

**Identificação e análise de resistência à oxacilina de bactérias residentes da microbiota nasal de indivíduos hospitalizados e não hospitalizados no Município de Varginha – MG****Identification and oxacillin resistance analysis of isolated bacteria from nasal microbiota of hospitalized and non-hospitalized individuals from the City of Varginha-MG**

DOI:10.34117/bjdv6n11-523

Recebimento dos originais:08/10/2020

Aceitação para publicação:24/11/2020

**Rillery Calixto Dias**

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Endereço: Avenida Alzira Barra Gazzola, 650, Aeroporto, Varginha – MG, Brasil

E-mail: rillery\_calixto@hotmail.com

**Ana Clara Mendes**

Mestranda em Genética

Instituição: Instituto de Ciências Biológicas da UFMG – ICB – UFMG

Endereço: Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte - MG, Brasil

E-mail: anaclaramendes@hotmail.com

**Carolina Smanio de Oliveira**

Pós-graduanda em Análises Clínicas e Toxicologia

Instituição: Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Endereço: Avenida Alzira Barra Gazzola, 650, Aeroporto, Varginha – MG, Brasil

E-mail: carol\_smanio@hotmail.com

**Pedro Augusto Ramos Vanzele**

Mestrando em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia)

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP – FCF – USP

Endereço: Avenida Prof. Lineu Prestes, 2565, Butantã, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: pedrovanzele@gmail.com

**Fábio Mambelli-Silva**

Pesquisador pós-doutoral

Instituição: Instituto de Ciências Biológicas da UFMG – ICB – UFMG

Endereço: Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte - MG, Brasil

E-mail: fabio\_mambelli@yahoo.com.br

**Hadassa Cristhina de Azevedo Soares dos Santos**

Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo

Instituição: Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Endereço: Avenida Alzira Barra Gazzola, 650, Aeroporto, Varginha – MG, Brasil

E-mail: hadassa.santos@unis.edu.br

**RESUMO**

Taxas crescentes de infecções microbianas resistentes a antibióticos, tanto em hospitais quanto na sociedade, têm gerado uma preocupação considerável para a comunidade de saúde, visto que essas doenças infecciosas continuam a ser a principal causa de mortalidade em todo o mundo. A microbiota nasal é um importante reservatório de bactérias patogênicas. Microrganismos residentes da microbiota nasal apresentam elevados índices de mutagenicidade e resistência antimicrobiana. Este estudo teve como objetivo identificar quais bactérias estão presentes na cavidade nasal de pessoas da comunidade e seu perfil de suscetibilidade aos antibióticos discutidos acima e, por fim, fazer uma comparação entre os dados obtidos na comunidade e os dados obtidos de indivíduos internados em pesquisa. Esse objetivo foi alcançado a partir da análise de amostras de material nasal de alunos do Centro Universitário do Sul de Minas - UNIS / MG. As amostras foram coletadas por swab estéril e posteriormente analisadas no laboratório de microbiologia da mesma instituição. Finalmente, o teste de susceptibilidade à oxacilina foi realizado usando a técnica de Difusão de Disco de Mueller Hinton Agar seguindo a padronização do Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). Um maior número de bactérias resistentes à oxacilina foi encontrado em indivíduos hospitalizados. Porém, embora em menor número, bactérias resistentes foram encontradas nos indivíduos da sociedade, refletindo a necessidade de um incentivo ao desenvolvimento de novos medicamentos e, principalmente, de métodos que retardem o aumento da resistência e contribuam para a conscientização sobre o uso adequado de antibióticos.

**Palavras-chave:** Comunidade, Hospital, Microbiota nasal, Resistência.

**ABSTRACT**

Increasing rates of antibiotic-resistant microbial infections, both in hospitals and in society, have raised considerable concern for the health community, as these infectious diseases continue to be the leading cause of mortality worldwide. The nasal microbiota is an important reservoir of pathogenic bacteria. Resident microorganisms of the nasal microbiota have shown high rates of mutagenicity and antimicrobial resistance. This study aimed to identify which bacteria are present in the nasal cavity of people in the community and their susceptibility profile to the antibiotics discussed above, and finally to make a comparison between the data obtained in the community and the data obtained from individuals hospitalized in previous research. This purpose was achieved from the analysis of samples of nasal material from students of the University Center of Southern Minas - UNIS / MG. The samples were collected by sterile swab and subsequently analyzed in the microbiology laboratory of the same institution. Finally, oxacillin susceptibility testing was performed using the Mueller Hinton Agar Disc Diffusion technique following the standardization of the Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). A higher number of oxacillin-resistant bacteria was found in hospitalized subjects. However, although in smaller numbers, resistant bacteria were found in the individuals of society, reflecting the need for an incentive to develop new drugs and especially methods that slow down the increase of resistance and contribute to the awareness about the proper use of antibiotics.

