

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

JOSÉ ANTONIO SILVEIRA DA SILVA

**O resistoma da microbiota respiratória e seu impacto na saúde e na
doença**

Juiz de Fora
2025

JOSÉ ANTONIO SILVEIRA DA SILVA

**O resistoma da microbiota respiratória e seu impacto na saúde e na
doença**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Ciências
Biológicas da Universidade Federal de Juiz
de Fora como requisito parcial à obtenção
do título de bacharel em Ciências
Biológicas.

Orientador: Prof.^a. Dra. Vânia Lúcia da Silva

Juiz de Fora
2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Silveira da Silva, José Antonio.

O resistoma da microbiota respiratória e seu impacto na saúde e na doença / José Antonio Silveira da Silva. -- 2026.

35 p. : il.

Orientadora: Vânia Lúcia Da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, 2026.

1. Resistoma. 2. Trato respiratório. 3. Microbiota. I. Da Silva, Vânia Lúcia, orient. II. Título.

José Antônio Silveira da Silva

O Resistoma da Microbiota Respiratória e seu Impacto na Saúde e na Doença

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovada em 13/01/2026

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **VANIA LUCIA DA SILVA**
Data: 13/01/2026 17:12:13-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Vânia Lúcia da Silva - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Documento assinado digitalmente
 **VANESSA CORDEIRO DIAS**
Data: 02/02/2026 20:54:58-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Vanessa Cordeiro Dias
Universidade Federal de Juiz de Fora

Documento assinado digitalmente
 **BRUNO FARIA FERNANDES**
Data: 02/02/2026 21:57:47-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Mestre Bruno Faria Fernandes
Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais, Campus Juiz de Fora

Dedico este trabalho a
minha querida mãe, que sempre
me apoiou e lutou para que eu
conquistasse os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à minha querida mãe, Silmara, que, durante todos esses anos de graduação, foi muito mais do que mãe: foi amiga, conselheira e porto seguro. Faltam-me palavras para descrever a mulher forte e incrível que você é e o quanto eu a amo. Agradeço profundamente por sempre ter me incentivado a estudar desde cedo. Obrigado por seu amor incondicional e por todo o apoio.

Agradeço imensamente a todos os amigos que fiz ao longo da graduação e que tornaram esses anos mais leves. Agradeço especialmente ao Andrew, que desde o primeiro ano do ensino médio esteve ao meu lado; pisamos juntos na universidade no primeiro dia. Foi meu conselheiro em muitas decisões, e você é, sem dúvida, meu irmão de alma. Ao Wesley, que compartilhou comigo inúmeros momentos felizes entre festas e calouradas, mas que também esteve presente nos momentos difíceis. À Andreia, que desde o primeiro período esteve ao meu lado entre estudos, gargalhadas pelos corredores e longas conversas e jogatinas durante a pandemia, a distância jamais será uma barreira para a nossa amizade. Amigos são a família que escolhemos.

Agradeço, de forma especial, à minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Vânia Lúcia, por ter aberto as portas do laboratório para mim e pela paciência e valiosas contribuições ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também a todos os profissionais do CEMIC que, de alguma forma, estiveram presentes durante esse período.

Por fim, agradeço ao meu querido namorado, Vinicius, que durante o processo de desenvolvimento deste trabalho me incentivou e foi extremamente compreensivo com todos os meus momentos de ausência, compreendendo que eram necessários. Seu apoio foi essencial.

RESUMO

As infecções respiratórias e a resistência bacteriana aos antimicrobianos representam um grande desafio global, devido à sua morbidade e mortalidade. O estudo do resistoma humano se concentra majoritariamente na microbiota intestinal, deixando o trato respiratório em segundo plano. Este trabalho faz um levantamento bibliográfico sobre o perfil do resistoma respiratório por meio de uma revisão estruturada da literatura (2015–2025), realizada nas bases PubMed, BVS e CAPES, na qual foram selecionados 13 artigos principais para análise. Os dados revelam que, apesar das dificuldades técnicas, a caracterização desse ambiente é fundamental, uma vez que doenças respiratórias crônicas como a doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística e infecções virais alteram significativamente o equilíbrio da microbiota, promovendo a seleção e a ativação de genes de resistência. Dessa forma, a disbiose reduz a diversidade microbiana, enriquece o resistoma e favorece a transferência horizontal de genes de resistência, por meio de elementos genéticos móveis. Conclui-se que o resistoma respiratório constitui um campo de estudo emergente, com grande potencial para atuar como biomarcador preditivo na evolução clínica e no manejo de doenças infecciosas.

Palavras-chave: trato respiratório; microbiota; resistoma; antimicrobianos; genes
doença

ABSTRACT

Respiratory infections and bacterial resistance to antimicrobials represent a major global challenge due to their morbidity and mortality. The study of the human resistome is predominantly focused on the intestinal microbiota, leaving the respiratory tract in a secondary position. This work presents a bibliographic survey on the profile of the respiratory resistome through a structured literature review (2015–2025), conducted in the PubMed, BVS, and CAPES databases, in which 13 main articles were selected for analysis. The data reveal that, despite technical difficulties, the characterization of this environment is fundamental, since chronic respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, and viral infections significantly alter the balance of the microbiota, promoting the selection and activation of resistance genes. In this way, dysbiosis reduces microbial diversity, enriches the resistome, and favors the horizontal transfer of resistance genes through mobile genetic elements. It is concluded that the respiratory resistome constitutes an emerging field of study, with great potential to act as a predictive biomarker in clinical evolution and in the management of infectious diseases.

Keywords: respiratory tract; microbiota; resistome; antimicrobials; genes; disease

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Divisões do trato respiratório	17
Figura 2 - Gradientes fisiológicos e microbianos ao longo do trato respiratório.	18
Figura 3 - Influência dos membros da comunidade microbiana nasal uns sobre os outros	19
Figura 4 - Resistoma pulmonar de crianças em comparação com adultos	20
Figura 5 - Genes núcleo comum do resistoma.....	23
Figura 6 - Resultados da consulta da palavra resistoma (PubMed) 2015-2025.....	29
Figura 7 - Resultados consulta da consulta da palavra resistoma relacionado a doenças virais	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Genes de resistência antimicrobiana adquirida e intrínseca, seus mecanismos de ação e bactérias associadas.	21
Tabela 2 – Artigos selecionados para a revisão de literatura.	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **ARGs** – *Antimicrobial resistance genes* (Genes de resistência antimicrobiana).
- **BVS** – Biblioteca Virtual em Saúde.
- **CAPES** – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
- **COVID-19**– Infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2.
- **DeCS/MeSH**– Descritores em Ciências da Saúde / *Medical Subject Headings*.
- **DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.
- **HRV** – Rinovírus humano (*Human Rhinovirus*).
- **MGEs** – Elementos genéticos móveis (*Mobile genetic elements*).
- **PCR** – Reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction*).
- **qPCR** – Reação em cadeia da polimerase quantitativa (*Quantitative Polymerase Chain Reaction*).
- **RAM** – Resistência aos antimicrobianos.
- **SARS-CoV-2**– Vírus da família dos coronavírus que causa a doença chamada Covid-19.
- **UTI** – Unidades de Tratamento Intensivo.
- **WHO** – *The World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 GERAL	15
2.2 ESPECÍFICOS	15
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 MICROBIOTA DO TRATO RESPIRATÓRIO.....	16
3.2 RESISTOMA BACTERIANO.....	19
3.3 RESISTOMA RESPIRATÓRIO NA DOENÇA RESPIRATÓRIA.....	21
3.4 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO RESISTOMA	24
3.5 MÉTODOS DE ESTUDO DO RESISTOMA	24
4. METODOLOGIA.....	26
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias representam um dos principais desafios de saúde pública global, sendo responsáveis por aproximadamente 1,5 milhão de mortes anuais. Elas apresentam elevada morbidade, altos custos hospitalares e impacto socioeconômico significativo, afetando principalmente crianças, idosos e indivíduos imunocomprometidos. Doenças como influenza, pneumonia bacteriana, COVID-19 e outras infecções virais sazonais continuam entre as principais causas de hospitalização e óbito em diversas regiões do mundo (Chu, 2024; Dhariwal, 2024).

