UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES
MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA

LUIZ ANTONIO COELHO FILHO

CAQUEXIA E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: UMA ABORDAGEM METAGENÔMICA IN SILICO DO RESISTOMA INTESTINAL HUMANO

MOGI DAS CRUZES
2025

LUIZ ANTONIO COELHO FILHO

CAQUEXIA E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: UMA ABORDAGEM METAGENÔMICA IN SILICO DO RESISTOMA INTESTINAL HUMANO

Dissertação apresentada ao Programa Integrado em Biotecnologia da Universidade de Mogi das Cruzes como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia na área de Biotecnologia Aplicada à Saúde Humana, Animal e Ambiental – One Health**.**

Professor Orientador: Prof. Dr. Fabiano Bezerra Menegídio

MOGI DAS CRUZES

2025

Ficha catalográfica
Universidade de Mogi das Cruzes - Biblioteca Central

Coelho Filho, Luiz Antonio
C672c Caquexia e resistência antimicrobiana: uma abordagem metagenômica in silico do resistoma intestinal humano / Luiz Antonio Coelho Filho. -- Mogi das Cruzes, SP: Universidade de Mogi das Cruzes, 2025.
100 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) -- Universidade de Mogi das Cruzes, 2025.
Orientação: Prof. Dr. Fabiano Bezerra Menegídio.

1. Caquexia 2. Resitoma 2. Genes de resistência antimicrobiana. 3. Metagenômica 4. Bioinformática. 5. Caquexia I. Menegídio, Fabiano Bezerra II. Universidade de Mogi das Cruzes III. Título.

CDD 610.28

Elaborada por Maria Cristina Alves Silva Xavier – CRB-8/10077

Tel.: (11) 4798-7000
0800 19 2001
www.umc.br

ATAS

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES

Às quatorze horas e trinta minutos do dia sete de agosto de dois mil e vinte e cinco, pela Universidade de Mogi das Cruzes, realizou-se a defesa de dissertação intitulada: "REVISÃO CRÍTICA SOBRE CAQUEXIA E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA COM CONTRIBUIÇÕES DE UM ESTUDO DE CASO METAGENÔMICO DO RESISTOMA INTESTINAL", para obtenção do grau de mestre pelo(a) candidato(a) **Luiz Antonio Coelho Filho**. Tendo sido o número de créditos alcançados pelo(a) mesmo(a) no total de 50 (cinquenta), a saber: 26 unidades de crédito em disciplinas de pós-graduação e 24 unidades de crédito no preparo da dissertação, o(a) aluno(a) perfaz assim os requisitos para obtenção do grau de mestre. A comissão examinadora estava constituída dos senhores professores doutores: Fabiano Bezerra Menegidio e Maurício Ferreira Marcondes Machado da Universidade de Mogi das Cruzes e Marcelo Ferreira Marcondes Machado da Universidade Federal de São Paulo. Sob a presidência do primeiro, como orientador da dissertação. A sessão pública da defesa da dissertação foi aberta pelo senhor presidente da comissão que apresentou o(a) candidato(a). Em seguida o(a) candidato(a) realizou uma apresentação oral da dissertação. Ao final da apresentação da dissertação, seguiram-se as arguições pelos membros da comissão examinadora. A seguir a comissão, em sessão secreta, conforme julgamento discriminado por cada membro, considerou o(a) candidato(a)

Aprovado por Unanimidade
(aprovado(a) /reprovado(a)) (unanimidade/maioria)

Mogi das Cruzes, 07 de agosto de 2025.

Comissão Examinadora	Julgamento
gov.br Documento assinado digitalmente MAURICIO FERREIRA MARCONDES MACHADO Data: 18/08/2025 11:50:54-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br Prof. Dr. Maurício Ferreira Marcondes Machado	Aprovado aprovado(a) / reprovado(a)
gov.br Documento assinado digitalmente MARCELO FERREIRA MARCONDES MACHADO Data: 20/08/2025 10:56:17-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br Prof Dr. Marcelo Ferreira Marcondes Machado	Aprovado aprovado(a) / reprovado(a)
gov.br Documento assinado digitalmente FABIANO BEZERRA MENEGIDIO Data: 20/08/2025 11:24:23-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br Prof. Dr. Fabiano Bezerra Menegidio	Aprovado aprovado(a) / reprovado(a)

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação à minha esposa, Juliana, que, nos momentos mais difíceis esteve ao meu lado e acreditou em mim; as minha filhas Valentina e Manuela que estavam toda hora ao meu lado, dividindo seus estudos com meus estudos.

Não menos importante dedico também aos meus pais que apostaram em um garoto com sonho de ser médico e que até hoje continua vivendo intensamente a arte como no primeiro dia de profissão.

Seria muito injusto se essa dedicatória não contemplasse também ao Prof. Dr. Fabiano Bezerra Menegidio. Ele foi fundamental para que tudo fosse concluído, e obviamente com todos os membros que corroboraram para essa grande empreitada.

AGRADECIMENTO

À Universidade de Mogi das Cruzes, desde a graduação até agora sempre me proporcionou a oportunidade de crescimento acadêmico e profissional. Agradeço por proporcionar um ambiente fantástico e recursos essenciais para a realização deste trabalho.

Ao corpo docente e à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Biotectologia, por contribuírem intensamente para o meu desenvolvimento profissional e pessoal. Agradeço pelo conhecimento compartilhado, pela orientação e pelo apoio constante ao longo desta jornada.

Ao Professor Doutor Fabiano B. Menegidio, meu orientador. Suas aulas foram incríveis, sua dedicação em ensinar, sua marcante presença e paciência, seu amor em lecionar só poderia culminar em uma orientação incansável regada a paciência e incentivo ao longo deste trabalho. Seu conhecimento, seu entendimento sobre pós-graduação e seu "know-How" foram fundamentais. O apoio e confiança em meu potencial foram fundamentais para a realização desta pesquisa. Agradeço por me incentivar a concluir meu mestrado e por estar sempre disponível para guiar-me nos momentos de dúvida.

