a importância da microbiota gastrointestinal no metabolismo do Hg, evidenciando sua participação na desmetilação e excreção do mercúrio e, conseqüentemente, menor acúmulo nos tecidos. É interessante destacar que para controlar a quantidade de metilmercúrio no organismo, é preciso compreender tanto o processo de desmetilação quanto o de metilação do mercúrio. Existem hipóteses de que as bactérias que habitam o intestino humano tenham também um papel ativo na metilação do mercúrio, porém, algumas limitações metodológicas foram apontadas nos primeiros estudos que favoreceram tal hipótese, não sendo os seus resultados totalmente confiáveis. Trabalhos mais recentes também obtiveram resultados contraditórios acerca da conversão em MeHg feita pela microbiota humana. Um estudo mais completo sobre microrganismos de metilação do mercúrio, envolvendo os genes de metilação do Hg, sugeriu que o risco de conversão endógena em MeHg no intestino humano poderia ser baixo, mas não desprezível. Dessa forma, para diminuir os efeitos tóxicos, é importante que a microbiota intestinal normal esteja regulada de forma a desmetilar o MeHg, sem aumento de organismos capazes de metilar o mercúrio, como leveduras e *E. coli* (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2016; MARTÍN-DOIMEADIOS; MATEO; JIMÉNEZ-MORENO, 2017).

Arsênio

O arsênio é um contaminante ambiental ubíquo, estando entre os tóxicos ambientais mais comuns e perigosos do mundo. A via mais comum de exposição humana ocorre pelo consumo de água contaminada, mas há várias outras fontes potenciais de exposição: ingestão de alimentos contaminados, contato com solos e poeira contaminados (mais comum em crianças), inalação (queima de combustíveis fósseis, pesticidas agrícolas, fumaça do tabaco, vapor de cigarros eletrônicos) e medicamentos (CORYELL; ROGGENBECK; WALK, 2019). Coryell e colaboradores (2018) demonstraram a partir de



experimentos com camundongo tratados com antibióticos que a perturbação ou ausência do microbioma aumenta a bioacumulação e a toxicidade do arsênico no hospedeiro. O estudo também revelou que o transplante de fezes humanas restaurou a proteção nesses camundongos, fornecendo a primeira evidência *in vivo* de que o microbioma humano protege contra a toxicidade do arsênico. As bactérias nas fezes humanas possuem genes que codificam enzimas ativas ao arsênico que podem transformar bioquimicamente o arsênico *in vitro* por meio de diferentes tipos de reação, como a metilação, que é a principal via de desintoxicação sistêmica em humanos e em muitos animais. As bactérias também podem fornecer benefícios indiretos ao hospedeiro durante a exposição ao arsênico, produzindo metabólitos que, de outra forma, permitem a excreção e o reparo tecidual. Além disso, podem bioacumular essa toxina, o que pode ajudar a limitar a exposição do hospedeiro. Apesar das evidências disponíveis, são necessárias mais pesquisas para quantificar o metabolismo microbiano do arsênico *in vivo* e para identificar os mecanismos subjacentes que influenciam a captação, o metabolismo e a excreção do hospedeiro e, dessa forma, modulam a toxicidade do arsênio ingerido (CORYELL; ROGGENBECK; WALK, 2019).

Bismuto

O bismuto é um composto com múltiplas aplicações, sendo encontrado na composição de produtos farmacêuticos, cosméticos, pigmentos industriais, ligas e aditivos cerâmicos, além de ter poder catalítico em algumas reações. O bismuto pode ser transformado no seu derivado volátil tóxico trimetilbismuto por ação de bactérias intestinais. Essa produção de derivados voláteis ocorre com outros elementos, como arsênio, antimônio, estanho e chumbo. Como os derivados voláteis são geralmente mais tóxicos que seus precursores inorgânicos, essas reações de transformação metaloide mediadas por bactérias podem ter um impacto significativo no hospedeiro (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2017).