**Keywords:** Community, Hospital, Nasal microbiota, Resistance.

**1 INTRODUÇÃO**

As bactérias geralmente estão associadas aos mais diversos nichos biológicos, são encontradas em diversos ambientes e organismos ao redor do mundo. Em animais, esses microrganismos podem estar colonizando pele, mucosas ou até mesmo o intestino, estabelecendo uma relação simbiótica. Dessa forma, muitas bactérias são benéficas ao hospedeiro, proporcionando proteção contra doenças e prejudicando a permanência de patógenos nocivos (MWANGI et al., 2019; RAWLS; ELLIS, 2019).

A colonização bacteriana pode auxiliar em funções essenciais à saúde do hospedeiro, desempenhando papéis na resistência a infecções causadas por patógenos, e no desenvolvimento do sistema imunológico (YAMANISHI; PAWANKAR, 2020; SALZANO et al., 2018; KUMPITSCH et al., 2019). No entanto, alguns desses microrganismos nem sempre são inofensivos e favoráveis aos seus hospedeiros. A literatura recente aponta para várias associações com infecções clínicas de relevância e evolução para óbito ao longo dos anos. A comunidade científica tem demonstrado maior interesse na pesquisa da microbiota e diversos estudos que visam elucidar a influência de sua composição na saúde do hospedeiro estão sendo desenvolvidos (SALZANO et al., 2018; MCEWEN; COLLIGNON, 2018; YAMANISHI; PAWANKAR, 2020);

Além da interação com o hospedeiro e a competição de microrganismos, é importante destacar a resistência bacteriana aos antibióticos. No início do século 20, a descoberta da penicilina revolucionou a interação entre microrganismos e hospedeiros (MWANGI et al., 2019). Essa foi considerada uma das descobertas científicas mais importantes da medicina moderna. A introdução desse antibiótico durante a Segunda Guerra Mundial contribuiu positivamente para o controle de várias infecções bacterianas consideradas letais na época. Outros antibióticos foram desenvolvidos posteriormente e auxiliaram no processo de combate a esses microrganismos (WEINSTEIN, 2001), como a meticilina (também conhecida como oxacilina no Brasil), uma penicilina semissintética. Esse fármaco era inicialmente resistente à ação da enzima beta-lactamase produzida pelo *Staphylococcus aureus* e amplamente utilizado em intervenções terapêuticas médicas (SALES; SILVA, 2012).

Com o isolamento da primeira cepa resistente a antibióticos (*Staphylococcus aureus* resistente à penicilina), ocorreu uma grave epidemia hospitalar, afetando principalmente pacientes em atendimento cirúrgico e pediátrico (GRINBAUM, 2000). A euforia da descoberta de antibióticos foi rapidamente substituída pela ansiedade com o crescente número de isolados bacterianos com resistência identificada aos medicamentos usados na prática médica (SANTOS, 2004).

A resistência bacteriana é um dos principais problemas de saúde pública e representa um fenômeno coletivo e mundial (DUVAL; GRARE; DEMORÉ, 2019). É um processo natural que vem sofrendo expansão acelerada devido ao uso inadequado desses medicamentos (LOUREIRO et al., 2016). A resistência pode ser transferida por meio de diversos mecanismos diferentes, incluindo elementos genéticos extracromossômicos e elementos móveis no genoma (LI et al., 2019). No entanto, a aquisição de resistência antimicrobiana não é apenas compartimentada em ambiente hospitalar, mas o aumento das taxas de infecções microbianas resistentes a antibióticos, adquiridas tanto em hospitais como na comunidade, também é alarmante (CAUMO et al., 2010), sendo um deles das principais causas de mortalidade no mundo (Organização Mundial da Saúde, 2019). Portanto, esse fenômeno não deve ser visto individualmente, pois o impacto dessa resistência representa uma ameaça significativa para a humanidade (DUVAL; GRARE; DEMORÉ, 2019).

