

## Artigo de Revisão

# Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) x microbiota: uma simbiose ou disbiose intestinal?

## *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) x microbiota: an intestinal symbiosis or dysbiosis?*

**Danilo Saragiotto Ferreira de Mello<sup>1</sup>, Anderson Benegas Mendes<sup>2</sup>, Aline Namie Tanimaru<sup>3</sup>, Fabiana Gaspar Gonzalez<sup>4</sup>, Celine de Furtado Carvalho<sup>5</sup>**

Mello DSF, Mendes AB, Tanimaru AN, Mendes FG, Carvalho CF. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) x microbiota: uma simbiose ou disbiose intestinal? / *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) x microbiota: an intestinal symbiosis or dysbiosis?* Rev Med (São Paulo). 2024 set.-out.;103(5):e-210041.

**RESUMO:** *Objetivos:* Levando em consideração o uso amplamente difundido dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), o seguinte estudo teve como objetivo discutir seus potenciais efeitos sobre a microbiota intestinal e as consequentes repercussões na prática clínica. *Materiais e métodos:* A revisão bibliográfica foi executada com base na plataforma de pesquisa “PubMed” através do uso dos descritores: “AINEs”/“Anti-inflamatórios não esteroidais” e “Microbiota”/“Microbioma”/“Microbiota intestinal”, tendo sido realizada a leitura na íntegra daqueles artigos publicados nos últimos 5 anos nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram excluídos do trabalho as meta-análises, revisões sistemáticas e demais revisões de literatura, obtendo-se uma amostra final de 14 artigos. *Resultados:* No que diz respeito ao desenvolvimento de disbiose atribuída ao uso desses fármacos, a evidência de alterações de ordem quantitativa e qualitativa do microbioma intestinal foi representativa, sendo observado um aumento de microrganismos Gram-negativos em paralelo a uma redução de Gram-positivos. Entretanto, os microrganismos alterados, as patologias observadas e demais fatores envolvidos, assim como as estratégias de intervenção abordadas para correção da disbiose ainda não apresentam seus mecanismos completamente definidos. *Conclusão:* Apesar dos resultados inconclusivos, uma alternativa terapêutica para a disbiose apresentada seria o uso de probióticos de cepas Gram-positivas. Além disso, abre-se margem para o benefício de novos estudos na área.

**PALAVRAS-CHAVE:** Agentes Anti-Inflamatórios não Esteroidais; Microbiota Gastrointestinal; Microbioma Gastrointestinal; Trato Gastrointestinal; Farmacoepidemiologia.

**ABSTRACT:** *Background:* Considering the widespread use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the following study aimed to discuss their potential effects on the intestinal microbiota and the consequent repercussions in clinical practice. *Materials and methods:* The development of the bibliographic review was based on the “PubMed” research platform, through the use of the keywords: “NSAIDs”/“Non-steroidal anti-inflammatory drugs” and “Microbiota”/“Microbiome”/“Gut microbiota”, with the full reading of those articles published in the last 5 years in Portuguese, English or Spanish. Meta-analyses, systematic reviews and other bibliographic reviews were excluded from the study, resulting in a final sample of 14 articles. *Results:* The evidence of quantitative and qualitative changes in the intestinal microbiome attributed to the use of these drugs was significant, with an increase in Gram-negative microorganisms and a reduction in Gram-positive microorganisms. However, the altered microorganisms, the observed pathologies, and other factors involved, as well as the intervention strategies addressed to treat the dysbiosis, do not yet have their mechanisms completely defined. *Conclusion:* Despite the inconclusive results, a therapeutic alternative for the presented dysbiosis would be the use of probiotics from Gram-positive strains. In addition, room is opened for the benefit of new studies in the area.

**KEY WORDS:** Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Gastrointestinal Microbiota; Gastrointestinal Microbiome; Gastrointestinal Tract; Pharmacoepidemiology.