Desde o nascimento, a nasofaringe é colonizada por uma microbiota diversa, composta por bactérias, vírus e fungos, que desempenham funções essenciais na proteção e no equilíbrio do trato respiratório. Esse ecossistema microbiano inclui tanto microrganismos comensais quanto patógenos oportunistas associados a infecções respiratórias, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Estudos demonstram que a composição da microbiota influencia diretamente o risco de infecções e o perfil de resistência antimicrobiana dessas bactérias (Atia, 2020; Cheng, 2024; Olaitan, 2016; Thangaleela, 2022).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos (RAM) consiste na capacidade de microrganismos resistirem a medicamentos antes eficazes para o seu tratamento. Nas bactérias, essa resistência é amplificada pela elevada plasticidade genética e pela transferência horizontal de genes. O conjunto de todos os genes de resistência presentes em uma comunidade microbiana, expressos ou potenciais, é denominado resistoma, abrangendo tanto microrganismos patogênicos quanto comensais. Assim, a microbiota respiratória funciona como um reservatório importante de genes de resistência (Forslund, 2013; O'Connor, 2023).

O período da pandemia de COVID-19 intensificou o problema da RAM, especialmente devido ao uso inadequado e generalizado de antimicrobianos, apesar de apenas cerca de 8% dos pacientes apresentarem coinfeção bacteriana. Estima-se que até 75% dos indivíduos infectados por SARS-CoV-2 tenham recebido antimicrobianos de forma empírica e sem indicação clínica, contribuindo para o aumento global da pressão seletiva e expansão do resistoma (WHO, 2024). A RAM já representa uma das maiores ameaças atuais à saúde pública, sendo responsável por

1,27 milhão de mortes diretas e contribuindo para cerca de 5 milhões de mortes em 2019, com projeções alarmantes para 2050 (Murray et al., 2022).

Diante da relevância das infecções respiratórias e do agravamento da RAM, torna-se essencial compreender como o resistoma se estrutura na microbiota do trato respiratório em condições de saúde e doença. Assim, este trabalho justifica-se pela necessidade de consolidar o conhecimento sobre o resistoma respiratório, contribuindo para a compreensão dos mecanismos envolvidos na RAM e para estratégias de vigilância e manejo clínico.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar, a partir da literatura, o perfil de ARGs na microbiota bacteriana do trato respiratório em indivíduos saudáveis e doentes/infectados.

2.2 ESPECÍFICOS

- Conceituar microbiota respiratória e resistoma.
- Identificar os principais genes de resistência presentes na microbiota do trato respiratório.
- Descrever como o resistoma se altera em quadros infecciosos e doenças respiratórias crônicas.
- Apontar implicações clínicas e epidemiológicas.

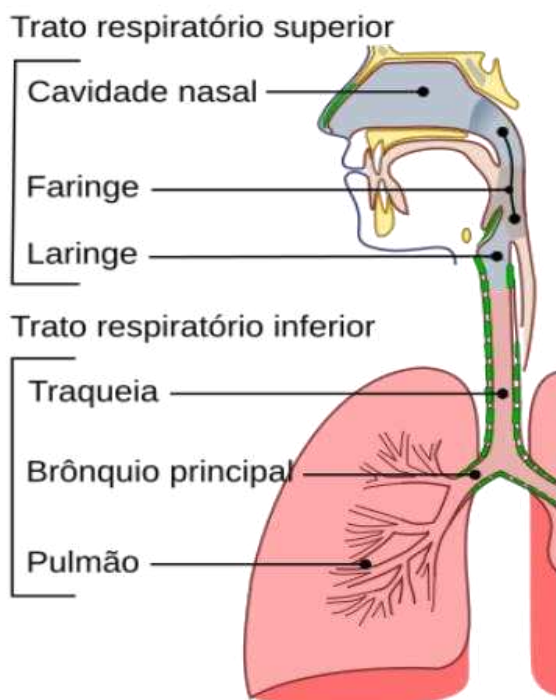
3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 MICROBIOTA DO TRATO RESPIRATÓRIO

A microbiota respiratória corresponde ao conjunto diverso de microrganismos, incluindo bactérias, vírus e fungos, que colonizam fisiologicamente o trato respiratório humano, abrangendo desde as cavidades nasais até os pulmões. Longe de ser um ambiente estéril, evidências recentes demonstram a presença de uma comunidade microbiana residente, a qual exerce papel fundamental na manutenção da homeostase e na modulação da saúde (Kumpitsch, 2019; Man, 2017). O trato respiratório pode ser dividido em duas regiões anatômicas de interesse: superior e inferior. O trato respiratório superior é subdividido em cavidade nasal; a faringe é subdividida em nasofaringe, orofaringe e laringofaringe; e a laringe propriamente dita. Já o trato respiratório inferior inclui a traqueia, os brônquios, os bronquíolos e os pulmões (Figura 1) (BRUSS, 2023; Haddad, 2023).

A narina de um adulto saudável é a porta de entrada para cerca de 7.000 litros de ar por dia, com exposição contínua a uma carga estimada entre 10^4 e 10^6 células bacterianas. Muitos estudos dos últimos anos focaram na caracterização da microbiota intestinal; porém, devido à grande quantidade de casos de infecções respiratórias e à elevada mortalidade e morbidade associadas, a microbiota nasal tem ganhado interesse científico. Nessa cavidade, existe uma microbiota diversa composta por bactérias, vírus e fungos, que influenciam tanto a imunidade quanto a susceptibilidade a doenças respiratórias (Kumpitsch, 2019; Man, 2017).