Cromo

O cromo (Cr) é um metal pesado tóxico comum e possui potencial mutagênico e cancerígeno em humanos. Wu e colaboradores (2017) demonstraram que a administração de *Lactobacillus plantarum* TW1-1 – uma cepa probiótica derivada de produtos lácteos fermentados com capacidade conhecida de redução do Cr – foi capaz de atenuar a toxicidade induzida pelo Cr (VI), modificando a estrutura e o funcionamento da microbiota intestinal em camundongos. Os animais suplementados com TW1-1 não apresentaram danos hepáticos e tiveram menores níveis de marcadores do estresse oxidativo em relação àqueles que foram apenas expostos ao Cr (VI). Os microrganismos intestinais dos camundongos que receberam TW1-1 obtiveram uma maior capacidade de redução do Cr (VI). Esse estudo atenta para o fato de que o papel da microbiota intestinal na proteção contra a toxicidade de metais pesados pode ser potencializado através de alterações na sua composição e função em um processo denominado “remediação intestinal”.

A suplementação de mamíferos com probiótico único ou com uma combinação de probióticos mostra resultados positivos na atenuação da toxicidade de outros metais pesados além do cromo, incluindo cádmio, chumbo, mercúrio e arsênio. Normalmente, as cepas probióticas utilizadas são do gênero *Lactobacillus*, tendo em vista sua excelente capacidade de ligação aos metais pesados e consequente diminuição da disponibilidade para o hospedeiro. Cabe citar que esses microrganismos podem atuar por outros mecanismos, como inibição competitiva da absorção intestinal, aumento do peristaltismo e aperfeiçoamento da barreira intestinal (FENG et al., 2019).

Intoxicação por outros xenobióticos

Álcool



A partir de um estudo experimental no qual camundongos foram alimentados com uma dieta contendo etanol, Noda e colaboradores (2020) demonstraram que a administração oral de células SN13T vivas de *Lactobacillus plantarum* é capaz de reduzir os sintomas de intoxicação alcoólica e evitar a morte induzida pela ingestão de etanol ($p < 0,001$). O fato de esses resultados não terem sido encontrados com a administração de células mortas sugere que células SN13T vivas ou sua colaboração com outras bactérias intestinais possam gerar compostos bioativos, que, por sua vez, podem inibir cooperativamente a síntese de produtos nocivos no trato intestinal.

Em um outro estudo, realizado com modelo de ingestão excessiva de álcool por ratos, Neyrinck e colaboradores (2016) testaram a hipótese de efeito hepatoprotetor do extrato de ruibarbo e avaliaram a relação da microbiota intestinal com os distúrbios metabólicos e inflamação hepática. Como resultado, o extrato de ruibarbo foi capaz de reduzir a inflamação e o estresse oxidativo no tecido hepático induzidos pela ingestão aguda de álcool em excesso. O trabalho destacou que a administração do extrato em baixas doses esteve associado a mudanças profundas da microbiota intestinal, que seria uma das vias de redução de marcadores inflamatórios e oxidativos. A hipótese é de que as alterações provocadas na microbiota estejam envolvidas na maior renovação de células epiteliais da barreira intestinal, reduzindo os danos hepáticos, uma vez que a permeabilidade intestinal está envolvida na fisiopatologia da inflamação hepática.

Em convergência com o trabalho de Neyrinck et al. (2016), Wang e colaboradores (2017) fornecem outra evidência que permite reconhecer a possível influência da microbiota intestinal em situações de intoxicação. Embora não seja esse o foco do estudo (este aborda o efeito benéfico do transplante de microbiota fecal na encefalopatia hepática em ratos com disfunção hepática aguda induzida por tratamento com tetracloreto de carbono e álcool), ele traz indicações de que intervir nessa microbiota pode ser vantajoso em um cenário de

intoxicação exógena. O TMF reduziu significativamente a expressão hepática do receptor Toll-like (TLR) 4 e TLR9, que são dois fatores críticos na regulação dos níveis circulantes de mediadores pró-inflamatórios, como interleucina (IL) -1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), diminuindo a inflamação sistêmica e a disfunção hepática. Além disso, o TMF recuperou a expressão de proteínas de junção celular, como claudina-1, claudina-6 e ocludina, resultando em menor permeabilidade intestinal. Resultados semelhantes foram encontrados no grupo de ratos tratado com probióticos.