A minha família que sempre esteve ao meu lado apoiando e incentivando em todas as etapas da minha vida acadêmica e profissional. Aos meus colegas de curso e amigos, que compartilharam comigo momentos de aprendizado, desafios e conquistas. Agradeço pelo companheirismo, pelas discussões enriquecedoras e pelo apoio mútuo. E, finalmente, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta dissertação. Meu sincero agradecimento.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

A caquexia é uma síndrome multifatorial caracterizada por inflamação sistêmica crônica, perda de massa muscular e alterações metabólicas profundas, frequentemente observada em pacientes com câncer avançado e outras doenças crônicas. Estudos recentes têm destacado o papel da microbiota intestinal e de seu resistoma; o conjunto de genes de resistência antimicrobiana como elementos centrais na fisiopatologia da caquexia, particularmente no agravamento da disbiose e no risco aumentado de infecções por microrganismos multirresistentes. Esta dissertação teve como objetivo caracterizar, por meio de uma abordagem metagenômica in silico, o perfil do resistoma fecal em indivíduos caquéticos e não caquéticos. Foram analisadas 31 bibliotecas metagenômicas públicas provenientes do BioProject PRJNA626477, utilizando ferramentas computacionais baseadas em genômica comparativa e bancos especializados (CARD, ResFinder, ARG-ANNOT e NCBI AMR). Os resultados revelaram padrões distintos de resistência antimicrobiana entre os grupos, com maior diversidade e abundância de genes RAM em indivíduos caquéticos, destacando mecanismos relacionados à inativação enzimática, modificação de alvos e efluxo. Tais achados sugerem que a caquexia pode estar associada à expansão funcional do resistoma intestinal, possivelmente modulada por exposições terapêuticas e inflamação crônica. A análise metagenômica demonstrou-se eficaz para detectar genes clinicamente relevantes e contribuiu para ampliar a compreensão sobre os impactos microbiológicos da caquexia. Este estudo reforça a importância do resistoma como biomarcador de risco clínico e destaca o potencial da metagenômica como ferramenta de vigilância genômica em saúde humana.

Palavras-chave: resistoma; genes de resistência antimicrobiana; metagenômica; bioinformática; caquexia.

ABSTRACT

Cachexia is a multifactorial syndrome characterized by chronic systemic inflammation, skeletal muscle wasting, and profound metabolic alterations, frequently observed in patients with advanced cancer and other chronic diseases. Recent studies have highlighted the role of the gut microbiota and its resistoma the collection of antimicrobial resistance genes (ARGs) as central elements in the pathophysiology of cachexia, particularly regarding the exacerbation of dysbiosis and increased risk of infections caused by multidrug-resistant microorganisms. This dissertation aimed to characterize, through an in silico metagenomic approach, the fecal resistome profile in cachectic and non-cachectic individuals. A total of 31 public metagenomic libraries from the BioProject PRJNA626477 were analyzed using computational pipelines and specialized databases (CARD, ResFinder, ARG-ANNOT, and NCBI AMR). The results revealed distinct antimicrobial resistance patterns between the groups, with higher diversity and abundance of ARGs observed in cachectic individuals, highlighting mechanisms related to enzymatic inactivation, target modification, and active efflux. These findings suggest that cachexia may be associated with functional expansion of the intestinal resistome, potentially modulated by therapeutic exposures and chronic inflammation. Metagenomic analysis proved effective in detecting clinically relevant resistance genes and contributed to a better understanding of the microbiological impacts of cachexia. This study reinforces the importance of the resistome as a clinical risk biomarker and emphasizes the potential of metagenomics as a genomic surveillance tool in human health.

Keywords: resistome; antimicrobial resistance genes; metagenomics; bioinformatics; cachexia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	subtipo de bomba de efluxo
AIDS.	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARGs	genes de resistência a antibióticos
ASG	avaliação subjetiva global
ATP	adenosina trifosfato
BIA	bioimpedância elétrica
Bla	heterozigotos
CACS	caquexia associada a câncer
CB1	receptor canabinoide
DEXA	Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia
DII	doença inflamatória intestinal
DNA	ácido desoxirribonucleico
DPOC.	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	doença renal crônica
DTU	Universidade Tecnica da Dinamarca
EMR	eritromicina ribossomal metilase
EROs	espécie reativa a oxigênio
ESBL	beta lactamase de espectro estendido
ESPEN	Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo
FML	fator mobilizador de lipídio
GH	hormônio de crescimento
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
GPR43	receptor de ácidos graxos cadeia curta
HAART	terapia antiretroviral altamente ativa
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICEs	elementos integrativos e conjugativos
IGF-1	fator de crescimento semelhante a insulina
IL	interleucina

IMC	Indice de massa corpórea
INF	interferon
IS	sequência de inserção
Kg/m²	quilograma por metro quadrado
KPC	*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*
LPS	lipossacarídeos
MASCC	Sociedade Internacional de Oncologia Nutricional e Caquexia
MDR	multidrogas resistentes
MFS	subtipo de bomba de efluxo
MGEs	elementos genéticos móveis
MRSA	Estafilococos aureus resistente a meticilina
MUST	malnutrition universal screening tool
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NDM	Carbapenemase metalo-beta-lactam
NGS	sequenciamento de nova geração
NRS	análise de risco nutricional
ODS	objetivos de desenvolvimento sustentável
OXA 4	Enzima beta lactamasa produzida por Kleibsiela
PBP	proteína ligadora de penicilina
PCR	proteína c reativa
P-Ps	fago-plasmídeos
PTHrP	proteína paratireóidea relacionada ao peptídeo
RAM	gene de resistência antimicrobiana
RNA	ácido ribonucleico
RNAr 23S	ribozima sintetizadora de proteína no ribossomo
RND	subtipo de bomba de efluxo
SIDA	síndrome da imunodeficiência adiquirida
SRA	Sequence Read Archive

TAB	tecido adiposo branco
TAM	tecido adiposo marrom
THG	transferência horizontal de genes
TLR4/NF-κ	receptor lipossacarideos de ativação de fatores de transcrição
TMF	transplante de microbiota fecal
Tn	Transpons
TNF	fator de necrose tumoral
UCP	proteína desacopladora
UTI	unidade de terapia intensiva
VRE	enterococo resistente a vancomicina
VRE	enterococos resistentes a vancomicina

SUMÁRIO

1. PREÂMBULO 14

1.1. IMPACTO DA DISBIOSE INTESTINAL E DO RESISTOMA NA CAQUEXIA 15

1.2. GENES DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E MECANISMOS MOLECULARES.18

1.3. USO DA METAGENÔMICA NA ANÁLISE DO RESISTOMA INTESTINAL.....20

1.4. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO NA CAQUEXIA: O PAPEL DO RESISTOMA.....23