Figura 1 - Divisões do trato respiratório



Fonte: Disponível em https://en.wikipedia.org/wiki/Respiratory_tract

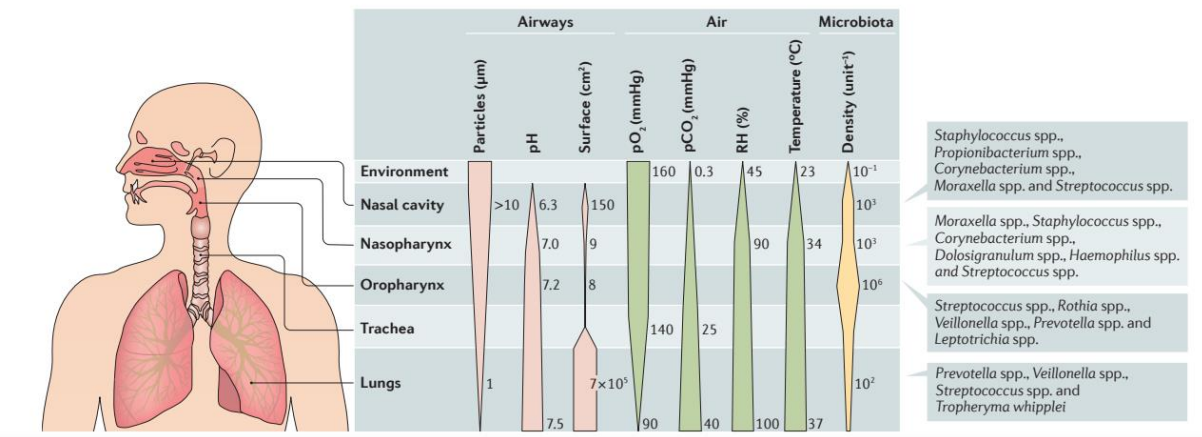
O trato respiratório oferece uma grande variedade de sítios para colonização, o que contribui para a diversidade de microrganismos presentes. Apesar da microbiota respiratória apresentar grande variedade de microrganismos, a composição bacteriana é a mais conhecida em todos os sítios do trato respiratório. A microbiota nasal é composta por bactérias dos filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*, com representantes dos gêneros *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Moraxella*. Já os vírus representam parcela significativa da microbiota do trato respiratório superior. O viroma do trato respiratório superior é, em sua maioria, representado por membros da família *Anelloviridae*. Outros vírus comumente presentes são rinovírus (HRV), bocavírus, poliomavírus, adenovírus e coronavírus. A micobiota é composta principalmente por fungos dos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida* e *Alternaria* (Man, 2017).

O modo de parto, o tipo de alimentação infantil, a dieta e o uso de antimicrobianos desempenham papel fundamental no desenvolvimento da microbiota do trato respiratório superior, que pode ser considerada um importante preditor da frequência de infecções respiratórias em crianças (Teo et al., 2018) e pode continuar

a desempenhar um papel na saúde e nas doenças respiratórias mais tarde na vida (Garaci, 2024).

O trato respiratório inferior, por muitos anos, foi considerado estéril. Porém, estudos recentes utilizando sequenciamento genômico demonstraram a presença de uma microbiota pequena, porém diversa, durante a eubiose em amostras desse sítio anatômico. As espécies presentes no trato respiratório inferior, muito semelhantes às da cavidade bucal, sugerem que a microaspiração do conteúdo bucal pode ser responsável pela colonização desse trato (Figura 2) (Bomar, 2018; Kumpitsch, 2019; Man, 2017; Welp, 2024).

Figura 2 - Gradientes fisiológicos e microbianos ao longo do trato respiratório.

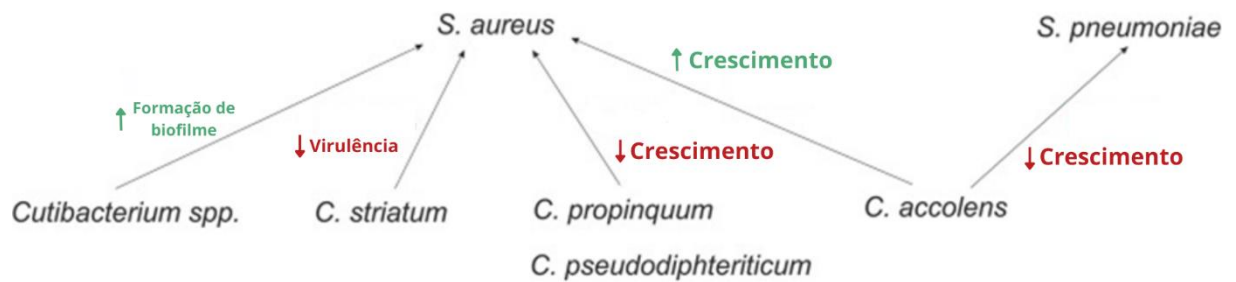


Fonte: Man, 2017

A microbiota respiratória desempenha função importante na manutenção da homeostase, uma vez que interage diretamente com o epitélio das vias aéreas e o sistema imunológico. Por meio de sinais microbianos, ela treina a tolerância e o desenvolvimento de uma resposta imunológica adequada. Pela ocupação de nichos ecológicos específicos, a microbiota residente compete por sítios de adesão e disponibilidade de nutrientes, dificultando o estabelecimento de patógenos (Garaci, 2024; Marrella, 2024).

Diversos fatores podem gerar disbiose respiratória, levando à desregulação imunológica e à alteração na composição da microbiota (Figura 3), com diminuição da população residente e aumento da densidade de patógenos à medida que a doença progride (Welp, 2024).

Figura 3 - Influência dos membros da comunidade microbiana nasal uns sobre os outros



Influência dos membros da comunidade microbiana nasal uns sobre os outros. Diferentes espécies de *Corynebacterium* são capazes tanto de inibir quanto de promover o crescimento de estafilococos e de *S. pneumoniae* in vitro, enquanto outras espécies levaram ao aumento da formação de biofilme e à redução da virulência. Fonte: Adaptado de Kumpitsch, 2019

3.2 RESISTOMA BACTERIANO

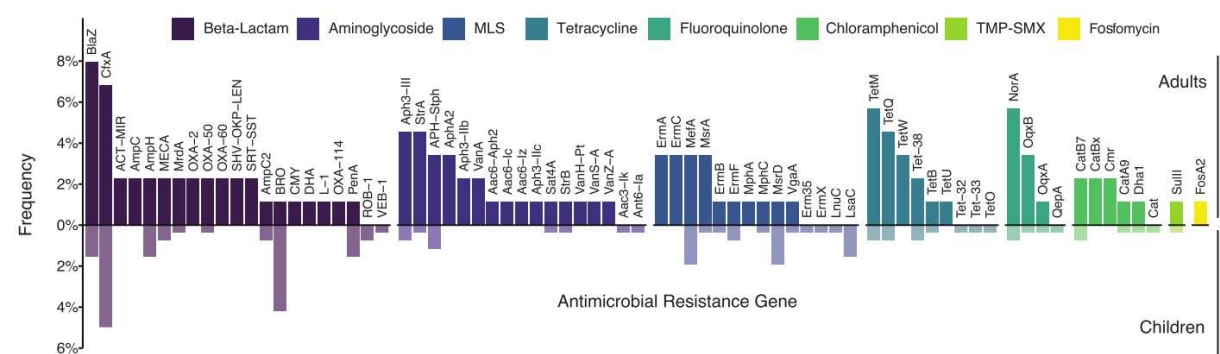
A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um fenômeno biológico no qual as bactérias desenvolvem mecanismos genômicos ou comportamentais que as fazem resistir aos efeitos dos medicamentos antimicrobianos aos quais antes eram sensíveis (Abrantes, 2021).