Em um modelo murinho de lesão hepática aguda induzida por tetracloreto de carbono, Liu e colaboradores (2017) demonstraram que o pré-tratamento com o probiótico *Clostridium butyricum* reduziu significativamente a mortalidade dos camundongos e apresentou efeito hepatoprotetor, atenuando o estresse oxidativo e efeito inflamatório no tecido hepático. Ao examinar as alterações na estrutura da microbiota intestinal em termos de composições taxonômica e funcional, foi observado que o *C. butyricum* foi capaz de remodelar positivamente a diversidade de microrganismos intestinais, sendo este um importante mecanismo pelo qual exerce seu efeito hepatoprotetor. Em outro modelo de lesão hepática oxidativa aguda, Saeedi e colaboradores (2020) demonstraram que a administração de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) atenua a hepatotoxicidade induzida pelo etanol em camundongos convencionais. Esse efeito protetor deve-se em parte pela produção do ácido 5-metoxi-indolacético, que é responsável pela ativação do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), considerado o regulador mestre da resposta antioxidante do organismo.

Derivados do benzeno

Derivados do benzeno, como o nitrobenzeno, são utilizados a base para a síntese de compostos nitro aromáticos e aminas aromáticas. A exposição de animais ao nitrobenzeno evidenciou metemoglobinemia e efeitos deletérios no sistema nervoso, fígado e



epitélio seminífero. O mesmo não ocorreu em ratos livres de germes ou tratados com antibióticos. Enquanto a microbiota gastrointestinal reduz sequencialmente o nitrobenzeno para intermediários potencialmente tóxicos, como nitrosobenzeno, fenil-hidroxilamina e anilina, o metabolismo livre de participação microbiana diminui drasticamente a excreção de metabólitos redutores e seus efeitos nocivos. Assim, a microbiota gastrointestinal é um dos principais determinantes do metabolismo e toxicidade do nitrobenzeno. Em contrapartida, experimentos envolvendo o 1,3-dinitrobenzeno sugerem que as bactérias gastrointestinais podem proteger contra a sua toxicidade (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2017).

Corantes azo

Os corantes azo são compostos orgânicos portadores do grupo funcional azo ($R_1-N=N-R_2$). Esses corantes são amplamente utilizados em diversas indústrias, tais como têxtil, papelaria, alimentícia, farmacêutica e de cosméticos. Muitos estudos forneceram evidências concretas de que as azorreductases da microbiota intestinal catalisam a clivagem da ligação azo de vários corantes azo para produzir aminas aromáticas potencialmente cancerígenas (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2017).

Koppel, Maini Rekdal e Balskus (2017) também reconhecem a participação do metabolismo microbiano no aumento da exposição a agentes cancerígenos, entretanto, afirmam que as consequências biológicas da redução do azo também variam de acordo com o substrato, uma vez que a transformação microbiana de corantes alimentares azo gera metabólitos considerados não tóxicos, ao contrário do que ocorre com corantes têxteis.

Melamina

Em 2008, a melamina chamou atenção da mídia como causa de insuficiência renal e de morte em animais e crianças na China, após sua adição em alimentos para animais de estimação e na fórmula infantil. Acredita-se que esse dano renal seja consequência de cálculos renais

formados a partir de melamina e ácido úrico ou a partir de melamina e ácido cianúrico. Demonstrou-se que a toxicidade da melamina foi significativamente atenuada em ratos tratados com antibióticos e que a melamina é convertida em ácido cianúrico in vitro por bactérias cultivadas a partir de fezes de ratos. Espécies de *Klebsiella* estão associadas à produção de ácido cianúrico a partir da melamina e à nefrotoxicidade induzida por melamina. Portanto, a toxicidade renal da melamina parece ser mediada pela microbiota gastrointestinal (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2017).