A colonização nasal representa um fator de risco significativo para infecção por *Staphylococcus aureus*, uma vez que esse microrganismo está presente em 20% a 30% da população humana (VAN BELKUN et al., 2009) e apresenta grande propensão a desenvolver resistência à antibióticos (GELATTI et al., 2009). As infecções causadas por MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina) são uma ameaça à saúde humana e um desafio, principalmente porque essas bactérias são frequentemente resistentes a muitas classes de antibióticos não beta-lactâmicos (WATKINS; HOLUBAR; DAVID, 2019; BARBOZA; BARRETO; AGUIAR; HOLANDA; DANTAS; SOUSA, 2019). Indivíduos sem fatores de risco identificáveis foram recentemente relatados com infecções por MRSA e esses cenários estão se tornando frequentes (BASSETTI et al., 2019; ALVAREZ; JAIME; SALLES, 2010; CALFFE, 2012).

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a prevalência de bactérias que colonizam as fossas nasais de dois grupos de indivíduos: (1) indivíduos da comunidade sem contato com ambiente hospitalar e (2) pacientes hospitalizados. Além disso, foi avaliado o perfil de resistência à oxacilina / metilina entre os achados.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 DECLARAÇÃO DE ÉTICA**

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS/MG) sob o parecer 1188519.5.0000.5111. Todos os indivíduos que participaram deste trabalho foram orientados sobre a natureza do projeto e sua relevância e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **2.2 COLETA E PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS**

As amostras nasais foram coletadas de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, independente de sexo, cor, raça ou credo, que não apresentaram sintomas de complicações ou distúrbios respiratórios até um mês antes da coleta da amostra. As amostras foram categorizadas em grupos quanto à presença ou ausência de contato individual com ambiente hospitalar ou laboratorial.

As amostras foram coletadas em swab estéril, posteriormente armazenadas em tubo contendo meio *Stuart* enriquecido e estocadas a 37 °C por 24 horas. Após esse período, as amostras foram inoculadas em ágar sangue e mantidas a 37 °C por até 48 horas, de acordo com o crescimento bacteriano. As colônias foram isoladas e testadas bioquimicamente para Oxidase, Catalase, Manitol Salgado e Rugai; e também testado para Novobiocina e Oxacilina em meio Mueller Hinton, seguindo conceitos padronizados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

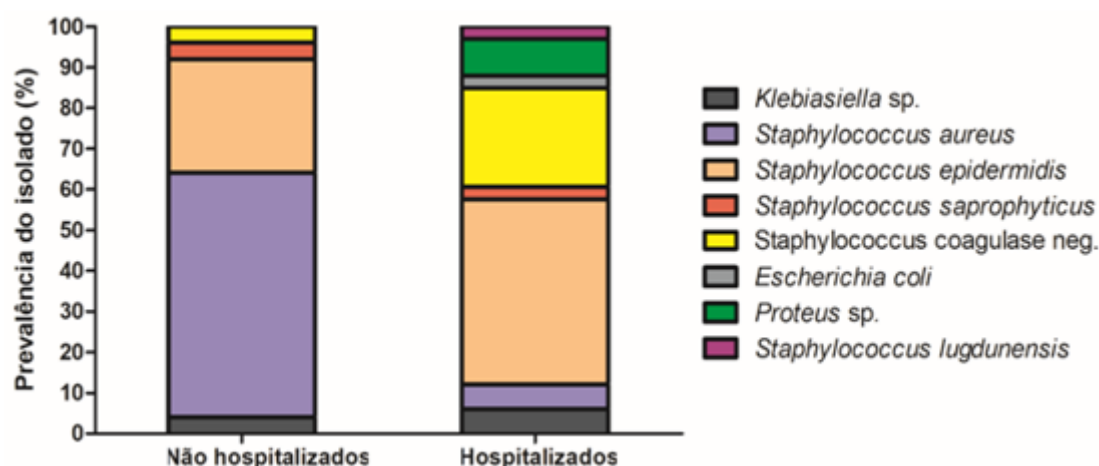
### 2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram categorizados de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos e as variáveis foram testadas para normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Análises de prevalência foram realizadas pelo teste *t* de Student e ANOVA. Todas as análises foram realizadas no software Microsoft Office Excel 2013 (Redmond, WA) ou GraphPad Prism 6 (La Jolla, CA) considerando um nível de significância de 5%.

### 3 RESULTADO E DISCUSSÃO

A análise da microbiota nasal de indivíduos não hospitalizados ( $n = 25$ ) (Figura 1, primeira barra) revelou prevalência de 96% de bactérias Gram-positivas. As bactérias mais prevalentes nesse grupo foram *Staphylococcus aureus* (55,6%) e *Staphylococcus epidermidis* (25,9%). Também foram identificados *Staphylococcus* coagulase-negativos e *Staphylococcus saprophyticus*, representando 3,7% dos isolados, cada. Entre os Gram-negativos, o único representante isolado foi *Klebsiella sp.*

Figura 1. Distribuição da prevalência de bactérias isoladas nas fossas nasais de pacientes não hospitalizados e hospitalizados.