2. OBJETIVOS..... 27

2.1.OBJETIVO GERAL.....27

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....27

3. ESCOPO..... 28

4. CAPÍTULO DE LIVRO: REVISÃO NARRATIVA.....31

5. CAPÍTULO DE LIVRO: REVISÃO NARRATIVA.....51

6. ARTIGO CIENTÍFICO: ARTIGO COMPLETO 73

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 96

REFERÊNCIAS..... 97

1. PREÂMBULO

A caquexia é uma síndrome multifatorial caracterizada por perda de peso corporal involuntária e progressiva, com predominante depleção de massa muscular esquelética, com ou sem perda de tecido adiposo (EVANS *et al*., 2008; FEARON *et al*., 2011). Diferentemente de estados clássicos de desnutrição, a caquexia está associada a uma resposta inflamatória sistêmica e alterações metabólicas complexas (PANEBIANCO *et al*., 2023). A síndrome pode ocorrer em diversas condições crônicas, como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), AIDS e, de forma mais impactante, em neoplasias malignas avançadas (LAW, 2022). Em pacientes com câncer, a prevalência pode atingir até 80% nos casos de tumores pancreáticos e gastrointestinais, estando diretamente relacionada a cerca de 20% dos óbitos oncológicos (VON HAEHLING *et al*., 2010; PANEBIANCO *et al*., 2023; VANDERVEEN *et al*., 2024).

Do ponto de vista clínico, a caquexia compromete severamente o prognóstico, reduzindo a tolerância ao tratamento antineoplásico, aumentando a toxicidade, as complicações cirúrgicas e a mortalidade perioperatória (LAW, 2022). Embora critérios diagnósticos e classificações em fases da síndrome já estejam estabelecidos (FEARON *et al*., 2011), não existe, até o momento, uma terapia específica capaz de reverter plenamente o quadro. Intervenções atuais como suporte nutricional intensivo, fármacos orexígenos e anti-inflamatórios, moduladores metabólicos e exercício físico têm mostrado resultados limitados (PANEBIANCO *et al*., 2023).

A complexidade fisiopatológica da caquexia, que envolve desequilíbrio energético, hipercatabolismo, ação de citocinas inflamatórias e alterações multissistêmicas, aponta para a necessidade de abordagens terapêuticas inovadoras (ARGILÉS *et al*., 2019; ZIEMONS *et al*., 2021). Nesse contexto, o microbioma intestinal tem emergido como um possível modulador da síndrome, oferecendo novas perspectivas de diagnóstico e intervenção (GENTON *et al*., 2019; VANDERVEEN *et al*., 2024).

Diante da relevância clínica, do impacto prognóstico e das lacunas terapêuticas envolvidas, este trabalho justifica-se pela necessidade de aprofundar o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da caquexia e explorar potenciais alvos terapêuticos emergentes, com ênfase no papel do microbioma intestinal, buscando contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de manejo.

1.1. Impacto da disbiose intestinal e do resistoma na caquexia

Evidências crescentes sugerem que a microbiota intestinal, o ecossistema de microrganismos que habita o trato gastrointestinal, contribui significativamente para a inflamação sistêmica e as alterações metabólicas observadas na caquexia (PANEBIANCO *et al*., 2023; VANDERVEEN *et al*., 2024). Em condições normais, a microbiota comensal desempenha papel crucial na homeostase: auxilia na digestão, produz metabólitos benéficos (como ácidos graxos de cadeia curta) e participa da modulação do sistema imune da mucosa, ajudando a manter a integridade da barreira intestinal (TURNBAUGH *et al*., 2007; ZIEMONS *et al*., 2021). Entretanto, diversos fatores presentes em pacientes com doenças avançadas, dieta pobre, uso frequente de antibióticos e outras medicações, quimioterapia, alterações no sistema imune e o próprio estado inflamatório, podem promover um desequilíbrio na composição microbiana, condição conhecida como disbiose (SARDZIKOVA *et al*., 2024; VANDERVEEN *et al*., 2024).

Na caquexia associada ao câncer, estudos em modelos animais e em humanos indicam alterações significativas na diversidade e composição da microbiota intestinal em comparação a indivíduos sem caquexia (GENTON *et al*., 2019; PANEBIANCO *et al*., 2023). Por exemplo, camundongos portadores de tumores caquéticos exibem redução de grupos bacterianos benéficos e aumento de taxons potencialmente patogênicos ou pró-inflamatórios (JEONG *et al*., 2019;). Em pacientes com câncer de pulmão e perda de peso, observou-se diminuição na abundância de bactérias produtores de ácidos graxos de cadeia curta, como *Faecalibacterium prausnitzii* e outros *Firmicutes* comensais, e aumento relativo de Bacteroidetes e *Proteobacteria* (NI *et al*., 2020). Entretanto, os resultados nem sempre são uniformes: algumas coortes relataram queda na diversidade alfa (riqueza de espécies) em pacientes caquéticos, enquanto outras não encontraram diferença significativa quando comparados pacientes oncológicos caquéticos vs. não caquéticos, possivelmente devido a variações individuais e metodológicas (JEONG *et al*., 2019; NI *et al*., 2020; VANDERVEEN *et al*., 2024). Ainda assim, a tendência geral aponta para uma disbiose no contexto da caquexia, caracterizada por redução de microrganismos comensais benéficos (como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) e possível supercrescimento de bactérias oportunistas (GENTON *et al*., 2019; PANEBIANCO *et al*., 2023).

Mecanisticamente, a disbiose intestinal pode exacerbar a caquexia através de vários caminhos interligados. A perda de microrganismos produtores de metabólitos anti-inflamatórios, como butirato, pode agravar o estado inflamatório sistêmico (ZIEMONS *et al*., 2021). Simultaneamente, a proliferação de certas bactérias Gram-negativas (por exemplo,

algumas *Enterobacteriaceae*) aumenta a translocação de componentes imunogênicos como LPS (lipopolissacarídeo) para a circulação, ativando vias inflamatórias (TLR4/NF-κB) que promovem caquexia (VANDERVEEN *et al*., 2024). De fato, a integridade da barreira intestinal frequentemente está comprometida em indivíduos caquéticos, seja pelo próprio efeito de citocinas inflamatórias no epitélio ou pela disbiose, permitindo maior permeabilidade intestinal e fuga de endotoxinas microbianas para o sistema porta e circulação sistêmica (PANEBIANCO *et al*., 2023). Esse fenômeno, conhecido como "leaky gut", serve de gatilho para amplificar a resposta inflamatória crônica, alimentando o círculo vicioso catabólico da caquexia (ZIEMONS *et al*., 2021; VANDERVEEN *et al*., 2024). Além disso, metabólitos microbianos podem interagir com o hospedeiro: por exemplo, níveis reduzidos de ácidos graxos de cadeia curta (acetato, butirato, propionato), frequentemente observados em disbiose, implicam menor sinalização anti-inflamatória via receptores como GPR43, assim como prejuízo na regulação do apetite e do metabolismo glicídico (GENTON *et al*., 2019; ZIEMONS *et al*., 2021).