Adoçantes artificiais

Os adoçantes artificiais foram introduzidos na dieta humana com o objetivo de reduzir a ingestão calórica e são encontrados em muitos alimentos comumente consumidos. O ciclamato é um dos adoçantes artificiais mais amplamente utilizados na Europa. Seu principal metabólito, ciclohexilamina, é considerado responsável pelo efeito carcinogênico do ciclamato, o que resultou no banimento do ciclamato no Reino Unido e nos EUA, embora essa toxicidade ainda seja controversa. Há evidências de que a microbiota gastrointestinal é o único local de metabolismo do ciclamato, cuja conversão ocorre a partir da clivagem hidrolítica de sua ligação com sulfamato. Além disso, os microrganismos intestinais também podem metabolizar os adoçantes artificiais esteviosídeo e xilitol usando enzimas ainda desconhecidas (CLAUS; GUILLOU; ELLERO-SIMATOS, 2017; KOPPEL; MAINI REKDAL; BALSUS, 2017).

Azoximetano

Dubey e colaboradores (2015) testaram a hipótese de que a cepa de probiótico *Pediococcus pentosaceus* GS4 pode ser capaz de amenizar a toxicidade induzida pelo azoximetano (AOM), um carcinógeno químico com efeitos tóxicos em fígado, rim e intestino. Os resultados deste estudo indicaram a eficácia protetora do GS4 no fígado e nos rins, tanto nos níveis bioquímicos quanto histológicos, e um papel ativo no reparo eficaz dos danos estruturais e funcionais



induzidos pelo AOM no intestino. Esse fato tem implicações práticas para o uso futuro de probióticos como terapia suplementar para aliviar a toxicidade induzida por carcinógenos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma interação complexa e bidirecional entre microbiota intestinal e xenobióticos, dentro da qual esta revisão destacou a influência dos microrganismos intestinais no contexto da intoxicação exógena. Uma vasta quantidade de referências evidencia a capacidade da microbiota de modular a toxicidade de produtos químicos por diferentes mecanismos. A lista de xenobióticos suscetíveis à ação de bactérias intestinais é ampla e inclui medicamentos, metais pesados, poluentes ambientais e outras substâncias que o ser humano pode ingerir de forma acidental ou intencional. A tendência é que haja, cada vez mais, associações entre microbiota e diferentes resultados relacionados à saúde, como resistência ou suscetibilidade à exposição a certos produtos químicos tóxicos e capacidade de recuperação após uma lesão induzida por agentes químicos. Dessa forma, a microbiota intestinal pode ser um bom alvo para reduzir a toxicidade induzida por fármacos, permitindo: o uso seguro e eficaz de medicamentos (principalmente aqueles com janela terapêutica estreita), prevenção de interações medicamentosas e prescrição de probióticos para proteger ou auxiliar na recuperação de exposições tóxicas. No entanto, ainda existem muitas limitações a serem superadas: muitas transformações xenobióticas mediadas pela microbiota tem seus mecanismos específicos desconhecidos; variabilidade na composição do microbioma entre diferentes indivíduos e espécies, sendo a maioria dos estudos realizados em camundongos; os estudos existentes estão em sua maioria relacionados a substâncias administradas por via oral, enquanto há poucos dados sobre a administração por outras vias. Assim, é importante a cooperação entre profissionais de diferentes áreas, como