1. Centro Universitário Lusíada, Faculdade de Ciências Médicas de Santos. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7839-2265>. E-mail: [dandmello0@gmail.com](mailto:dandmello0@gmail.com).
2. Centro Universitário Lusíada, Faculdade de Ciências Médicas de Santos. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7534-5302>. E-mail: [andersonbmendes99@gmail.com](mailto:andersonbmendes99@gmail.com).
3. Centro Universitário Lusíada, Faculdade de Ciências Médicas de Santos. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4626-198X>. E-mail: [aline\\_namie\\_tanimaru@hotmail.com](mailto:aline_namie_tanimaru@hotmail.com).
4. Centro Universitário Lusíada, Faculdade de Ciências Médicas de Santos. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-9955>. E-mail: [bibagonzalez@hotmail.com](mailto:bibagonzalez@hotmail.com).
5. Centro Universitário Lusíada, Faculdade de Ciências Médicas de Santos. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6462-0661>. E-mail: [celine\\_carvalho@yahoo.com.br](mailto:celine_carvalho@yahoo.com.br).

**Endereço para correspondência:** Avenida Washington Luis, 477, apto. 31 - Cond. Edif. Park Lane, Boqueirão - Santos, SP, Brasil. CEP 11055-001

## INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) compõem uma das classes de medicamentos mais utilizadas em todo o mundo, com mais de 30 milhões de usuários por dia, sendo administrados com fins analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios, isto é, para alívio sintomático da dor, da febre e da inflamação. Beneficiam-se desse grupo de drogas, sobretudo, pacientes com doenças inflamatórias crônicas, osteoartrite, dores nas costas e manifestações não reumáticas, como cefaleia, sintomas gripais e cólicas menstruais<sup>1,2,3</sup>.

O mecanismo de ação desses fármacos consiste na inibição, seletiva ou não, das isoformas da enzima ciclocoxigenase (COX), as quais participam da cascata do ácido araquidônico, tendo importante papel na formação de prostaglandinas. Enquanto a COX-1 é expressa de forma constitutiva em grande parte dos tecidos, a ativação da COX-2 é induzida principalmente por estímulos lesivos, mediando o estado inflamatório. Já as prostaglandinas produzidas possuem efeito protetivo sobre a mucosa gastrointestinal, aumentando a produção de muco citoprotetor e bicarbonato de sódio e estimulando a microcirculação regional<sup>3</sup>.

Além das evidentes repercussões sobre a enzima COX, os AINEs promovem a interação com os fosfolípides de membrana, culminando em uma alteração da permeabilidade gastrointestinal e do funcionamento da barreira, o que induz um processo inflamatório erosivo-ulcerativo<sup>1</sup>.

Devido ao uso amplamente disseminado, verificou-se um aumento no emprego desses medicamentos de maneira inadvertida, sem prescrição médica e acima da dose recomendada, provocando um alerta sobre o impacto de seus possíveis eventos adversos gastrointestinais e sobre a microbiota intestinal<sup>2,3</sup>.

Esta comunidade microbiana, formada por diferentes espécies de bactérias, arqueias, parasitas, fungos e vírus que habitam o trato gastrointestinal, age de forma simultânea e mútua com as células do hospedeiro por um processo de simbiose, o qual desempenha diversos papéis fisiológicos, como o auxílio à metabolização dos alimentos e à formação da barreira epitelial, além da participação em atividades moto-sensitivas e processos imunes. A composição da microbiota varia não somente com a sua localização no sistema digestivo, mas também em detrimento das alterações de pH, da fisiologia das células epiteliais, dos níveis de oxigênio, dos medicamentos utilizados e do padrão alimentar adotado<sup>4</sup>.

Nesse sentido, os mecanismos por trás dos efeitos potencialmente negativos dos AINEs sobre a microbiota intestinal ainda não foram bem elucidados, tamanha a complexidade da relação entre os fármacos em questão e a regulação da homeostase realizada pela flora entérica<sup>5</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi avaliar não somente os mecanismos pelos quais o uso de anti-inflamatórios não esteroidais está associado à alteração na microbiota intestinal,

como também mensurar os impactos atribuídos a essa inter-relação. Dentre essas implicações, incluem-se as alterações na composição da microbiota intestinal e a predisposição ao desenvolvimento de certas patologias, assim como os fatores envolvidos nesse processo de desequilíbrio de um modo geral, demonstrando aos profissionais da saúde os riscos da administração indiscriminada e não criteriosa dessa classe farmacológica aos pacientes.

## METODOLOGIA PROPOSTA

O presente estudo foi uma pesquisa teórica de caráter descritivo com revisão bibliográfica baseada na análise de artigos elegidos através da plataforma de pesquisa “National Library of Medicine (PubMed)”, cujos descritores utilizados foram: “(NSAIDs OR Non-steroidal anti-inflammatory drugs) AND (Microbiota OR Microbiome OR Gut microbiota)”.