O conjunto de todos os genes de resistência aos antimicrobianos (ARGs) presentes em uma comunidade microbiana é denominado resistoma. Ele pode abranger tanto genes expressos quanto potenciais, sendo encontrados em bactérias patogênicas ou comensais. O resistoma humano é composto majoritariamente por genes de resistência de bactérias comensais, enquanto as bactérias patogênicas representam a menor parcela dos ARGs presentes nesse ecossistema. O resistoma é formado, em sua maioria, por ARGs de baixo risco, que ficam inativos, são pouco expressos ou apresentam menor capacidade de transferência entre bactérias; porém, algumas bactérias comensais carregam ARGs associados a elementos genéticos móveis, que podem ser transferidos para bactérias patogênicas (Forslund, 2013; O'Connor, 2023).

O uso indiscriminado e prolongado de antimicrobianos é o principal fator que acelera os processos de desenvolvimento da resistência bacteriana, devido à pressão seletiva exercida por esses agentes sobre a microbiota bacteriana (Abrantes, 2021).

Diversos fatores podem causar o acúmulo de ARGs. Um estudo realizado com pacientes internados em UTI, entre adultos e crianças, apontou que, ao longo da vida, os ARGs são acumulados no trato respiratório. Em média, 45% dos adultos apresentavam ARGs detectáveis, enquanto 20% das crianças apresentavam esses genes. Os adultos demonstraram maior variedade de classes de resistência aos antimicrobianos (Figura 4). Outro achado desse estudo demonstrou que mesmo pacientes sem evidências de infecção respiratória apresentavam naturalmente ARGs, corroborando a ideia de que as bactérias comensais são um importante reservatório desses genes (Chu, 2024).

Figura 4 - Resistoma pulmonar de crianças em comparação com adultos



Fonte: Adaptado de Chu, 2024

O fitness bacteriano refere-se à capacidade de uma bactéria se manter no ambiente em que vive, sobrevivendo, colonizando o hospedeiro, competindo com outros microrganismos e permanecendo nesse nicho ao longo do tempo. Apesar da ampla presença de ARGs, sabe-se que, em condições de equilíbrio da microbiota, esses genes tendem a apresentar baixa ou nenhuma expressão, uma vez que sua ativação impõe perda de fitness. Quando não há pressão seletiva, linhagens resistentes tendem a ser superadas competitivamente por bactérias comensais melhor adaptadas ao ambiente (Keenan, 2018; O'Connor, 2023).

A resistência pode ser classificada como intrínseca, quando a bactéria já apresenta informações em seu genoma que causam a ineficácia de determinado medicamento, ou adquirida, quando ocorre por mutações genéticas espontâneas ou pela aquisição de genes de resistência, geralmente via plasmídeos ou outros elementos genéticos móveis. Assim, a bactéria antes sensível passa a apresentar um

perfil de resistência e pode se propagar dentro de populações microbianas e entre diferentes microrganismos (Abrantes, 2021; Dalmolin, 2022).

Existem quatro mecanismos clássicos (Exemplos Tabela 1) pelos quais as bactérias podem se tornar resistentes aos antimicrobianos: (a) inativação ou modificação do antimicrobiano; (b) alteração do sítio ativo de ligação do antimicrobiano; (c) redução da permeabilidade da membrana, especialmente em bactérias Gram-negativas; e (d) ação de bombas de efluxo (Chmiel, 2022). Outros mecanismos, como a formação de biofilmes, também contribuem para a resistência aos antimicrobianos (Wang, 2023).

Tabela 1 - Genes de resistência antimicrobiana adquirida e intrínseca, seus mecanismos de ação e bactérias associadas.

Gene	Mecanismo de função	Tipo de resistência	Bactéria mais comum
ampC	Inativação do antimicrobiano	Resistência Intrínseca	Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa
oprD	Redução da permeabilidade	Resistência Intrínseca	Pseudomonas aeruginosa
mexAB-oprM	Bomba de efluxo	Resistência Intrínseca	Pseudomonas aeruginosa
mecA	Alteração do sítio ativo de ligação	Resistência Adquirida	Staphylococcus aureus
blaCTX-M	Inativação do antimicrobiano	Resistência Adquirida	Escherichia coli
vanA	Alteração do sítio ativo de ligação	Resistência Adquirida	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>

Fonte: Adaptado de Chmiel, 2022

3.3 RESISTOMA RESPIRATÓRIO NA DOENÇA RESPIRATÓRIA

As infecções respiratórias representam um evento importante para a seleção de genes de resistência, especialmente quando há a utilização de antimicrobianos.

Estudos evidenciam que, durante esses quadros, a microbiota do trato respiratório sofre grandes alterações em sua composição, uma vez que a pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos favorece a permanência e o aumento da carga bacteriana de bactérias que possuem genes de resistência, enquanto bactérias mais sensíveis tendem a ser eliminadas. O uso de antimicrobianos faz com que bactérias comensais que antes possuíam genes de resistência cromossômicos latentes passem a expressá-los ativamente (Atia, 2020; Shen, 2023; Taylor, 2017).

Os genes mais preocupantes do ponto de vista epidemiológico são aqueles associados a elementos genéticos móveis, genes plasmidiais e transposons, tendo em vista que estes podem ser compartilhados entre bactérias de uma mesma espécie ou de gêneros diferentes. Infecções respiratórias recorrentes ou crônicas são eventos de grande importância, visto que a exposição repetida aos antimicrobianos mantém uma pressão seletiva constante na microbiota, favorecendo um aumento expressivo de ARGs associados a elementos móveis (Atia, 2020; Shen, 2023; Taylor, 2017).

As doenças respiratórias crônicas, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), a asma e a fibrose cística, também são responsáveis por um aumento de ARGs no trato respiratório, pois estão consistentemente associadas a alterações significativas da microbiota respiratória e a um resistoma mais carregado de genes de resistência. Esses quadros clínicos apresentam características comuns, como inflamação recorrente das vias aéreas e colonização microbiana crônica, o que leva ao uso recorrente e prolongado de antimicrobianos (Aog'ain, 2020; Pailhoriès, 2022).

Estudos demonstram que pacientes acometidos por essas doenças apresentam redução da diversidade microbiana do trato respiratório, com predominância de espécies patogênicas, como *Haemophilus* e *Streptococcus*, que atuam como importantes reservatórios de ARGs (Pailhoriès, 2022).

Em doenças como a fibrose cística, o ambiente pulmonar modificado e o tratamento contínuo com antimicrobianos resultam em aumento de ARGs associados à resistência a β -lactâmicos, macrolídeos, tetraciclínas e aminoglicosídeos no trato respiratório, configurando um resistoma funcionalmente ativo (Bast'ón-Paz, 2025).