farmacologia, toxicologia, medicina, microbiologia e biologia molecular, além da utilização de técnicas modernas, como metagenômica e metabolômica, para uma maior compreensão da influência da microbiota intestinal em intoxicações e sua aplicação no tratamento personalizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATASHGAHI S.; SHETTY, S. A.; SMIDT, H., DE VOS W. M. Flux, Impact, and Fate of Halogenated Xenobiotic Compounds in the Gut. *Front Physiol*, v. 9, n. 888, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00888. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048469/>. Acesso em: 12 abr. 2020.
2. AZIZ, R. K.; HEGAZY, S. M.; YASSER, R.; RIZKALLAH, M. R.; ELRAKAIBY, M. T. Drug pharmacomicrobiomics and toxicomicrobiomics: from scattered reports to systematic studies of drug-microbiome interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 14, n. 10, p. 1043-1055. Out. 2018. DOI: 10.1080/17425255.2018.1530216. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269615/>. Acesso em: 1 mai. 2020.
3. BERTOTTO, L. B.; CATRON, T. R.; TAL T. Exploring interactions between xenobiotics, microbiota, and neurotoxicity in zebrafish. *NeuroToxicology*, v. 76, p. 235-244, 2020. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.11.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X19301354?via%3Dihub>. Acesso em: 10 abr. 2020.
4. CLAUS, S.; GUILLOU, H.; ELLERO-SIMATOS, S. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants?. *Npj Biofilms Microbiomes*, v. 2, n. 16003, 2016.



- DOI: 10.1038/npjbiofilms.2016.3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npjbiofilms20163>. Acesso em: 10 abr. 2020.
5. COLLINS, S. L.; PATTERSON, A. D. The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharm Sin B*, vol. 10, n. 1, p. 19-32, 2020. DOI:10.1016/j.apsb.2019.12.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984741/>. Acesso em: 8 mar. 2020.
 6. CORYELL, M.; MCALPINE, M.; PINKHAM, N. V.; MCDERMOTT, T. R.; WALK, S. T. The gut microbiome is required for full protection against acute arsenic toxicity in mouse models. *Nature Communications*, v. 9, n. 5424, 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-07803-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07803-9>. Acesso em: 17 abr. 2020.
 7. CORYELL, M.; ROGGENBECK, B. A.; WALK, S. T. The Human Gut Microbiome's Influence on Arsenic Toxicity. *Current Pharmacology Reports*, v. 5, p. 491-504, 2019. DOI: 10.1007/s40495-019-00206-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40495-019-00206-4>. Acesso em: 17 abr. 2020.
 8. DAISLEY, B. A.; TRINDER, M.; MCDOWELL, T. W.; COLLINS, S. L.; SUMARAH, M. W.; REID, G. Microbiota-Mediated Modulation of Organophosphate Insecticide Toxicity by Species-Dependent Interactions with Lactobacilli in a *Drosophila melanogaster* Insect Model. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 84, n. e02820-17, 2018. DOI: 10.1128/AEM.02820-17. Disponível em: <https://aem.asm.org/content/84/9/e02820-17>. Acesso em: 16 abr. 2020.
 9. DAS, A.; SRINIVASAN, M.; GHOSH, T. S.; & MANDE, S. S. Xenobiotic Metabolism and Gut Microbiomes. *PLoS one*, v. 11, n. 10, p. e0163099, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0163099. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5047465/>. Acesso em: 15 mar. 2020.
 10. DUBEY, V.; GHOSH, A. R.; BISHAYEE, K.; KHUDA-BAKSH, A. R. Probiotic *Pediococcus pentosaceus* strain GS4 alleviates azoxymethane-induced toxicity in mice. *Nutr Res*, vol. 35, n. 10, p. 921-929. Out. 2015. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.08.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319614/>. Acesso em: 29 mai. 2020.
 11. FENG, P.; YE, Z.; KAKADE, A.; VIRK, A. K.; LI, X., LIU, P. A Review on Gut Remediation of Selected Environmental Contaminants: Possible Roles of Probiotics and Gut Microbiota. *Nutrients*, v. 11(1), n. 22, 2019. DOI: 10.3390/nu11010022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/1/22>. Acesso em: 16 abr. 2020.
 12. GILBERT, J. A.; BLASER, M. J.; CAPORASO, J. G.; JANSSON, J. K.; LYNCH, S. V.; KNIGHT, R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*, v. 24, p. 392-400, 2018. DOI: 10.1038/nm.4517. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm.4517>. Acesso em: 16 mar. 2020
 13. GIMENEZ-BASTIDA, J. A.; MARTINEZ, L. C.; MOYA-PÉREZ, A.; LAPARRA, J. M. L. Pharmacological Efficacy/Toxicity of Drugs: A Comprehensive Update About the Dynamic Interplay of Microbes. *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 107, n. 3, p. 778-784, 2018. DOI:10.1016/j.xphs.2017.10.031. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712421/>. Acesso em: 20 mar. 2020.
 14. GONG, S.; LAN, T.; ZENG, L.; LUO, H.; YANG, X.; LI, N.; CHEN, X.; LIU, Z.; LI, R.; WIN, S.; LIU,