Estudos pré-clínicos fornecem evidências causais desse eixo microbiota-caquexia. Em modelo murino de leucemia com caquexia, a administração de probióticos contendo *Lactobacillus* resultou em diminuição da atrofia muscular e retardou a progressão da caquexia, sugerindo efeito protetor mediado pela modulação microbiana (BINDELS *et al*., 2016). Resultados semelhantes foram obtidos em modelos de carcinoma colônico murino caquético, em que intervenções prebióticas e probióticas melhoraram parcialmente parâmetros de perda de massa magra (BINDELS *et al*., 2016; GENTON *et al*., 2019). Esses achados suportam a hipótese de que a microbiota intestinal não é mera espectadora, mas sim participante ativa na fisiopatologia da caquexia, podendo exacerbar ou atenuar o fenótipo conforme sua composição.

Dentro do contexto de disbiose na caquexia, um aspecto específico e de grande relevância clínica é o "resistoma" intestinal. O resistoma refere-se ao conjunto de todos os genes de resistência a antimicrobianos presentes no microbioma de um determinado ambiente, no caso, o intestino (DITZMANN *et al*., 2020). Pacientes com doenças avançadas frequentemente são expostos a múltiplos cursos de antibióticos (profilaxia contra infecções oportunistas, tratamento de neutropenia febril, etc.), o que exerce pressão seletiva sobre a microbiota e pode levar à expansão de bactérias resistentes (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Além disso, a inflamação crônica e outras alterações ambientais no intestino podem facilitar a transferência horizontal de genes de resistência entre microrganismos comensais e potenciais patógenos (FREDRIKSEN *et al*., 2023). Assim, do ponto de vista ecológico, a disbiose associada à caquexia frequentemente coincide com um resistoma intestinal enriquecido, isto é, maior abundância e diversidade de genes de resistência antimicrobiana no microbioma desses

pacientes, em comparação a indivíduos saudáveis ou a pacientes sem história de múltiplos antibióticos (FREDRIKSEN *et al*., 2023; SARDZIKOVA *et al*., 2024).

Uma análise recente envolvendo 26 estudos caso-controle de microbiomas humanos mostrou que condições mórbidas comumente tratadas com antibióticos apresentam clara "expansão do resistoma" intestinal, com maior carga de genes de resistência nos doentes do que nos controles, refletindo a pressão seletiva do uso de antimicrobianos (FREDRIKSEN *et al*., 2023). Por exemplo, em pacientes com fibrose cística ou diarreias recorrentes, doenças frequentemente manejadas com antibióticos, observou-se abundância significativamente elevada de genes de resistência a múltiplas classes de antibióticos em suas amostras fecais (FREDRIKSEN *et al*., 2023). Curiosamente, até mesmo em algumas doenças não tradicionalmente tratadas com antibióticos, como o câncer colorretal, há tendência de aumento na carga de genes de resistência no microbioma, possivelmente devido a fatores como inflamação local e alterações do nicho microbiano que favorecem cepas resistentes (FREDRIKSEN *et al*., 2023). No contexto do câncer avançado e caquexia, essa expansão do resistoma é plausível e preocupante: pacientes oncológicos frequentemente recebem antibióticos de amplo espectro (profilaxia de neutropenia, tratamento de infecções hospitalares) e terapias que impactam a microbiota (quimioterapia, corticóides), o que pode selecionar cepas multirresistentes no intestino (SARDZIKOVA *et al*., 2024; VANDERVEEN *et al*., 2024).

O resistoma intestinal enriquecido implica que o intestino se torna um reservatório de genes de resistência, abrigando bactérias com potencial de causar infecções de difícil tratamento (PATERSON; HARRISON, 2020). Na prática, já se observa que pacientes caquéticos ou gravemente enfermos tendem a colonizar o trato gastrointestinal com patógenos oportunistas resistentes, como *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ou bacilos Gram-negativos produtores de β-lactamases de espectro estendido (ESBL) ou carbapenemases (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Essa colonização frequentemente antecede infecções invasivas, por exemplo, bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente costumam originar-se de cepas intestinais previamente colonizantes. Assim, a disbiose na caquexia não apenas amplifica a inflamação, mas também tem um importante viés clínico: o microbioma disbiótico e portador de múltiplos genes de resistência representa um fator de risco para infecções graves, contribuindo para a morbimortalidade já elevada desses pacientes (SARDZIKOVA *et al*., 2024; FREDRIKSEN *et al*., 2023).

1.2. Genes de resistência antimicrobiana e mecanismos moleculares

A resistência aos antimicrobianos é resultado da capacidade de bactérias adquirirem ou expressarem genes que neutralizam a ação desses fármacos. Tais genes de resistência antimicrobiana (RAM) codificam proteínas ou moléculas que conferem proteção contra antibióticos de diversas formas. De modo geral, os mecanismos moleculares da resistência bacteriana podem ser categorizados em quatro estratégias principais: (i) inativação enzimática do antibiótico, (ii) modificação ou proteção do alvo do fármaco na célula bacteriana, (iii) redução da concentração intracelular do antibiótico (por diminuição de permeabilidade ou aumento de efluxo) e (iv) desenvolvimento de vias metabólicas alternativas que burlam a ação do antibiótico (MUNITA; ARIAS, 2016; DARBY *et al*., 2023).

No primeiro mecanismo, de inativação enzimática, as bactérias produzem enzimas que degradam ou modificam quimicamente o antibiótico antes que ele exerça seu efeito. Exemplos clássicos são as β-lactamases, enzimas que hidrolisam o anel β-lactâmico de penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas , tornando-os inócuos (MUNITA; ARIAS, 2016). Existem dezenas de genes bla que codificam β-lactamases, incluindo variedades de espectro estendido (ESBL) e as carbapenemases (como KPC, NDM, OXA-48), altamente prevalentes em bactérias Gram-negativas multirresistentes (QUEENAN; BUSH, 2007). Outros exemplos incluem enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (acetiltransferases, nucleotidiltransferases, fosfotransferases) que adicionam grupos químicos aos antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, etc.), reduzindo sua afinidade pelos ribossomos (WRIGHT, 2005). Genes como aac(6')-Ib, aph(3')-IIIa, ant(6)-Ia codificam essas modificações e são frequentemente encontrados em plasmídios de patógenos entéricos (SARDZIKOVA *et al.*, 2024). Da mesma forma, cloranfenicol é inativado por acetiltransferases (cat genes), e alguns macrolídeos podem ser esteraseados por enzimas específicas (MUNITA; ARIAS, 2016).