Situação semelhante ocorre na DPOC e na asma grave, nas quais a análise do resistoma revela maior abundância de ARGs em comparação a indivíduos saudáveis, mesmo na ausência de tratamento antimicrobiano, demonstrando que o próprio trato respiratório inflamado constitui um ambiente favorável à seleção e manutenção

desses genes. Embora pacientes com asma grave apresentem menor diversidade e quantidade de ARGs quando comparados aos indivíduos com DPOC, ambos compartilham um núcleo comum do resistoma (Figura 5), composto principalmente por genes de resistência a macrolídeos, como *msrD* (mel), *ermB*, *ermF* e *ermX*, além de genes associados à resistência a β -lactâmicos, fluoroquinolonas e tetraciclina (Aogáin, 2020; Cornu Hewitt, 2024).

Figura 5 - Genes núcleo comum do resistoma

Gene Name	Drug Class	Resistance Mechanism
<i>aac</i> (3)- <i>VIIa</i>	Aminoglycoside	Antibiotic inactivation
<i>aph</i> (3)- <i>IIIa</i>	Aminoglycoside	Antibiotic inactivation
<i>oxa-255</i>	Cephalosporin, penam (β -lactam)	Antibiotic inactivation
<i>cfxA2</i>	Cepharmycin (β -lactam)	Antibiotic inactivation
<i>dfrA1</i>	Diaminopyrimidine	Antibiotic target replacement
<i>pmrA</i>	Fluoroquinolone	Antibiotic efflux
<i>mel</i> (<i>msrD</i>)	Macrolide, lincosamide, streptogramin, tetracycline, phenicol, oxazolidinone, pleuromutilin	Antibiotic target protection
<i>ermB</i>	Macrolide, lincosamide, streptogramin	Antibiotic target alteration
<i>ermF</i>	Macrolide, lincosamide, streptogramin	Antibiotic target alteration
<i>ermX</i>	Macrolide, lincosamide, streptogramin	Antibiotic target alteration
<i>lnuC</i>	Lincosamide	Antibiotic inactivation
<i>efrB</i>	Rifamycin, macrolide, fluoroquinolone	Antibiotic efflux
<i>catS</i>	Phenicol	Antibiotic inactivation
<i>tetA</i> (46)	Tetracycline	Antibiotic efflux
<i>tetW</i>	Tetracycline	Antibiotic target protection
<i>tetB</i> (46)	Tetracycline	Antibiotic efflux
<i>tet(D)</i>	Tetracycline	Antibiotic efflux
<i>tetO</i>	Tetracycline	Antibiotic target protection

Fonte: Adaptado de Aogáin, 2020

O ambiente hospitalar constitui um dos principais cenários de risco para a resistência bacteriana aos antimicrobianos. Mesmo com protocolos rigorosos de limpeza, é capaz de funcionar como reservatório de resistência, uma vez que bactérias transitam entre visitantes, profissionais de saúde e superfícies, como leitos, interruptores e mesas. Além disso, os hospitais atuam como ambientes amplificadores da resistência, em razão do uso intensivo de antimicrobianos, especialmente em unidades de terapia intensiva (UTI). Nesses ambientes, bactérias comensais e patogênicas encontram uma rede de transmissão de ARGs por meio de elementos genéticos móveis. Nesse contexto, cerca de 4% dos pacientes desenvolvem ao menos uma infecção hospitalar, sendo a maioria desses casos observada em

pacientes internados em UTI, e uma parcela significativa dessas infecções é causada por bactérias multirresistentes (Blake, 2021; Zhuang, 2021).

3.4 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO RESISTOMA

O aumento do resistoma clínico está diretamente relacionado à complexidade e à dificuldade no tratamento das infecções. Mesmo microrganismos inicialmente sensíveis podem tornar-se multirresistentes durante o curso de uma infecção ou após a exposição a antimicrobianos. Geralmente, um resistoma enriquecido com ARGs apresenta mecanismos capazes de conferir resistência a múltiplas classes de antimicrobianos, o que limita as opções terapêuticas e aumenta o risco de falha no tratamento, levando à necessidade de medicamentos mais caros e a um maior risco de óbito (Blake, 2021; Zhuang, 2021).

A vigilância epidemiológica restrita à identificação de bactérias patogênicas é insuficiente para dimensionar o real risco da resistência bacteriana aos antimicrobianos. A análise do resistoma permite identificar ARGs circulantes antes mesmo de sua manifestação clínica; assim, o resistoma pode funcionar como um biomarcador capaz de prever a evolução de um quadro clínico infeccioso (McEwen, 2018).

O uso excessivo e inadequado de antimicrobianos constitui a principal fonte de pressão seletiva sobre a microbiota e o resistoma, promovendo a expansão e a manutenção de ARGs mesmo na ausência de infecção ativa. Estima-se que até 50% dos antimicrobianos prescritos em humanos possam ser desnecessários. Dessa forma, políticas de uso consciente de antimicrobianos constituem ferramentas fundamentais para reduzir o enriquecimento do resistoma ao longo do tempo e diminuir a incidência de infecções por bactérias multirresistentes (Bassetti, 2022; McEwen, 2018).

3.5 MÉTODOS DE ESTUDO DO RESISTOMA

Considerando que os métodos tradicionais baseados em cultura apresentam limitações para a identificação do resistoma, uma vez que permitem detectar apenas fenótipos de resistência já expressos e avaliam uma fração limitada da microbiota, as técnicas de metagenômica surgem como ferramentas auxiliares importantes para o

estudo do resistoma. Atualmente, duas abordagens metagenômicas são amplamente utilizadas: *targeted metagenomics* e *shotgun metagenomics* (O'Connor, 2023).

O método de *targeted metagenomics* baseia-se na amplificação de regiões específicas do DNA previamente selecionadas, geralmente por meio de PCR ou qPCR, sendo utilizado para quantificar e detectar ARGs já conhecidos. Esse método permite a detecção de genes de resistência mesmo em baixas concentrações; contudo, apresenta limitação por depender de conhecimento prévio das sequências-alvo, não permitindo a identificação de novos genes (O'Connor, 2023).

O método de *shotgun metagenomics* realiza o sequenciamento e a amplificação de todo o DNA presente na amostra. Essa metodologia fornece uma visão abrangente do resistoma, permitindo identificar tanto genes de resistência conhecidos quanto novos ARGs, além de possibilitar a localização dos genes, seja em elementos genéticos móveis ou no cromossomo bacteriano. Entretanto, essa técnica demanda maior volume de dados, apresenta custos mais elevados e requer análises bioinformáticas mais complexas (O'Connor, 2023).

4. METODOLOGIA

Para este estudo, utilizou-se uma narrativa estruturada da literatura como abordagem metodológica, com o objetivo de compilar e avaliar criticamente as evidências disponíveis sobre o tema. Este método baseia-se em estratégias para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar informações relevantes. Em consonância com a questão de pesquisa, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: estudos originais que apresentassem dados sobre o resistoma respiratório, publicados entre 2015 e 2025, disponíveis na íntegra nas bases de dados selecionadas e escritos em português, inglês ou espanhol. Por outro lado, foram excluídos os estudos cujos títulos ou resumos não correspondessem ao tema proposto.