- S.; ZHOU, H.; SCHNABL, B.; JIANG, Y.; KAPLOWITZ, N.; CHEN, P. Gut microbiota mediates diurnal variation of acetaminophen induced acute liver injury in mice. *Journal of Hepatology*, v. 59(1), p. 51-59, 2018. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.024. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30146-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30146-6/fulltext). Acesso em: 16 abr. 2020.
15. GORI, S.; INNO, A.; BELLUOMINI, L.; BOCUS, P.; BISOFFI Z.; RUSSO, A. ; ARCARO, G. Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 143, p. 139-147, 2019. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.09.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842819301842?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2020.
16. GUTHRIE, L.; KELLY, L. Bringing microbiome-drug interaction research into the clinic. *EBioMedicine*, v. 44, p. 708-715, 2019. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.009. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(19\)30310-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(19)30310-X/fulltext). Acesso em: 15 abr. 2020.
17. HUANG, J.; ZHAO, Q.; DAI, M.; XIAO, X.; ZHANG, T.; ZHU, W.; LI, F. Gut microbiota protects from triptolide-induced hepatotoxicity: Key role of propionate and its downstream signalling events. *Pharmacological Research*, v. 155, n. e104752, 2020. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104752. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661819326945?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2020.
18. JASWAL, V; PALANIVELU, J; RAMALIGAN, C. Effects of the Gut microbiota on Amygdalin and its use as an anti-cancer therapy: Substantial review on the key components involved in altering dose efficacy and toxicity. *Biochem Biophys Rep*, v. 14, p. 125-132, 2018. DOI: 10.1016/j.bbrep.2018.04.008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986699/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
19. KOONTZ, J. M.; DANCY, B. C. R.; HORTON, C. L.; STALLINGS J. D.; DIVITO V. T.; LEWIS J. A. The Role of the Human Microbiome in Chemical Toxicity. *International Journal of Toxicology*, v. 38, n. 4, p. 251-264, 2019. DOI: 10.1177/1091581819849833. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1091581819849833>. Acesso em: 10 abr. 2020.
20. KOPPEL, N.; BISANZ, J. E.; PANDELIA, M. E.; TURNBAUGH, P. J.; BALSUS, E. P. Discovery and characterization of a prevalent human gut bacterial enzyme sufficient for the inactivation of a family of plant toxins. *eLife*, 7:e33953, 2018. DOI: 10.7554/eLife.33953. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953540/>. Acesso em: 19 mai. 2020.
21. KOPPEL, N.; REKDAL V. M.; BALSUS, E. P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*, v. 356, n. 6344, p. eaag2770, 2017. DOI: 10.1126/science.aag2770. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/356/6344/eaag2770>. Acesso em: 17 mai. 2020.
22. LI, H.; HE, J.; JIA, W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v. 12, p. 31-40, 2016. DOI: 10.1517/17425255.2016.1121234. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1>



517/17425255.2016.1121234. Acesso em: 10 abr. 2020.