O segundo mecanismo envolve a alteração do alvo do antibiótico. Pequenas mutações ou modificações pós-traducionais na molécula-alvo impedem a ligação eficaz do fármaco. Por exemplo, antibióticos que atuam nos ribossomos, como macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas, podem perder eficácia quando ocorre metilação de um resíduo específico no RNAr 23S da subunidade 50S, impedindo o encaixe do fármaco. Essa metilação é mediada por enzimas codificadas pelos genes erm (de erythromycin ribosomal methylase), como erm(B) e erm(C), amplamente disseminados em cocos Gram-positivos (MUNITA; ARIAS, 2016). Outro exemplo é a resistência à vancomicina em enterococos: em cepas VRE, genes do cluster vanA/vanH/vanX reprogramam a síntese da parede celular bacteriana, substituindo o dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-Lactato, ao qual a vancomicina não se liga eficientemente

(PERICHON; COURVALIN, 2009). No caso de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), o gene mecA codifica uma variante de PBP (proteína ligadora de penicilina) de baixa afinidade, a PBP2a, permitindo a síntese de peptidoglicano mesmo na presença de β-lactâmicos (KATAYAMA *et al*., 2000). Resistência a quinolonas, por sua vez, é comumente atribuída a mutações pontuais nos genes das enzimas alvo DNA girase (gyrA/gyrB) e topoisomerase IV (parC/parE), reduzindo a ligação da droga (ANDERSON; OSHEROFF, 2001). Mutações no gene rpoB, que codifica a subunidade β da RNA polimerase, conferem resistência à rifampicina por mecanismo semelhante (TURNER *et al*., 2020).

O terceiro mecanismo compreende estratégias para diminuir a concentração intracelular do antibiótico. Bactérias Gram-negativas podem apresentar perda ou alteração de porinas em sua membrana externa, restringindo a entrada de antibióticos hidrofílicos como β-lactâmicos e fluoroquinolonas (NIKAIDO; PAGÈS, 2012). Por exemplo, mutações que reduzem a expressão da porina OmpF em *Escherichia coli* limitam a entrada de carbapenemas, contribuindo para resistência (DELCOUR, 2009). Paralelamente, sistemas de efluxo ativo bombeiam antibióticos para fora da célula. Bombas de efluxo de múltiplas drogas (MDR) pertencentes a famílias como RND, MFS e ABC são onipresentes em bactérias e podem expelir diversas classes de antibióticos (SUN *et al*., 2014). Genes como acrB, tolC (sistema AcrAB-TolC em enterobactérias) ou norA em *Estafilococos*, codificam componentes de bombas que expulsam quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, entre outros (MUNITA; ARIAS, 2016). Muitas bombas conferem resistência de baixo nível, mas sua sobre-expressão ou combinação com outros mecanismos pode gerar fenótipos clinicamente relevantes. Vale notar que sistemas de efluxo podem conferir resistência cruzada a múltiplas classes (efluxo multidroga), por exemplo, a bomba AcrAB-TolC impacta da tigeciclina às cefalosporinas e estão envolvidas inclusive na tolerância a compostos antimicrobianos produzidos pelo próprio microbioma (SUN *et al*., 2014).

Por fim, as bactérias podem contornar o efeito do antibiótico utilizando vias metabólicas alternativas (bypass) ou adquirindo fatores de proteção. Um caso clássico é o gene dfrA, presente em plasmídios de Gram-negativos, que codifica uma variante de diidrofolato redutase insensível ao trimetoprim, permitindo a síntese de folatos apesar da presença do antibiótico (SKÖLD, 2000). De modo análogo, algumas bactérias Gram-positivas possuem genes sul (sul1, sul2) que codificam variantes de diidropteroato sintase resistentes a sulfonamidas. Já a expressão de proteínas de proteção alostérica do ribossomo, como TetM e TetO, impede a ligação de tetraciclinas ao sítio alvo, conferindo alta resistência a essa classe (CHOPRA; ROBERTS, 2001). Esses fatores de proteção atuam deslocando a tetraciclina ou induzindo mudança conformacional no ribossomo, retomando a síntese proteica normal. Em

Clostridioides difficile, o gene cfr codifica uma metiltransferase que modifica um nucleotídeo do RNAr 23S, conferindo resistência ao linezolida por alteração do alvo, representando um mecanismo emergente de bypass/alteração em Gram-positivos (ZHENG *et al.*, 2015).

Importante destacar que muitos genes de resistência estão localizados em elementos genéticos móveis, plasmídeos, transposons, integrons o que facilita sua disseminação horizontal entre bactérias, inclusive de diferentes espécies ou gêneros (MARTÍNEZ; BAQUERO, 2014). No intestino humano, convivem inúmeras espécies bacterianas, desde comensais até patógenos oportunistas, propiciando um ambiente fértil para transferência de genes de resistência via conjugação, transdução ou transformação (FREDRIKSEN *et al.*, 2023). Genes como blaCTX-M (β-lactamase de espectro estendido), vanA (resistência à vancomicina) e mcr-1 (resistência à colistina) foram originalmente descritos em nichos ambientais ou comensais, mas disseminaram-se globalmente para patógenos humanos majoritariamente através de plasmídios conjugativos (MARTÍNEZ; BAQUERO, 2014; FREDRIKSEN *et al*., 2023). Isso evidencia o conceito de resistoma: a microbiota comensal atua como um reservatório estável de genes de resistência que podem ser compartilhados com bactérias patogênicas, permitindo que estas adquiram rapidamente novas resistências quando sob pressão antibiótica (FREDRIKSEN *et al*., 2023). Em pacientes caquéticos expostos a antibióticos, a expansão do resistoma intestinal aumenta a probabilidade de que infecções secundárias como pneumonias ou bacteremias sejam causadas por cepas multirresistentes, dificultando o tratamento.