Inicialmente, os títulos dos artigos foram analisados para identificar e excluir aqueles que não atendiam claramente aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Posteriormente, o mesmo procedimento de análise foi aplicado aos resumos, que serviram de base para novas exclusões. Em um último momento, procedeu-se à análise completa dos artigos, com finalidade de extrair dados relativos à pesquisa, tais como composição do resistoma respiratório, influência das infecções virais respiratórias na composição do resistoma deste sítio, alterações causadas por consumo de antimicrobianos e hábitos comportamentais.

As bases de dados consultadas para realizar o levantamento bibliográfico e desenvolver esse projeto de pesquisa foram o PubMed (EUA), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Portal de Periódicos da CAPES. A pesquisa foi feita durante os meses de outubro, novembro e dezembro do ano de 2025. Para a busca, foi utilizado o termo livre resistoma (resistome) já que o termo não apresenta ainda descritores. Para direcionar a pesquisa para o sítio anatômico de interesse foi utilizado o descritor Respiratory system selecionado através da plataforma DeCS/MeSH – Descritores em Ciências da Saúde/Medical e operador booleano “and”. No site PubMed foi utilizado também o filtro Human.

Foi realizado ainda uma busca utilizando o termo livre resistoma (resistome) para obtenção de resultados e em seguida a pesquisa por resistoma e (and) respiratory system para comparação.

Considerando a escassez de estudos sobre o tema, tornou-se necessário o uso da ferramenta Anara para a identificação de outros artigos relacionados, com o

objetivo de ampliar o referencial teórico deste trabalho. A seleção dos estudos seguiu os critérios previamente estabelecidos.

Uma terceira busca foi realizada apenas na plataforma PubMed, utilizando os termos *resistome and COVID-19*, *resistome and influenza* e *resistome and Respiratory Syncytial Virus*.

A busca nas plataformas definidas levou a um total de 1275 resultados na plataforma PubMed, utilizando apenas o termo *resistome*. Ao combinar os termos *resistome AND respiratory system*, levou a 28 resultados. Na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram 21 resultados utilizando apenas *resistoma* e não houve nenhum resultado para *resistoma e trato respiratório*. No Portal de Periódicos da CAPES houve 9 resultados para *resistoma* e novamente nenhum para *resistoma respiratório*.

Foi feita a leitura do título dos artigos encontrados através da plataforma PubMed a fim de encontrar aqueles que se encaixassem nos critérios estabelecidos previamente. Dos 28 resultados foram selecionados 16 artigos para a leitura do resumo também de acordo com os critérios. Após a leitura do resumo 6 artigos foram descartados por fugirem dos critérios propostos, restando 10 artigos que foram analisados na íntegra. Dois artigos foram excluídos desta análise após a etapa de seleção por não disponibilizarem versões completas de acesso gratuito, impossibilitando a leitura integral de seus conteúdos.

Considerando a escassez de estudos diretamente relacionados ao *resistoma respiratório*, foram realizadas buscas complementares por rastreamento de referências e identificação de estudos relacionados em bases acadêmicas, com o objetivo de ampliar o levantamento bibliográfico. A seleção dos estudos seguiu rigorosamente os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Cinco artigos adicionais foram incluídos após essa busca.

No total foram utilizados 13 artigos como base para a revisão teórica sobre o *resistoma* (Tabela 2). Além dos estudos selecionados conforme os critérios metodológicos previamente estabelecidos, outros artigos foram consultados com caráter complementar, com o objetivo de contextualizar o tema e aprofundar a discussão teórica. Esses trabalhos não integraram a análise, sendo utilizados apenas como suporte conceitual e interpretativo ao longo da revisão.

Tabela 2 – Artigos selecionados para a revisão de literatura.

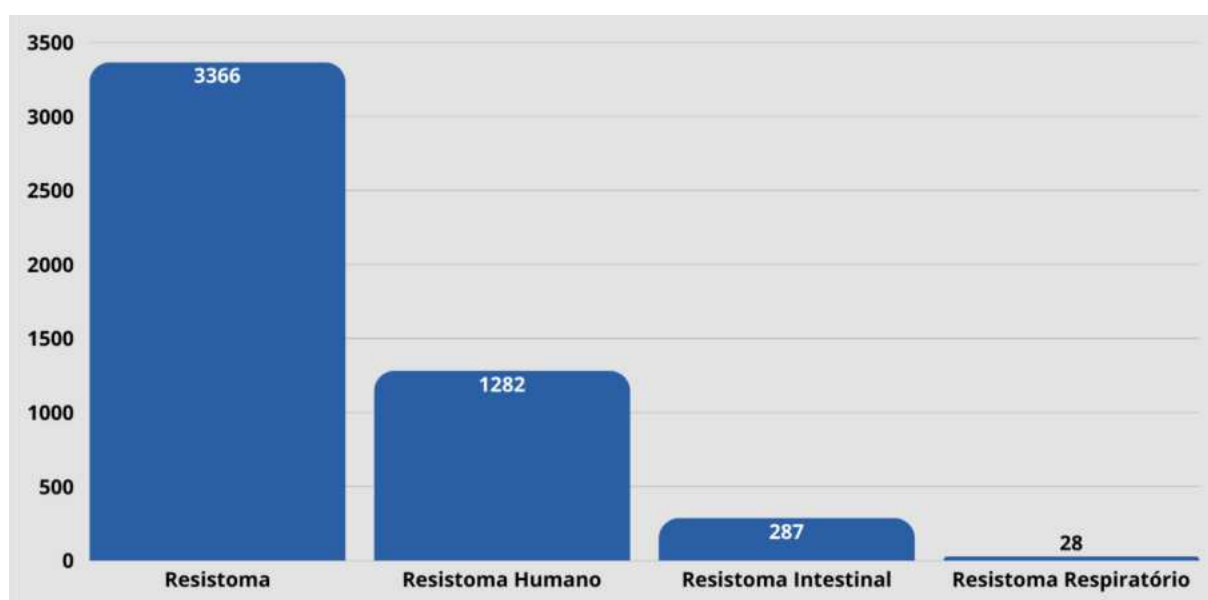
Autor	Título do artigo	Data de publicação
AOGÁIN, M. Mac et al.	<i>Metagenomics reveals a core macrolide resistome related to microbiota in chronic respiratory disease</i>	Abr. 2020
BASTÓN-PAZ, N. et al.	<i>Exploring the complexities of intestinal and pulmonary microbiota in cystic fibrosis: A multi-omics approach</i>	Ago. 2025
BLAKE, K. S.; CHOI, J. H.; DANTAS, G.	<i>Approaches for characterizing and tracking hospital-associated multidrug-resistant bacteria</i>	Fev. 2021
CHENG, M. et al.	<i>Deep longitudinal lower respiratory tract microbiome profiling reveals genome-resolved functional and evolutionary dynamics in critical illness</i>	Set 2024
CHU, V. T. et al.	<i>The antibiotic resistance reservoir of the lung microbiome expands with age in a population of critically ill patients</i>	Jan. 2024
CORNU HEWITT, B. et al.	<i>Associations between acquired antimicrobial resistance genes in the upper respiratory tract and livestock farm exposures: a case-control study in COPD and non-COPD individuals</i>	Set. 2024
DHARIWAL, A. et al.	<i>Prolonged hospitalization signature and early antibiotic effects on the nasopharyngeal resistome in preterm infants</i>	Jul 2024
KEENAN, J. D. et al.	<i>The Effect of Antibiotic Selection Pressure on the Nasopharyngeal Macrolide Resistome: A Cluster-randomized Trial</i>	Abr. 2018
MCEWEN, S. A.; COLLIGNON, P. J.	<i>Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective</i>	Mar. 2018
O'CONNOR, L.; HEYDERMAN, R.	<i>The challenges of defining the human nasopharyngeal resistome</i>	Ago. 2023
PAILHORIÈS, H. et al.	<i>Antibiotic resistance in chronic respiratory diseases: from susceptibility testing to the resistome</i>	Mar. 2022
SHEN, Y. et al.	<i>Dynamic associations between the respiratory tract and gut antibiotic resistome of patients with COVID-19 and its prediction power for disease severity</i>	Jun. 2023
ZHUANG, M. et al.	<i>Distribution of antibiotic resistance genes in the environment</i>	Mai. 2021