Os filtros então aplicados como critérios de inclusão foram: “Full text” (texto completo); apenas aqueles escritos nos idiomas inglês, português ou espanhol; e publicados dentro dos últimos 5 anos. Ademais, foram descartados da pesquisa de acordo com os seguintes critérios de exclusão: artigos relacionados a meta-análises, revisões sistemáticas ou outras revisões de literatura.

Após a aplicação dos filtros mencionados, foi obtida uma amostra de 236 trabalhos. Em seguida, os artigos foram selecionados com base nos títulos, avaliação dos resumos e leitura na íntegra. Foram descartados artigos que não contemplassem a relação entre anti-inflamatórios não esteroidais e microbiota intestinal ou demais fatores com impactos sobre as lesões relacionadas a seu uso, assim como possíveis conflitos de interesse comerciais. Por fim, foram elegidos para a composição do trabalho uma amostra de 14 artigos finais, incluindo achados de pesquisas tanto em seres humanos quanto em animais.

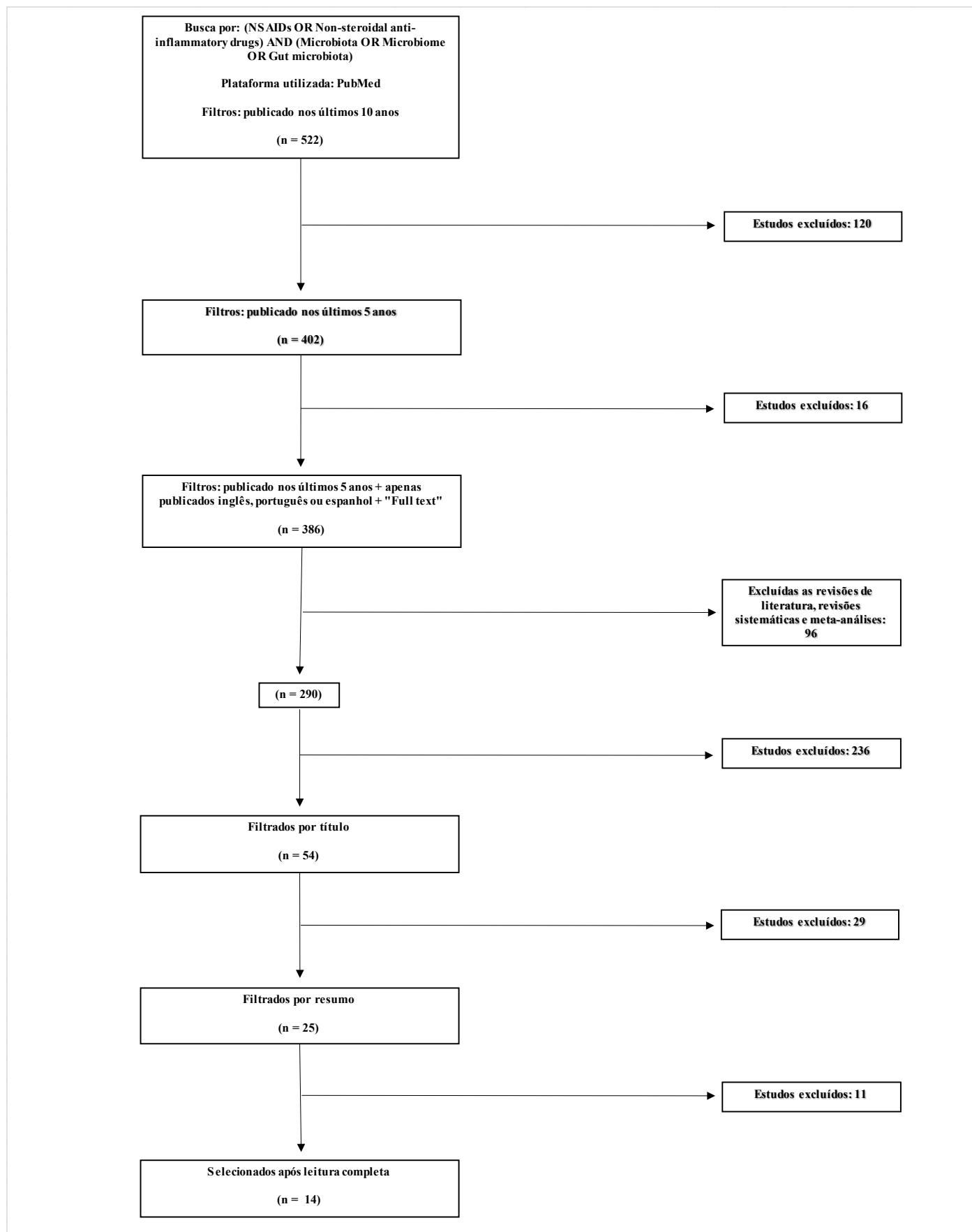
## RESULTADOS

Após a análise dos artigos selecionados, fica evidente o papel dos AINEs no que diz respeito às alterações da microbiota intestinal e as implicações destas, apesar da notória variabilidade dos resultados avaliados.

Nesse sentido, foi possível estabelecer uma relação comparativa entre certos fármacos pertencentes a essa classe medicamentosa e os microrganismos alterados mediante a sua administração, conforme descritos na Tabela 1.

Diante dos resultados obtidos, cabe salientar que não foram incluídos na tabela acima: artigos em que não foram descritas relações quantitativas e qualitativas quanto a alterações de espécies ou gêneros de microrganismos específicos; trabalhos correspondentes à associação de outros fatores indutores de disbiose além dos anti-inflamatórios não esteroidais (como o uso de polisorbato-80, inibidores de bomba de prótons, dieta rica em gorduras e estresse psicológico), de autoria de Furuhashi et al.<sup>8</sup> (2020), Nadatani et al.<sup>9</sup> (2019), Sugimura et al.<sup>10</sup> (2019) e Yoshikawa et al.<sup>11</sup> (2017), respectivamente.

## Fluxograma da metodologia de busca dos artigos revisados (autoria própria)



**Tabela 1** - Relação entre os fármacos e as alterações observadas na composição da microbiota

Droga(s)	Alteração	Microrganismos relacionados	Referências