1.3. Uso da metagenômica na análise do resistoma intestinal

Tradicionalmente, a detecção de resistência microbiana baseava-se no cultivo de isolados e em testes fenotípicos de suscetibilidade. Contudo, esse enfoque não captura a enorme diversidade de microrganismos não cultiváveis do intestino, nem o conjunto total de genes de resistência potencialmente presentes (SHAFI *et al.*, 2017). A metagenômica, definida como a análise do material genético recuperado diretamente de amostras ambientais (sem necessidade de cultivo dos microrganismos), revolucionou o estudo do resistoma (CURY *et al.*, 2020). Por meio do sequenciamento de nova geração (next-generation sequencing - NGS) de DNA extraído de fezes, é possível identificar e quantificar milhares de genes microbianos simultaneamente, incluindo genes de resistência conhecidos e novos, fornecendo um panorama abrangente do resistoma intestinal (CURY *et al.*, 2020; FREDRIKSEN *et al.*, 2023).

Existem basicamente duas abordagens metagenômicas para análise de resistoma: a abordagem baseada em sequenciamento shotgun (não direcionado) e a abordagem funcional.

Na abordagem shotgun, todo o DNA metagênico da amostra é sequenciado aleatoriamente e, em seguida, trechos de sequência (reads ou contigs montados) são comparados a bancos de dados de genes de resistência conhecidos (BROWN; WRIGHT, 2016; CURY *et al*., 2020). Bancos de dados especializados como o CARD (Comprehensive Antibiotic Resistance Database), o ResFinder, o ARG-ANNOT, o MEGARes e o Resfams compilam sequências de genes de resistência validadas e atualizadas, permitindo a anotação das sequências metagenômicas (CURY *et al*., 2020). Por exemplo, o ResFinder (mantido pelo DTU, Dinamarca) contém sequências referência de genes RAM clinicamente relevantes (β-lactamases, genes de quinolona, macrolídeos, etc.), contra os quais as sequências metagenômicas podem ser alinhadas para identificar correspondências de alta identidade (BORTOLAIA *et al*., 2020). Já o CARD integra ontologias de resistência, incluindo mutações em alvos (como mutações de quinolona em gyrA) e genes móveis, fornecendo não apenas a identificação do gene mas também o mecanismo de resistência e droga afetada (ALCOCK *et al*., 2020). Ferramentas computacionais como o AMRFinder, ARGs-OAP, DeepARG e pipelines integradas permitem a triagem automatizada do resistoma em amostras metagenômicas, gerando perfis quantitativos (abundância relativa ou por milhão de reads) de cada gene de resistência presente (YANG *et al*., 2022).

Uma vantagem do método metagenômico shotgun é que ele também possibilita, em muitos casos, associar genes de resistência aos hospedeiros microbianos prováveis. A montagem de contigs mais longos e o mapeamento de genes de resistência em scaffolds genômicos permitem inferir se determinado gene RAM está presente, por exemplo, em uma Escherichia coli ou em um Bacteroides da amostra (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Estudos têm construído "redes" microbianas relacionando genes e táxons, mostrando que frequentemente os principais portadores de múltiplos genes de resistência no intestino de pacientes hospitalizados são membros das famílias *Enterococcaceae, Enterobacteriaceae e Streptococcaceae* , grupos conhecidos por incluir patógenos hospitalares (LIU *et al*., 2024; SARDZIKOVA *et al*., 2024). Esse vínculo gene-hospedeiro é crucial: enquanto a detecção de um gene mecA isoladamente indica potencial para MRSA, saber que mecA está presente em contigs de estafilococos (em vez de, por exemplo, flora de C*orynebacteria*) aumenta a relevância clínica do achado.

A outra abordagem, a metagenômica funcional, consiste em clonar fragmentos do DNA metagenômico em vetores e expressá-los em um hospedeiro laboratorial (geralmente *E. coli*), selecionando clones que sobrevivem em meio contendo antibióticos (HANDELSMAN, 2004). Esse método permite descobrir genes de resistência novos, sem dependência de similaridade de sequência a genes conhecidos. Por meio dele, foram identificadas, por exemplo, novas β-lactamases ambientais e bombas de efluxo previamente não caracterizadas (TORRES-CORTÉS

et al., 2011). Contudo, a abordagem funcional é laboriosa e menos escalável, motivo pelo qual o sequenciamento direto shotgun aliado à bioinformática tornou-se o padrão para estudos de resistoma nos últimos anos (CURY *et al*., 2020).

Desafios técnicos ainda existem. A acurácia da identificação de genes de resistência depende da qualidade e extensão das leituras de sequência, bem como da abrangência dos bancos de dados utilizados (BROWN; WRIGHT, 2016). Genes novos ou variantes alélicas divergentes podem escapar à detecção se não houver homólogos conhecidos registrados. Por isso, há um esforço contínuo de atualização dos bancos de resistência (FREDRIKSEN *et al*., 2023). Adicionalmente, fragmentos curtos de sequenciamento podem se alinhar a regiões conservadas de genes (por exemplo, domínios de transposases presentes junto a cassetes de resistência) e gerar resultados falso-positivos; abordagens rigorosas exigem critérios de identidade e cobertura elevados para contabilizar um gene RAM como presente (BORTOLAIA *et al*., 2020; SARDZIKOVA *et al*., 2024). Apesar disso, quando bem conduzida, a metagenômica fornece um retrato robusto do resistoma: em um único experimento é possível detectar centenas de genes RAM distintos na microbiota fecal, incluindo aqueles em baixas abundâncias ou em organismos não cultiváveis (LIU *et al*., 2024; FREDRIKSEN *et al*., 2023). No contexto de pacientes caquéticos ou oncológicos, a metagenômica tem sido empregada para revelar padrões preocupantes. Um estudo recente analisou o resistoma intestinal de pacientes pediátricos submetidos a transplante de medula óssea, muitos dos quais com perda de peso e desnutrição associada (SARDZIKOVA *et al*., 2024).

Utilizando sequenciamento metagenômico fecal seriado, os autores identificaram um aumento significativo na abundância de pelo menos nove genes de resistência logo na primeira semana pós-transplante, período em que os pacientes recebem múltiplos antibióticos e frequentemente desenvolvem neutropenia febril (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Dentre os genes destacados estavam aac(6')-Ii (acetiltransferase de aminoglicosídeo), msr(C) (efluxo de macrolídeos), erm(T) (metilase de ribossomo), VanHAX (cluster vancomicina vanA) e genes de resistência a sulfonamidas e trimetoprim (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Interessantemente, observou-se correlação entre a presença ampliada de determinados genes e desfechos clínicos: pacientes cujo resistoma fecal era mais diversificado e rico em genes RAM apresentaram maior incidência de neutropenia febril e infecções, enquanto aqueles com resistoma menos complexo tiveram evolução mais favorável (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Esse achado sugere que o perfil do resistoma (assim como a diversidade da microbiota) pode ser um biomarcador importante
de risco clínico.