23. LIU, J.; FU, Y.; ZHANG, H.; WANG, J.; ZHU, J.; WANG, Y.; GUO, Y.; WANG, G.; XU, T.; CHU, M.; WANG, F. The hepatoprotective effect of the probiotic *Clostridium butyricum* against carbon tetrachloride-induced acute liver damage in mice. *Food Funct*, v. 8, n. 11, p. 4042-4052, 2017. DOI: 10.1039/c7fo00355b. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/FO/C7FO00355B#!divAbstract>. Acesso em: 18 mai. 2020.
24. MARTÍN-DOIMEADIOS, R. C.; MATEO, R.; JIMÉNEZ-MORENO, M. Is gastrointestinal microbiota relevant for endogenous mercury methylation in terrestrial animals? *Environmental Research*, v. 152, p. 454-461, 2017. DOI: 10.1016/j.envres.2016.06.018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935116302535?via%3Dihub>. Acesso em: 16 abr. 2020.
25. NEYRINCK, A. M.; ETXEBERRIA, U.; TAMINIAU, B.; DAUBE, G.; VAN HUL, M.; EVERARD, A.; CANI, P. D.; BINDELS, L. B.; DELZENNE, N. M. Rhubarb extract prevents hepatic inflammation induced by acute alcohol intake, an effect related to the modulation of the gut microbiota. *Mol Nutr Food Res*, v. 61, n. 1, 2017. DOI: 10.1002/mnfr.201500899. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mnfr.201500899>. Acesso em: 18 mai. 2020.
26. NODA, M.; MARUYAMA, M.; DANSHIITSOODOL, N.; HIGASHIKAWA, F.; SUGIYAMA, M. Improvement of Alcohol-Poisoning Symptoms in Mice by the Oral Administration of Live *Lactobacillus plantarum* SN13T Cells. *Int J Mol Sci*, v. 21, n. 5, p. e1896, 2020. DOI: 10.3390/ijms21051896. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084619/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084619/). Acesso em: 18 mai. 2020.
27. NOH, K.; KANG, Y. R.; NEPAL, M. R.; SHAKYA, R.; KANG, M. J.; KANG, W.; LEE, S.; JEONG, H. G.; JEONG, T. C. Impact of gut microbiota on drug metabolism: an update for safe and effective use of drugs. *Arch Pharm Res*, vol. 40, n. 12, p. 1345-1355, 2017. DOI: 10.1007/s12272-017-0986-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181640/>. Acesso em: 4 ago. 2020.
28. POSSAMAI, L. A.; MCPHAIL, M. J.; KHAMRI, W.; WU, B.; CONCAS, D.; HARRISON, M.; WILLIAMS, R.; COX, R. D.; COX, I. J.; ANSTEE, Q. M.; THURSZ M. R.; The role of intestinal microbiota in murine models of acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Liver Int*, v. 35, n. 3, p. 764-773, 2015. DOI: 10.1111/liv.12689. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5873516/>. Acesso em: 15 abr. 2020.
29. SAEEDI, B. J.; LIU, K. H.; OWENS, J. A.; HUNTER-CHANG, S.; CAMACHO, M. C.; EBOKA, R. U.; CHANDRASEKHARAN, B.; BAKER, N. F.; DARBY, T. M.; ROBINSON, B. S.; JONES, R. M.; JONES, D. P.; NEISH, A. S. Gut-Resident *Lactobacilli* Activate Hepatic Nrf2 and Protect Against Oxidative Liver Injury. *Cell Metabolism*, v. 31, n. 5, p. 956-968, 2020. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.03.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550413120301212>. Acesso em: 10 jul. 2020.
30. SUN, C.; CHEN, L.; SHEN, Z. Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice. *Saudi Pharm J*, v. 27(8), p. 1146-1156, 2019. DOI: 10.1016 / j.jsps.2019.09.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6921184/>. Acesso em: 14 jun. 2020.