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5. DISCUSSÃO

A comparação entre o número total de publicações sobre resistoma e o reduzido volume de estudos focados especificamente no trato respiratório evidencia que essa área ainda carece de investigação mais aprofundada (Figura 6). Observa-se que a maior parte das pesquisas em humanos concentra-se no resistoma intestinal, mesmo quando os descritores são ajustados para doenças virais que acometem predominantemente o trato respiratório, como a COVID-19.

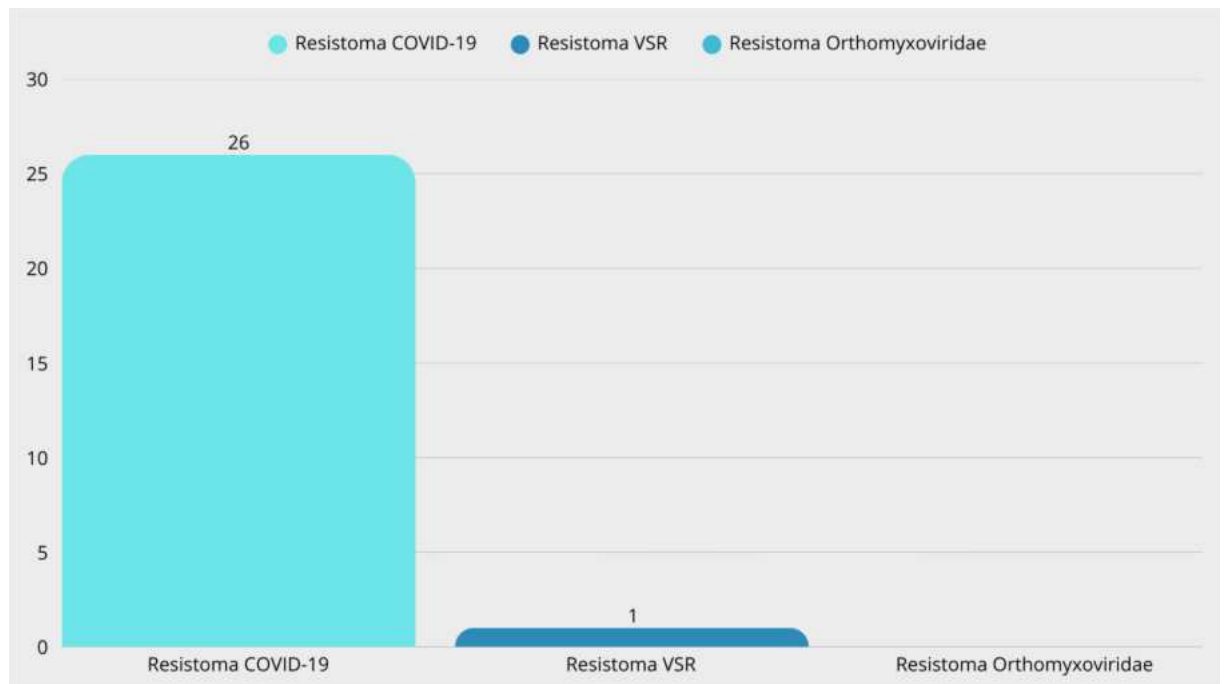
Figura 6 - Resultados da consulta da palavra resistoma (PubMed) 2015-2025



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A análise dos dados obtidos nas plataformas PubMed, capes e BVS evidencia uma lacuna, a escassez de investigações que correlacionem diretamente as infecções virais respiratórias à dinâmica do resistoma. Embora tenha havido um aumento expressivo de publicações sobre o resistoma respiratório no contexto da COVID-19 entre 2021 e 2025, a maioria dos estudos ainda foca no trato intestinal, deixando a microbiota respiratória em segundo plano ou abordando-a de forma indireta. Essa carência de dados torna-se ainda mais evidente diante da ausência de registros para o grupo *Orthomyxoviridae* e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), onde os resultados são praticamente inexistentes (Figura 7).

Figura 7 - Resultados consulta da consulta da palavra resistoma relacionado a doenças virais



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

A coleta de amostras do trato respiratório apresenta desafios metodológicos consideráveis quando comparadas com outros ambientes já amplamente estudados, como por exemplo solo, água, ambiente hospitalar ou trato intestinal. As técnicas utilizadas de coleta como swab nasal, broncoaspirado e lavado bronco alveolar são mais complexas de serem realizadas, mais invasivas além de gerarem uma carga bacteriana baixa para análise metagenômica, o que dificulta a padronização de uma metodologia. Devido essas limitações, o trato respiratório recebe menor atenção nas investigações metagenômicas, apesar de ser um dos principais sítios de infecção bacterianas e virais e estar associados ao uso frequente e inadequado de antimicrobianos. A escassez de dados consolidados nesta área prejudica a tomada de decisões clínicas e epidemiológicas.

6. CONCLUSÃO

A investigação sobre o perfil do resistoma na microbiota respiratória revelou que este ambiente, embora menos explorado que o trato intestinal, funciona como um reservatório dinâmico e vital de ARGs. Ficou evidente que esse ecossistema é composto majoritariamente por bactérias comensais que, embora silenciosas, guardam um arsenal de genes capazes de serem transferidos para outros patógenos oportunistas, por meio de elementos genéticos móveis. Esse equilíbrio delicado, no entanto, é frequentemente abalado pelo uso indiscriminado de antimicrobianos, agravado por contextos como a pandemia de COVID-19, que acaba eliminando linhagens sensíveis e favorecendo a permanência de microrganismos resistentes.

Essa realidade torna-se ainda mais crítica em pacientes com doenças crônicas, como DPOC, asma e fibrose cística; neles, a inflamação recorrente e a exposição prolongada a medicamentos criam o ambiente ideal para um resistoma sobrecarregado e uma microbiota visivelmente menos diversa. Enquanto em indivíduos saudáveis a microbiota mantém sua homeostase com baixa expressão de ARGs, nos quadros crônicos o enriquecimento desses genes de resistência é notável.