Outra aplicação da metagenômica é a possibilidade de rastreamento epidemiológico e de vigilância. Em vez de realizar múltiplos swabs de vigilância para MRSA ou VRE, por

exemplo, um único sequenciamento metagenômico fecal poderia teoricamente identificar se o paciente porta genes como mecA ou vanA em sua microbiota, mesmo que as bactérias portadoras estejam em baixa abundância (SHEN *et al*., 2020). Isso torna possível antecipar medidas de isolamento ou terapias empíricas direcionadas. De fato, argumenta-se que a caracterização metagenômica do resistoma deveria integrar a avaliação de pacientes oncológicos de alto risco, como parte de uma abordagem personalizada de prevenção de infecções (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Conhecendo os genes de resistência presentes no intestino de um paciente caquético, o médico poderia escolher regimes antimicrobianos profiláticos ou terapêuticos que não selecionassem ainda mais aqueles determinantes ou que cobririam patógenos potenciais já resistentes (PETERSEN *et al*., 2017).

Em adição, a metagenômica permite monitorar a dinâmica do resistoma ao longo do tempo. Isso é particularmente relevante durante intervenções, como mudança de dieta, uso de prebióticos/probióticos ou transplante de microbiota fecal (TMF). Por exemplo, se uma intervenção visa restaurar a eubiose na caquexia, espera-se que não apenas melhore a diversidade microbiana, mas potencialmente reduza a carga de genes de resistência (GENTON *et al*., 2019). Medidas quantitativas do resistoma antes e depois do TMF, por exemplo, podem demonstrar diminuição de genes bla ou van se o doador tiver microbiota com menos determinantes de resistência. Estudos in vitro já mostraram que determinadas fibras dietéticas podem, ao modular a comunidade, reduzir a abundância de genes de resistência a tetraciclina e macrolídeos no microbioma (HU *et al*., 2018). Assim, o resistoma é também um marcador de pressão seletiva ambiental: sua modulação indica alterações nas pressões ecológicas sobre a microbiota.

1.4. Implicações clínicas e diagnóstico na caquexia: o papel do resistoma

A interação entre caquexia, microbiota e resistoma traz importantes repercussões clínicas. Em primeiro lugar, pacientes caquéticos , especialmente no contexto oncológico, estão vulneráveis a infecções oportunistas devido à imunossupressão, perda de barreira intestinal e procedimentos invasivos. Se a microbiota intestinal desses pacientes está colonizada por microrganismos multirresistentes, o risco de infecções graves por essas bactérias aumenta substancialmente (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Estudo em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas mostrou que a composição do microbioma e do resistoma intestinal uma semana após o transplante era um preditor relevante de neutropenia febril e bacteremia subsequente (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Pacientes cujo intestino apresentava

menor diversidade (dominância de enterococos e enterobactérias) e portava genes de resistência correspondentes aos antibióticos utilizados empiricamente acabaram evoluindo pior, sugerindo falha da terapia inicial provavelmente por resistência do agente etiológico (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Essa observação ressalta a necessidade de considerar o resistoma individual no planejamento terapêutico: por exemplo, um paciente cujo resistoma indica presença de genes blaCTX-M e vanA talvez exija, se infectado, um esquema empírico diferente de outro paciente sem esses determinantes.

A vigilância ativa do resistoma intestinal pode, portanto, integrar estratégias de prevenção de infecções em pacientes de alto risco. Tradicionalmente, em oncologia e UTI, faz-se swab retal periódico para rastrear VRE ou *Klebsiella* resistente. A metagenômica permitiria identificar um espectro mais amplo de ameaças, por exemplo, se *Clostridioides difficile* resistente à fluoroquinolona está florescendo no intestino, ou se *Escherichia coli* produtora de KPC tornou-se dominante após certo antibiótico, antes mesmo de causar infecção (PETERSEN *et al*., 2017). Combinado a técnicas de genotipagem rápida, poderíamos detectar e isolar precocemente portadores de superbactérias, reduzindo surtos nos hospitais.

Outra implicação clínica diz respeito ao diagnóstico e monitoramento da caquexia em si. Embora atualmente a definição de caquexia seja clínica (baseada em perda de peso e parâmetros inflamatórios), investiga-se a possibilidade de biomarcadores microbianos auxiliares. Por exemplo, um perfil fecal característico, com baixa abundância de *Faecalibacterium* e alta de *Enterobacteriaceae*, ou certos índices metabólicos fecais, poderia sinalizar risco de desenvolvimento de caquexia em pacientes com câncer ainda não perdendo peso (GENTON *et al*., 2019). Estudos sugerem que metabólitos microbianos como butirato, propionato e certos ácidos biliares secundários, medidos em fezes ou sangue, correlacionam-se com estado inflamatório e massa magra em pacientes com câncer (ZHANG *et al*., 2019). Assim, eventualmente, painéis de metabólitos ou mesmo a detecção de alguns genes microbianos chave (por exemplo, genes de enzimas envolvidas na síntese de butirato) poderiam servir como marcadores precoces ou alvos terapêuticos. O resistoma, por sua vez, pode funcionar como indicador de exposições prévias a antibióticos e de alterações ecológicas. Um resistoma amplamente enriquecido geralmente indica histórico de uso frequente de antimicrobianos e disbiose avançada (FREDRIKSEN *et al*., 2023). Portanto, em cenário de caquexia, um "índice de resistoma" elevado poderia reforçar a necessidade de intervenções de modulação da microbiota (como suspensão de antibióticos não essenciais, uso de prebióticos) para tentar restaurar o equilíbrio.