Diclofenaco	Aumento	Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, <i>Lucibacterium</i> , <i>Arcobacter</i> e <i>Albirhodobacter</i>	6
Diclofenaco	Redução	Firmicutes, <i>Shewanella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Shinella</i> e <i>Lactobacillus</i>	6, 7
Celecoxibe Ibuprofeno	+	Aumento Acidaminococcaceae e Enterobacteriaceae	13
Fenilbutazona Firocoxibe	+	Redução Firmicutes (Lachnospiraceae, Clostridiaceae e Ruminococcaceae)	14
Indometacina	Aumento	Firmicutes e Ruminococcus (no sexo masculino), <i>Prevotella</i> (no sexo feminino) <sup>17</sup> Firmicutes (incluindo Ruminococcaceae e Lachnospiraceae), Alphaproteobacteria, Gastranaerophilales e <i>Alistipes</i> <sup>18</sup>	17, 18
Indometacina	Redução	Firmicutes e Ruminococcus (no sexo feminino), <i>Turicibacter</i> <sup>15,17</sup> Bacteroidetes (incluindo Porphyrominadaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae), Erysipelotrichaceae e Defluviitaleaceae <sup>18</sup>	15, 17, 18
Ácido acetilsalicílico*	Aumento	Bacteroidetes	20
Ácido acetilsalicílico*	Redução	Firmicutes	20

\*Em baixas doses.

Fonte: autoria própria.

## DISCUSSÃO

Com base nos resultados obtidos e nos achados descritos na Tabela 1, podemos afirmar que quanto à composição da microbiota, as variações na abundância de diferentes espécies, gêneros e filos foram diversas e dependentes do anti-inflamatório não esteroidal empregado em cada estudo.

A administração de diclofenaco, por exemplo, esteve relacionada com um aumento nos índices de Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, *Lucibacterium*, *Arcobacter* e *Albirhodobacter*, ao mesmo tempo que foi observada uma diminuição entre Firmicutes, *Shewanella*, *Aeromonas*, *Acinetobacter* e *Shinella*. Nesse contexto, a maior expressão de *Acinetobacter* e *Aeromonas* foi relacionada a um maior risco de ocorrência de quadros diarreicos e infecções gastrointestinais<sup>6</sup>. Também foi associada a esse fármaco uma deficiência de *Lactobacillus*, a qual pode contribuir para o desenvolvimento de lesões intestinais, uma vez que esse gênero possui efeito protetor sobre a barreira intestinal e atua reduzindo a permeabilidade intestinal<sup>6,7</sup>.