Fonte: OS AUTORES

Os pacientes hospitalizados, quando avaliados, ( $n = 28$ ) (Figura 1, segunda barra), apresentaram aproximadamente 82% das bactérias Gram-positivas. Os isolados mais prevalentes foram *Staphylococcus epidermidis* (55,6%) e *Staphylococcus coagulase-negativo* (9,6%). É importante notar que dois isolados de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (2,7%) foram identificados neste grupo. Entre as bactérias Gram-negativas, a mais prevalente foi *Proteus sp.* (50%) e a menos prevalente foi *Escherichia coli* (16,6%).

Neste estudo, indivíduos não hospitalizados apresentaram maior prevalência de *Staphylococcus aureus*, enquanto pacientes hospitalizados apresentaram prevalência de *Staphylococcus epidermidis*. Isso contrasta com o que foi relatado por Frank e sua equipe (2010). Eles relataram uma maior prevalência de *S. aureus* em indivíduos hospitalizados. No entanto, Alharbi

(2020) analisou bactérias da cavidade nasal de pacientes e de todos os indivíduos e mostrou que nos pacientes 12,4% das bactérias eram *S. aureus*, e *S. epidermidis* não foi encontrado. Em pacientes saudáveis, um terço das bactérias eram *S. aureus* e 33,3% eram *S. epidermidis*. Isso poderia inferir uma possível mudança na prevalência das bactérias mais abundantes no ambiente hospitalar de acordo com o país e instituição, devido a uma série de variáveis, como localização geográfica, higiene, idade, estilo de vida, doença (KUMPITSCH et al., 2019; RAWLS; ELLIS, 2019), que tornam esta inferência enviesada. Seriam necessários mais inquéritos epidemiológicos sobre o assunto para responder adequadamente a essa pergunta.

Sabe-se que a colonização por *S. epidermidis* pode trazer benefícios para o hospedeiro, como visto no estudo do grupo de Kim (2019). Eles observaram que a colonização por essa bactéria aumenta a resposta imune contra o vírus influenza A, prevenindo a infecção pulmonar por suprimir a replicação viral na mucosa nasal. Eles também sugerem que a introdução desse microrganismo comensal na cavidade nasal pode ser uma opção terapêutica para a prevenção e tratamento de infecções respiratórias virais (KIM et al., 2019). Também foi relatado que a colonização de *S. epidermidis* está relacionada a uma diminuição significativa de bactérias patogênicas oportunistas, como *S. aureus* (LIU et al., 2020), corroborando esses achados.

Pouco se sabe sobre o impacto do *S. aureus* no sistema imunológico, dificultando o entendimento das vantagens e desvantagens da colonização por essa bactéria. No entanto, a colonização por essa bactéria é um fator de risco para infecções oportunistas e sua multirresistência leva os cientistas a sugerirem estratégias para a sua descolonização da microbiota nasal ou estratégias que são naturalmente utilizadas por microrganismos comensais para competir com *S. aureus*, a partir da análise do ecossistema bacteriano nasal (MULCAHY, MCLOUGHLIN, 2016; KRISMER et al., 2017).

Em relação ao perfil de resistência antimicrobiana, os isolados foram testados para oxacilina.

Figura 2. Resistência e sensibilidade à oxacilina em indivíduos não hospitalizados.

Gram-positivas	Valor Absoluto	%
Resistente à Oxacilina	01	04,16%
Sensível à Oxacilina	23	95,84%
<b><i>S. aureus</i></b>		
Resistente à Oxacilina	01	05,66%
Sensível à Oxacilina	14	94,34%
<b><i>S. epidermidis</i></b>		
Resistente à Oxacilina	00	00,00%
Sensível À Oxacilina	07	100,00%

Fonte: OS AUTORES.



Figura 3. Resistência e sensibilidade à oxacilina em indivíduos hospitalizados.

Gram-positivas	Valor Absoluto	%
Resistente à Oxacilina	12	44,44%
Sensível à Oxacilina	15	55,56%
<b><i>S.aureus</i></b>		
Resistente à Oxacilina	2	100%
Sensível à Oxacilina	0	00,00%
<b><i>S. epidermidis</i></b>		
Resistente à Oxacilina	05	33,33%
Sensível à Oxacilina	10	66,67%

Fonte: OS AUTORES.