31. SWANSON, H. I. Drug Metabolism by the Host and Gut Microbiota: A Partnership or Rivalry?. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, vol. 43, n. 10, p. 1499–1504, 2015. DOI: 10.1124/dmd.115.065714. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576677/>. Acesso em: 5 jul. 2020.
32. TARASIUK, A.; FICHNA, J. Gut microbiota: what is its place in pharmacology? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 12, n. 10, p. 921-930, 2019. DOI: 10.1080/17512433.2019.1670058. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2019.1670058>. Acesso em: 10 abr. 2020.
33. TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; HAMADY, M.; FRASER-LIGGETT, C. M.; KNIGHT, R.; GORDON, J. I. The human microbiome project. *Nature*, v. 449, n. 7164, p. 804-810, 2007. DOI: 10.1038/nature06244. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature06244>. Acesso em: 10 abr. 2020.
34. VELMURUGAN, G. Gut microbiota in toxicological risk assessment of drugs and chemicals: The need of hour. *Gut Microbes*, vol. 9, n. 5, p. 465-468, 2018. DOI: 10.1080/19490976.2018.1445955. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6219644/>. Acesso em: 16 mar. 2020.
35. WANG, W. W.; ZHANG, Y.; HUANG, X. B.; YOU, N.; ZHENG, L.; LI, J. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol.*, v. 23, n. 38, p. 6983-6994, 2017. DOI: 10.3748/wjg.v23.i38.6983. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5658316/>. Acesso em: 17 mai. 2020
36. WILSON, I. D.; NICHOLSON, J. K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Translational Research*, v. 179, p. 204-222, 2017. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.08.002. Disponível em [https://www.translationalres.com/article/S1931-5244\(16\)30159-1/fulltext](https://www.translationalres.com/article/S1931-5244(16)30159-1/fulltext). Acesso em: 10 abr. 2020.
37. WU, G.; XIAO, X.; FENG, P.; XIE, F.; YU, Z.; YUAN, W.; LIU, P.; LI, X. Gut remediation: a potential approach to reducing chromium accumulation using *Lactobacillus plantarum* TW1-1. *Scientific Reports*, v. 7, n. 15000, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-15216-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15216-9>. Acesso em: 17 abr. 2020.
38. XUE H.; XIE W.; JIANG Z.; WANG M.; WANG J.; ZHAO H.; ZHANG X. 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, a microbiota-derived metabolite of quercetin, attenuates acetaminophen (APAP)-induced liver injury through activation of Nrf-2. *Xenobiotica*, vol. 46, n. 10, p. 931-939, 2016. DOI: 10.3109/00498254.2016.1140847. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931552/>. Acesso em: 18 mai. 2020.
39. YIP, L. Y.; AW, C. C.; LEE, S. H.; HONG, Y. S.; KU, H. C.; XU, W. H.; CHAN, J.M. X.; CHEONG, E. J. Y.; CHNG, K. R.; NG, A.H. Q.; NAGARAJAN, N.; MAHENDRAN, R.; LEE, Y. K.; BROWNE, E. R.; CHAN, E. C. Y. The liver-gut microbiota axis modulates hepatotoxicity of tacrine in the rat. *Hepatology*, vol. 67, n. 1, p. 282-295. Jan. 2018. DOI: 10.1002/hep.29327. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29327>. Acesso em: 28 abr. 2020.



40. YUAN, X.; PAN, Z.; JIN, C.; NI, Y.; FU, Z.; JIN, Y. Gut microbiota: An underestimated and unintended recipient for pesticide-induced toxicity. *Chemosphere*, v. 227, p. 425-434, 2019. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.04.088. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653519307416?via%3Dihub>. Acesso em: 10 abr. 2020.
41. ZHOU, B.; XIA, X.; WANG, P.; CHEN, S.; YU, C.; HUANG, R.; ZHANG, R.; WANG, Y.; LU, L.; YUAN, F.; TIAN, Y.; FAN, Y.; ZHANG, X.; SHU, Y.; ZHANG, S.; BAI, D.; WU, L.; XU, H.; YANG, L. Induction and Amelioration of Methotrexate-Induced Gastrointestinal Toxicity are Related to Immune Response and Gut Microbiota. *EBioMedicine*, v. 33, p. 122-133, 2018. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.029. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6085585/>. Acesso em: 25 mai. 2020.
42. ZIMMERMANN, M.; ZIMMERMANN-KOGADEEVA, M.; WEGMANN, R.; GOODMAN, A. L. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*, v. 570, n. 7762, p. 462-467, 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1291-3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1291-3>. Acesso em: 8 ago. 2020.