Tais mudanças na composição desse microbioma mostraram-se, muitas vezes, atreladas às doses do AINE empregadas no decorrer dos estudos clínicos. No caso do uso de diclofenaco, verificou-se que a exposição à 1 mg/L do princípio ativo reduziu significativamente a proporção de *Anaerorhabdus*, enquanto a exposição a uma dose mais elevada de 10 mg/L promoveu um evidente aumento no devido gênero<sup>6</sup>.

Os efeitos deletérios dos AINEs sobre a microbiota e as consequentes lesões intestinais provocadas pelo seu uso são cada vez mais expressivos. Adicionalmente, existem circunstâncias

capazes de potencializar ou agravar essas lesões, como é o caso do uso de polisorbato-80 e dos Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs). O pré tratamento com polisorbato-80, um emulsificador dietético, demonstrou uma exacerbação da ileite desenvolvida a partir do uso de indometacina. Já os IBPs, mais especificamente rabeprazol e vonoprazan, aumentaram os índices e a área de lesão induzida pela indometacina, devido a um aumento da expressão de RNAm de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  no intestino delgado. Todavia, no caso dos IBPs, a suplementação com *Lactobacillus johnsonii* evidenciou uma melhora das lesões, neutralizando os impactos prejudiciais do uso dessa classe farmacológica<sup>8,9</sup>.

Foi averiguada também a existência de alguns fatores não farmacológicos contribuintes para a potencialização dos efeitos nocivos mediados pelos AINEs, quando associados ao uso desses, dentre eles o estresse e a dieta adotada pelo indivíduo. Quanto à dieta, constatou-se que ratos expostos a uma alimentação rica em gorduras (“high fat diet” – HFD) apresentaram uma diminuição da população de *Bifidobacterium* spp., bacilos anaeróbicos Gram positivos, tendo como repercussões um aumento da área lesada, ulceração intestinal e aumento do nível de citocinas pró-inflamatórias. A diminuição dos níveis de proteínas que compõem as junções intercelulares, aliás, provocou uma exacerbação da disbiose e um aumento da permeabilidade intestinal, facilitando a invasão da mucosa por enterobactérias e o risco de endotoxemia metabólica<sup>10</sup>. Com relação ao aspecto psicológico, de acordo com Yoshikawa et al.<sup>11</sup> (2017), o estresse potencializou a enteropatia desecadeada pelo uso da indometacina. Dentre os achados observados, podemos citar um aumento no número total de bactérias, um aumento na proporção dos filos Bacteroidetes e Actinobacteria e uma

permeabilidade intestinal também aumentada<sup>11</sup>.

Uma observação importante dos estudos avaliados foram as divergências nas repercussões do uso dos AINEs, a depender da seletividade pelas enzimas COX. A administração a longo prazo de rofecoxibe, um inibidor seletivo de COX-2, não provocou disbiose significativa no intestino delgado dos ratos testados, servindo como embasamento de que as alterações na microbiota não podem ser explicadas exclusivamente pela inibição da enzima. Consequentemente, outras propriedades específicas das drogas devem contribuir em maior escala para a disbiose atribuída a esses anti-inflamatórios<sup>12</sup>.

Rogers, Aronoff<sup>13</sup> (2016) apud Lázár (2019), todavia, encontrou resultados contraditórios à hipótese da ausência de potencial disbiótico entre o grupo dos “coxibes”. Em amostras fecais humanas, o uso de celecoxibe e ibuprofeno por 30 dias levou a um enriquecimento de Acidaminococcaceae e Enterobacteriaceae na composição da microbiota. Whitfield-Cargile<sup>14</sup> (2018) apud Lázár (2019) também demonstrou que cavalos tratados com fenilbutazona e firocoxibe apresentaram diminuição nos membros do filo Firmicutes, especificamente da família Lachnospiraceae e, em menor escala, das famílias Clostridiaceae e Ruminococcaceae.