A análise dos indivíduos não hospitalizados (Figura 2) mostrou prevalência de 4,16% de bactérias Gram-positivas resistentes à Oxacilina. *Staphylococcus aureus* apresentou 6,66% de prevalência e todos os isolados de *S. epidermidis* são sensíveis à Oxacilina. Quando isolados de pacientes hospitalizados (Figura 3) foram testados para Oxacilina, observamos 44,44% dos isolados apresentaram resistência. Dentre esse percentual, *S. epidermidis* (33,33%) e os dois isolados de *S. aureus* mostraram resistência à Oxacilina.

O estudo de Alharbi (2019) concluiu que as cepas resistentes à Oxacilina são três vezes mais prevalentes em pacientes do que em indivíduos saudáveis. Embora, sugira que a cavidade nasal de indivíduos saudáveis sirva como fonte de cepas resistentes à esse antibiótico. Com relação ao teste de sensibilidade à Oxacilina, pacientes hospitalizados geralmente apresentaram isolados com uma taxa de resistência mais alta do que pacientes não hospitalizados. No entanto, a prevalência de bactérias resistentes à Oxacilina em indivíduos não hospitalizados observada neste estudo é preocupante.

Kurashige, Oie e Furukawa, (2016) observaram em um estudo relacionado à contaminação por MRSA em superfícies ambientais, que esse patógeno foi encontrado em amostras adquiridas de mesas, camas e outros móveis. Como essas bactérias podem aderir à superfície de objetos inanimados e sobreviver por longos períodos fora de um hospedeiro, isso pode ser indicado como uma das razões pelas quais os indivíduos da comunidade estão sendo relatados com bactérias resistentes. Pessoas em ambiente hospitalar podem se apresentar como vetores e contrair microrganismos resistentes a superfícies ambientais fora do domínio hospitalar (KURASHIGE; OIE; FURUKAWA, 2016). Isso também destaca a importância da conscientização sobre o saneamento na luta contra bactérias adquiridas por resistência. Além disso, o uso inadequado de antibióticos por indivíduos não hospitalizados contribui para a pressão seletiva que culmina em uma microbiota resistente a antibióticos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

**4 CONCLUSÃO**

A resistência bacteriana é um problema urgente de saúde pública que levou a Organização Mundial da Saúde a publicar uma lista das bactérias resistentes de maior preocupação mundial, que incluía o *Staphylococcus aureus*, sendo necessário alertar sobre a resistência bacteriana e a tentativa de solucionar o problema. Faz-se necessário o estudo para o desenvolvimento de novos fármacos capazes de conter o aumento das infecções intratáveis, divulgar o uso racional de antibióticos, conscientizando não só os profissionais de saúde, mas também toda a população, a fim de conter o avanço da multirresistência bacteriana. Além disso, sabe-se que as interações bacterianas com o hospedeiro ou com outras bactérias são um ramo de estudo promissor que pode resultar no desenvolvimento de tratamentos não relacionados ao uso de antibióticos, e fornecer alternativas terapêuticas eficazes.



**REFERÊNCIAS**

ALHARBI, N. S. Screening of antibiotic-resistant staphylococci in the nasal cavity of patients and healthy individuals. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 27, n. 1, p. 100–105, 2020.

ALVAREZ, C.; JAIME, L.; SALLES, M. Estratégias de prevenção de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) na América Latina. *Braz. J. Infect. Dis.*, v.14, p.107-118, 2010.

BARBOZA, M. M. O.; BARRETO, J. C. G.; AGUIAR, A. L. R.; HOLANDA, M. S. B.; DANTAS, A. J.; SOUSA, P. C. P. Genotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital. *Braz. J. Hea. Rev.*, v.2, n.4, p.3575-3584, 2019.

BASSETTI, M. et al. Important new therapies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 20, n. 18, p. 2317–2334, 2019.

CALFEE, D. P. Crisis in Hospital-Acquired, Healthcare-Associated Infections. *An. Review of Med.*, v.63, p.359-371, 2012.

CAUMO, K.; DUARTE, M.; CARGNIN, S. T.; RIBEIRO, V. B.; TASCA, T.; MACEDO, A. J. Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar. *Rev. Liberato.*, v.11, n.16, p.89-XX, 2010.

DUVAL, R. E.; GRARE, M.; DEMORÉ, B. Fight against antimicrobial resistance: We always need new antibacterials but for right bacteria. *Molecules*, v. 24, n. 17, p. 1–9, 2019.