Apesar da importância do tema, o avanço do conhecimento ainda esbarra em desafios práticos, como a natureza invasiva das coletas por lavado broncoalveolar ou swab nasal e a baixa carga bacteriana das amostras, o que justifica a escassez de estudos comparados ao resistoma intestinal. Contudo, o potencial dessas análises é enorme, e a metagenômica surge como um biomarcador preditivo poderoso, capaz de antecipar o curso de infecções e guiar escolhas terapêuticas muito mais precisas.

Em última análise, consolidar o saber sobre o resistoma respiratório não é apenas um avanço científico, mas uma necessidade urgente para o manejo clínico e a proteção da saúde pública global. Para o futuro, é fundamental que o uso consciente de antimicrobianos e o desenvolvimento de técnicas como a *shotgun metagenomics* caminhem juntos, acompanhados de pesquisas que desvendem como os vírus respiratórios modulam o ambiente respiratório e influenciam a transferência de resistência entre as bactérias.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, Jaime Antonio; NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. **RBAC**, v. 53, n. 3, 2021.

MAC AOGÁIN, Micheál *et al.* Metagenomics reveals a core macrolide resistome related to Microbiota in chronic respiratory disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 3, p. 433–447, 2020.

ATIA, Ahmed *et al.* Antibiotic resistance pattern of bacteria isolated from patients with upper respiratory tract infections; a four-year study in Tripoli city. 2020.

BASSETTI, Stefano *et al.* Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance. **European Journal of Internal Medicine**, v. 99, p. 7–12, 2022.

BASTÓN-PAZ, Natalia *et al.* Exploring the complexities of intestinal and pulmonary microbiota in cystic fibrosis: A multi-omics approach. **Respiratory Medicine**, v. 248, n. 108331, p. 108331, 2025.

BLAKE, K. S.; CHOI, J. H.; DANTAS, G. Approaches for characterizing and tracking hospital-associated multidrug-resistant bacteria. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 78, n. 6, p. 2585-2606, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03717-2>.

BOMAR, L.; BRUGGER, S. D.; LEMON, K. P. Bacterial microbiota of the nasal passages across the span of human life. **Current Opinion in Microbiology**, [s. l.], v. 41, p. 8-14, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.023>.

BRUSS, D. M.; SAJJAD, H. Anatomy, head and neck: laryngopharynx. *In*: **STATPEARLS** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Atualizado em: 8 maio 2023. PMID: 31751103.

CHENG, Minghui *et al.* Deep longitudinal lower respiratory tract microbiome profiling reveals genome-resolved functional and evolutionary dynamics in critical illness. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 8361, 2024.

CHU, Victoria T. *et al.* The antibiotic resistance reservoir of the lung microbiome expands with age in a population of critically ill patients. **Nature Communications**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1-13, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44353-1>.

CORNU HEWITT, Beatrice *et al.* Associations between acquired antimicrobial resistance genes in the upper respiratory tract and livestock farm exposures: a case-control study in COPD and non-COPD individuals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 79, n. 12, p. 3160–3168, 1 dez. 2024.

DALMOLIN, J. *et al.* MECANISMOS DE EXPRESSÃO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS E SAÚDE PÚBLICA. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, [S. l.], v. 26, n. 3, 7 out. 2022. <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i3.2022.8851>.

DHARIWAL, Achal. *et al.* Prolonged hospitalization signature and early antibiotic effects on the nasopharyngeal resistome in preterm infants. **Nature Communications**, [S. l.], v. 15, n. 1, 2024. DOI: 10.1038/s41467-024-50433-7.

FORSLUND, Kristoffer. *et al.* Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. **Genome Research**, [S. l.], v. 23, n. 7, p. 1163–1169, 2013. DOI: 10.1101/gr.155465.113.

GARACI, Enrico. *et al.* Bacteria and fungi of the lung: allies or enemies? **Frontiers in Pharmacology** Frontiers Media SA, , 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.1497173.

HADDAD, M.; SHARMA, S. Physiology, lung. *In*: **STATPEARLS** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Atualizado em: 20 jul. 2023. PMID: 31424761.

KEENAN, Jeremy D. *et al.* The Effect of Antibiotic Selection Pressure on the Nasopharyngeal Macrolide Resistome: A Cluster-randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*, v. 67, n. 11, p. 1743–1749, 13 nov. 2018.

KUMPITSCH, Christina *et al.* *The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease*. *BMC Biology*. [S.l.]: BioMed Central Ltd. , 7 nov. 2019

MAN, Wing Ho; DE STEENHUIJSEN PITERS, Wouter A.A.; BOGAERT, Debby. *The microbiota of the respiratory tract: Gatekeeper to respiratory health*. *Nature Reviews Microbiology*. [S.l.]: Nature Publishing Group. , 10 abr. 2017

MARRELLA, Veronica; NICCHIOTTI, Federico; CASSANI, Barbara. *Microbiota and Immunity during Respiratory Infections: Lung and Gut Affair*. *International Journal of Molecular Sciences*. [S.l.]: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). , 1 abr. 2024

MCEWEN, Scott A.; COLLIGNON, Peter J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*, v. 6, n. 2, 6 abr. 2018.

MURRAY, Christopher JL *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 12 fev. 2022.

O'CONNOR, Lucy; HEYDERMAN, Robert. *The challenges of defining the human nasopharyngeal resistome*. *Trends in Microbiology*. [S.l.]: Elsevier Ltd. , 1 ago. 2023

PAILHORIÈS, Hélène *et al.* Antibiotic resistance in chronic respiratory diseases: from susceptibility testing to the resistome. *European Respiratory Review*, v. 31, n. 164, 30 jun. 2022.

SHEN, Yifei *et al.* Dynamic associations between the respiratory tract and gut antibiotic resistome of patients with COVID-19 and its prediction power for disease severity. *Gut Microbes*, v. 15, n. 1, 2023.

TAYLOR, Steven L. *et al.* Understanding the impact of antibiotic therapies on the respiratory tract resistome: A novel pooled-template metagenomic sequencing strategy. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, v. 13, 9 ago. 2018.

THANGALEELA, Subramanian *et al.* *Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging—A Review*. *Microorganisms*. [S.l.]: MDPI. , 1 jul. 2022

URBAN-CHMIEL, Renata *et al.* *Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review*. *Antibiotics*. [S.l.]: MDPI. , 1 ago. 2022

WANG, Xinyu *et al.* *Biofilm formation: mechanistic insights and therapeutic targets*. *Molecular Biomedicine*. [S.l.]: Springer. , 1 dez. 2023

WELP, Allison L.; BOMBERGER, Jennifer M. *Bacterial Community Interactions During Chronic Respiratory Disease*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. [S.l.]: Frontiers Media S.A. , 14 maio 2020

Antimicrobial resistance: accelerating national and global responses WHO strategic and operational priorities to address drug-resistant bacterial infections in the human health sector, 2025-2035. [S.l.: s.n.], 2024. Disponível em: <<https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/en-amr-strategy-2022-final->>>.

ZHUANG, Mei *et al.* *Distribution of antibiotic resistance genes in the environment*. *Environmental Pollution*. [S.l.]: Elsevier Ltd. , 15 set. 2021