Do mesmo modo, Whitfield-Cargile et al.<sup>14</sup> (2018) sugere que os AINEs, independente da seletividade por COX, alteram transitoriamente a microbiota fecal e o metagenoma inferido de cavalos adultos quando administrados por 10 dias, reforçando a hipótese de que essas drogas induzem disbiose tanto em humanos quanto em animais. Todos esses dados, conjuntamente, contrapõem a ideia de maior segurança no uso de inibidores seletivos da COX-2 em geral, uma vez que, novamente, foram reveladas mudanças na composição da microbiota variáveis de acordo com o fármaco empregado<sup>14</sup>.

Outra questão levantada na análise do impacto do uso desses medicamentos foi a contribuição para o desenvolvimento de determinadas patologias, quando associados a um fator causador. Em um estudo realizado em ratos, a indometacina provou-se capaz de potencializar a severidade da colite induzida pela infecção por *Clostridium difficile*, além de diminuir o peso corporal e promover um aumento da mortalidade nos animais infectados, apesar de não afetar a colonização e a citotoxicidade do patógeno. Verificou-se, também, que a administração de indometacina provocou uma redução significativa dos níveis de PGE2, sugerindo que as prostaglandinas podem estar relacionadas a uma redução de mortalidade e dos danos histopatológicos causados pela infecção por *C. difficile*<sup>15,16</sup>.

Além dos efeitos relacionados à expressão genética de prostaglandinas, recrutamento celular e junções epiteliais, as perturbações identificadas na microbiota intestinal aparentaram ser relevantes para o desfecho obtido. Uma das mudanças presentes foi a diminuição na expressão do gênero *Turicibacter*, o qual foi atribuído como importante fator de resistência à colonização por *C. difficile* na literatura<sup>15</sup>.

No que tange à diversidade dos resultados, uma questão importante foi levantada: as alterações decorrentes do uso de AINEs observadas foram as mesmas em ambos os sexos? Foi constatado que mulheres saudáveis possuem uma menor permeabilidade intestinal e uma maior alfa-diversidade

microbiana do que homens também saudáveis, demonstrando uma divergência na composição basal da microbiota entre os sexos. Após a administração da indometacina, entretanto, verificou-se que apesar de ambos os sexos terem manifestado um aumento da permeabilidade e uma redução na diversidade da microbiota duodenal, somente o sexo feminino teve uma diminuição da diversidade da microbiota fecal mediante exposição à droga. Detectou-se um aumento de Firmicutes e Ruminococcus nas amostras fecais masculinas, os quais tiveram sua abundância reduzida em mulheres. Além disso, o gênero *Prevotella*, aumentado na microbiota fecal feminina, não manifestou mudanças significativas em homens. Todos esses resultados comprovam que, apesar da disparidade entre a microbiota de homens e mulheres estar presente mesmo em um estado basal, o efeito farmacológico também induziu alterações distintas em cada sexo. Apesar de os mecanismos que levam a tais diferenças sexo-dependentes nos impactos dessa classe terapêutica não serem totalmente elucidados, acredita-se que o estrogênio tenha papel importante na manutenção da barreira intestinal feminina, podendo ser um dos fatores para as variações analisadas<sup>17</sup>.

Frente à exposição a esses fármacos, o organismo humano mostrou-se capaz de se adaptar ativamente para proteger-se contra os potenciais efeitos nocivos atrelados ao seu uso. De acordo com Xiao et al.<sup>18</sup> (2017), ratos expostos à indometacina desenvolveram uma adaptação por parte do microbioma intestinal, o qual tornou-se mais resistente às ações deletérias da droga. A prova de tal constatação foi que camundongos saudáveis, quando submetidos a um transplante recebendo a microbiota de um doador previamente exposto à indometacina, manifestaram um menor índice de lesões intestinais quando também submetidos à ação da droga. Além disso, apesar da melhora nas lesões observada nos casos de pré-tratamento com antibióticos por uma erradicação da microbiota comensal, a administração de antibióticos após o uso do AINE mostrou-se prejudicial, justamente devido à eliminação da microbiota adaptada<sup>18</sup>.

Diante de todas essas alterações, atualmente, existem estratégias terapêuticas com o objetivo de amenizar os efeitos deletérios intestinais dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais. No que diz respeito à aspirina (AAS), foi realizado um estudo em que pacientes saudáveis foram submetidos à exposição ao medicamento por 6 semanas, associada ao uso de *Bifidobacterium breve* Bif195. Verificou-se, então, que o cotratamento conferiu objetivamente uma proteção contra as lesões de intestino delgado induzidas pelo AAS, além de não interferir na cascata de inibição da COX e na diminuição de prostaglandinas e tromboxanos, sugerindo que a interferência de Bif195 nos efeitos cardioprotetores específicos da aspirina é improvável. Nesse sentido, surge uma possível alternativa de tratamento à enteropatia naqueles pacientes que fazem uso crônico da medicação<sup>19</sup>.