FRANK, D. N.; FEAZEL, L. M.; BESSESEN, M. T.; PRICE, C. S.; JANOFF, E. N.; PACE, N.R. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoSOne.*, v.17, v.5, p.1806-4841, 2010.

GELATTI, L. C.; BONAMIGO, R. R.; BECKER, A. P.; D’AZEVEDO, P. A. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. *An. Bras. Dermatol.*, v.84, n.5, p.1806-4841, 2009.

GRINBAUM, R.S. Tornando a racionalização de antimicrobianos mais racional. *Prát. Hosp.*, v.2, n.11, p.65-8, 2000.

KIM, J. K.; JO, A.; AN, S.; LEE, K. M.; YOON, S. S.; CHOI, J. Y. Nasal commensal *Staphylococcus epidermidis* enhances interferon- $\lambda$ -dependent immunity against influenza virus. *Microbiome*, v.7, n.1, p.1–12, 2019.

KRISMER, B. WENDENMAIER, C.; ZIPPERER, A.; PESCHEL, A. The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, v. 15, n. 11, p. 675–687, 2017.

KUMPITSCH, C.; KOSKINEN, K.; SCHOPF, V.; MOISSL-EICHINGER, C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biology*, v.17, n.1, p.1-20, 2019.

KURASHIGE, E. J. O; OIE, S.; FURUKAWA, H. Contamination of environmental surfaces by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in rooms of inpatients with MRSA-positive body sites. *Braz. J. Microbiol.*, v.47, n.3, p.703-705, 2016.

LI, B. et al. Dissecting horizontal and vertical gene transfer of antibiotic resistance plasmid in bacterial community using microfluidics. *Environment International*, v. 131, n. June, p. 105007, 2019.

LIU, Q.; LIU, Q.; MENG, H.; LV, H.; LIU, Y.; LIU, J.; WANG, H.; HE, L.; QIN, J.; WANG, Y.; DAI, Y.; OTTO, M.; LI, M. *Staphylococcus epidermidis* Contributes to Healthy Maturation of the Nasal Microbiome by Stimulating Antimicrobial Peptide Production. *Cell Host and Microbe*, v.27, n.1, p.68-78.e5, 2020.

LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; RODRIGUES, A. T.; HERDEIRO, M. T.; RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev. Port Saúde Pública*, 2016.

MCEWEN, S. A.; COLLIGNON, P. J. Antimicrobial Resistance: A One Health Colloquium. *Microbiology Spectrum*, v. 6, n. 2, p. 1–26, 2018.

MULCAHY, M. E.; MCLOUGHLIN, R. M. Host–Bacterial Crosstalk Determines *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization. *Trends in Microbiology*, v.24, n.11, p.872-886, 2016.

MWANGI, J. et al. Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zoological research*, v. 40, n. 6, p. 488–505, 2019.

RAWLS, M.; ELLIS, A. K. The microbiome of the nose. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v. 122, n. 1, p. 17–24, 2019.

SALES, L. M; SILVA, T. M. *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente: um desafio para a saúde pública. *ACTA Biomed. Brasiliensia.*, v.3, n.1, p.1-13, 2012.

SALZANO, F. A.; MARINO, L.; SALZANO, G.; BOTTA, R. M.; CASCONI, G.; D'AGOSTINO F. U.; SELLERI, C.; CASOLARO, V. Microbiota Composition and the Integration of Exogenous and Endogenous Signals in Reactive Nasal Inflammation. *J. Immunol. Res.*, v.3, p.234-256, 2018.

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Rev. Contexto Enferm.*, v.13, p.64-70, 2004.

VAN BELKUM, A.; VERKAIK, N. J.; VOGEL, C. P.; BOELEN, H. A.; VERVEER, J; NOUWEN, J. L.; VERBRUGH, H. A.; WERTHEIM, H. F.L. Reclassification of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Types. *The Journ. of Infectious Diseases*, v.199, n.12, p.1820-1826, 2009.

WATKINS, R. R.; HOLUBAR, M.; DAVID, M. Z. Antimicrobial Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to Newer Antimicrobial Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 63, n. 12, p. 1–14, 2019.

WEINSTEIN, R. A. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg. Infect. Dis.*, v.7, n.2, p.1888-92, 2001.

WHO. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 10.abr.2019.

YAMANISHI, S.; PAWANKAR, R. Current advances on the microbiome and role of probiotics in upper airways disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, v. 20, n. 1, p. 30–35, 2020.