Dentre tais estratégias de tratamento avaliadas para a correção da disbiose e prevenção da enteropatia associada a esse grupo de anti-inflamatórios, algumas outras alternativas podem ser elencadas. Colucci et al.<sup>7</sup> (2018) demonstrou que a administração de antibióticos como a rifaximina, quando

associado ao diclofenaco, não provocou lesões, ao contrário do uso isolado de diclofenaco que resultou em múltiplas lesões ulcerativas. A rifaxamina atuou também contrabalanceando os danos da redução de *Lactobacillus* pelo diclofenaco, quando administrados juntos<sup>7,20</sup>. Já a dieta e o estresse, previamente mencionados como fatores agravantes, mostram-se como potenciais vias de abordagem dependentes do comportamento dos pacientes (dieta balanceada pobre em gorduras e controle do estresse). No caso do estresse, ainda, provou-se que os seus efeitos maléficos foram bloqueados mediante administração de um antagonista de receptor de glicocorticoides. Todas essas possibilidades, além do uso de probióticos na tentativa de reequilibrar a composição e a quantidade da microbiota intestinal, podem ser empregadas a fim de atenuar o impacto maléfico dos AINEs sobre a flora e a homeostase intestinais<sup>10,11</sup>.

## CONCLUSÃO

Tendo em vista os resultados obtidos e a literatura analisada no decorrer desse estudo, podemos inferir que, embora as alterações contempladas no microbioma tenham variado conforme o AINE em questão, a administração desta classe

terapêutica está de fato atrelada à quebra simbiótica de nossa microbiota entérica, desencadeando uma disbiose, isto é, um desequilíbrio da flora intestinal.

Alguns padrões observados, ainda que não totalmente elucidados, incluem um aumento generalizado de microrganismos Gram-negativos associado a uma queda significativa na abundância de Gram-positivos, os quais podem estar relacionados à enteropatia provocada por tais drogas. Nesse sentido, abre-se espaço para terapêuticas complementares que incluem o uso de probióticos, especialmente cepas de Gram-positivos, na tentativa de potencializar a barreira intestinal e amenizar os efeitos disbióticos desses medicamentos.

Por fim, constata-se que a produção científica e os trabalhos realizados dentro dessa temática ainda são escassos e, na maioria dos casos, inconclusivos. Portanto, é evidente a necessidade de maior incentivo a futuros estudos relacionados, para maior elucidação sobre os reais impactos dessa classe farmacológica e as consequências da consequente disbiose sobre o organismo humano e o desenvolvimento de determinadas doenças, a fim de que esses fármacos possam ser usados com maior racionalidade e êxito na terapêutica.

**Contribuição dos autores:** Danilo Saragiotto Ferreira de Mello (autor principal): responsável pela elaboração do projeto, seleção e análise dos materiais e dados, redação do artigo, revisão crítica do trabalho, aprovação do manuscrito final e publicação do artigo; Anderson Benegas Mendes (co-autor): participou do desenvolvimento e da revisão crítica do trabalho, além da aprovação do manuscrito final; Aline Namie Tanimaru (co-autora): participou do desenvolvimento e da revisão crítica do trabalho, além da aprovação do manuscrito final; Fabiana Gaspar Gonzalez (orientadora): realizou a orientação desde a sugestão de tema e idealização do projeto, revisão crítica do trabalho até a aprovação da versão final para publicação; Celine de Furtado Carvalho (co-orientadora): realizou a orientação desde a sugestão de tema e idealização do projeto, revisão crítica do trabalho até a aprovação da versão final para publicação; Todos os autores declaram que tiveram participação suficiente no trabalho para assumir responsabilidade pelo conteúdo total.

## REFERÊNCIAS

1. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>
2. Moore N, Duong M, Gulmez SE, Blin P, Droz C. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie* [Internet]. 2019;74(2):271-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.11.002>
3. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Cur Opin Gastroenterol*. 2018;34(3):175-82. Doi: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000427>
4. Maseda D, Ricciotti E. NSAID–Gut Microbiota Interactions. *Front Pharmacol*. 2020;11. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01153>
5. Utzteri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017;23(22):3954-63. Doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3954>
6. Zhang Y, Sun K, Li Z, Chai X, Fu X, Kholodkevich S, et al. Effects of acute diclofenac exposure on intestinal histology, antioxidant defense, and microbiota in freshwater crayfish (*Procambarus clarkii*). *Chemosphere*. 2021;263:128130. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128130>
7. Colucci R, Pellegrini C, Fornai M, Tirotta E, Antonioli L, Renzulli C, et al. Pathophysiology of NSAID-Associated Intestinal Lesions in the Rat: Luminal Bacteria and Mucosal Inflammation as Targets for Prevention. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2018;9:1340. Doi: <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2018.01340>
8. Furuhashi H, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Wada A, Horiuchi K, et al. Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin-induced lesions via dysbiosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;35(1):110-7. Doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.14808>
9. Nadatani Y, Watanabe T, Suda W, Nakata A, Matsumoto Y, Kosaka S, et al. Gastric acid inhibitor aggravates indomethacin-induced small intestinal injury via reducing *Lactobacillus johnsonii*. *Scient Rep* [Internet]. 2019;9:17490. Doi: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-019-53559-7>
10. Sugimura N, Otani K, Watanabe T, Nakatsu G, Shimada S, Fujimoto K, et al. High-fat diet-mediated dysbiosis exacerbates NSAID-induced small intestinal damage through the induction of interleukin-17A. *Scient Rep* [Internet]. 2019;9(1):16796. Doi: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-019-52980-2>

11. Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, et al. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol*. 2016;52(1):61-71. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1205-1>
12. Lázár B, Brenner G, Makkos A, Balogh M, László S, Al-Khrasani M, et al. Lack of Small Intestinal Dysbiosis Following Long-Term Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Rofecoxib in the Rat. *Cells*. 2019;8(3):251. Doi: <https://doi.org/10.3390/cells8030251>
13. Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infec*. [Internet]. 2016;22(2):178.e1-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.003>
14. Whitfield-Cargile CM, Chamoun-Emanuelli AM, Cohen ND, Richardson LM, Ajami NJ, Dockery HJ. Differential effects of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors on fecal microbiota in adult horses. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(8):e0202527. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202527>
15. Maseda D, Zackular JP, Trindade B, Kirk L, Roxas JL, Rogers LM, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Alter the Microbiota and Exacerbate *Clostridium difficile* Colitis while Dysregulating the Inflammatory Response. *mBio* [Internet]. 2019;10:10.1128/mBio.02282-18. Doi: <https://doi.org/10.1128%2FmBio.02282-18>
16. Muñoz-Miralles J, Trindade BC, Castro-Córdova P, Bergin IL, Kirk LA, Gil F, et al. Indomethacin increases severity of *Clostridium difficile* infection in mouse model. *Futur Microbiol* [Internet]. 2018;13(11):1271-81. Doi: <https://doi.org/10.2217%2Ffmb-2017-0311>
17. Edogawa S, Peters SA, Jenkins GD, Gurunathan SV, Sundt WJ, Johnson S, et al. Sex differences in NSAID-induced perturbation of human intestinal barrier function and microbiota. *FASEB J*. [Internet]. 2018;32(12):6615-25. Doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201800560r>
18. Xiao X, Nakatsu G, Jin Y, Wong S, Yu J, Lau JYW. Gut Microbiota Mediates Protection Against Enteropathy Induced by Indomethacin. *Scient Rep*. [Internet]. 2017;7(1):40317. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep40317>
19. Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, Lucey M, Elsafi G, Barry L, et al. *Bifidobacterium breve* Bif195 Protects Against Small-Intestinal Damage Caused by Acetylsalicylic Acid in Healthy Volunteers. *Gastroenterology*. 2019;157(3):637-46.e4. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.008>
20. Chi T, Zhao Q, Wang P. Fecal 16S rRNA Gene Sequencing Analysis of Changes in the Gut Microbiota of Rats with Low-Dose Aspirin-Related Intestinal Injury. Yamamoto T, editor. *BioMed Res Int*. 2021;2021:1-15. Doi: <https://doi.org/10.1155%2F2021%2F8848686>

Recebido: 14.04.2023

ACEITO: 15.09.2024