No campo terapêutico, reconhecer o papel do microbioma e resistoma abre novas frentes. Ensaios clínicos estão explorando intervenções direcionadas à microbiota para tratar ou

prevenir a caquexia. Por exemplo, probióticos com *Lactobacillus e Bifidobacterium* ou mesmo transplante de microbiota fecal estão sendo avaliados quanto à capacidade de melhorar o estado nutricional e inflamatório de pacientes caquéticos (GENTON *et al*., 2019; BINDELS *et al*., 2016). O sucesso de tais abordagens pode depender de fatores como a compatibilidade do microbioma doador e receptor, a ausência de patógenos e genes de resistência perigosos no inóculo, e a adesão das cepas benéficas no intestino doente. É crucial garantir que ao introduzir novas bactérias benéficas não se esteja simultaneamente introduzindo elementos de resistência indesejados , por isso, cepas probióticas candidatas são hoje rigorosamente escrutinadas quanto a genes RAM em seus genomas (MARTEAU, 2018). Por outro lado, um benefício potencial do TMF em pacientes caquéticos com microbiota altamente resistente seria "diluir" ou substituir a comunidade portadora de resistência por outra mais sensível. Relatos de caso sugerem que TMF em pacientes colonizados por bactérias multirresistentes pode, em alguns casos, erradicar a colonização ou reduzir significativamente a carga de patógenos resistentes no intestino (DAVIDOVICS *et al*., 2019). Embora o foco principal do TMF em caquexia seja melhorar a tolerância alimentar e reduzir inflamação, esse procedimento poderia secundariamente reduzir o resistoma patogênico se a flora do doador for de risco mais baixo. No entanto, os riscos do TMF também incluem transferência inadvertida de resistência; um caso notório envolveu um TMF que transmitiu *E. coli* produtora de ESBL para o receptor, causando infecção (DEBSKI *et al*., 2021). Portanto, diretrizes atuais recomendam triagem minuciosa do doador para patógenos e resistência antes de transplantes fecais.

Outra área de impacto é a farmacologia oncológica. Estudos emergentes indicam que a microbiota intestinal pode metabolizar quimioterápicos ou moduladores biológicos, afetando sua eficácia e toxicidade (VIVARELLI *et al*., 2019). Bactérias com certas enzimas (β-glucuronidases, nitroredutases, etc.) alteram drogas como irinotecano e certos agentes imunoterápicos. No contexto do resistoma, cepas resistentes podem sobreviver a antibioticoprofilaxias durante quimioterapia e potencialmente interagir mais com fármacos antitumorais. Além disso, genes de resistência muitas vezes co-localizam com genes de resistência a metais pesados e outros metabólitos, indicando cepas altamente adaptáveis. A presença de β-lactamases no intestino, por exemplo, significa que se o paciente receber um antibiótico profilático β-lactâmico durante o tratamento oncológico, essa droga pode ser inefetiva em modular a flora, permitindo o sobrecrescimento de patógenos (SARDZIKOVA *et al*., 2024). Ou ainda, certas bactérias produtoras de enzimas modificadoras podem degradar fármacos antes de sua absorção. Com o aprofundamento da farmacomicrobiômica, será importante considerar o resistoma como parte da "assinatura microbiana" de um paciente que influencia sua resposta ao tratamento de câncer e suporte clínico (GHOSH *et al*., 2022).

Do ponto de vista diagnóstico, a incorporação da análise de microbiota e resistoma em pacientes caquéticos ainda está em fase de pesquisa, mas mostra potencial. Ferramentas de sequenciamento de nova geração tornaram-se mais céleres e acessíveis; já é viável sequenciar o DNA fecal em poucos dias. Assim, não é utópico pensar que, no futuro, pacientes com perda de peso inexplicada possam ser avaliados não só com exames metabólicos e inflamatórios, mas também com um perfil de microbioma. Um "laudo" metagenômico poderia indicar, por exemplo: "Disbiose grave com redução de *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium*; abundância elevada de *Escherichia coli* portando genes blaCTX-M e *Enterococcus* portando vanA". Isso imediatamente sinaliza risco de complicações infecciosas e sugere intervenções: por exemplo, evitar cefalosporinas de terceira geração nesse paciente (pois há blaCTX-M), ou instituir medidas de isolamento por VRE (vanA positivo). Adicionalmente, indicaria a necessidade de suporte nutricional intensivo possivelmente combinado à reposição de flora benéfica.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O objetivo geral dessa dissertação foi analisar dados públicos de metagenômica fecal de indivíduos com condições clínicas associadas à caquexia. O foco principal está na identificação e caracterização de genes de resistência antimicrobiana presentes nessas amostras, visando compreender os padrões funcionais do microbioma intestinal no contexto clínico da caquexia.

2.2. Objetivos específicos

- Selecionar conjuntos de dados públicos de metagenômica fecal provenientes de indivíduos com doenças associadas à caquexia (por exemplo, câncer, doenças crônicas infecciosas ou inflamatórias).
- Identificar genes de resistência antimicrobiana utilizando ferramentas e bancos de dados especializados (como CARD, ResFinder e ARG-ANNOT).
- Comparar qualitativamente os perfis genéticos de resistência antimicrobiana entre grupos de interesse (por exemplo, pacientes versus indivíduos saudáveis, quando tais dados estiverem disponíveis nas bases de dados públicas).
- Interpretar os achados à luz da literatura biomédica recente, discutindo suas implicações para o entendimento da caquexia e o potencial uso do resistoma como marcador de disbiose funcional.

3. ESCOPO

O escopo desta dissertação concentra-se na investigação das interações funcionais entre o resistoma intestinal humano e o estado clínico de caquexia, a partir da análise de dados metagenômicos fecais obtidos de repositórios públicos. A proposta central é identificar e caracterizar genes de resistência antimicrobiana presentes nessas amostras, a fim de compreender como esses elementos genéticos se distribuem em microbiotas associadas à inflamação crônica e catabolismo avançado. A abordagem aqui adotada está ancorada em princípios da Biotecnologia contemporânea, utilizando estratégias computacionais e genômicas para gerar conhecimento aplicável à vigilância molecular, à interpretação de disbioses funcionais e ao desenvolvimento futuro de soluções biotecnológicas em saúde.

A dissertação está estruturada em três seções técnico-científicas principais. A **Seção 4** apresenta uma revisão narrativa da caquexia, abordando seus fundamentos fisiopatológicos, manifestações clínicas e critérios diagnósticos, além de discutir os principais desafios terapêuticos atualmente enfrentados pela medicina. Esta seção busca fundamentar o papel da caquexia como uma síndrome sistêmica complexa, marcada por perda de massa muscular esquelética, inflamação persistente e disfunções metabólicas.

Na **Seção 5**, é desenvolvida uma segunda revisão narrativa, com foco nas possíveis relações entre caquexia, resistoma e mobiloma. Essa seção discute como o acúmulo e a mobilização de genes de resistência antimicrobiana podem estar relacionados à reconfiguração ecológica da microbiota intestinal em pacientes caquéticos. Com base na literatura científica recente, propõe-se que o resistoma intestinal seja não apenas reflexo de pressões seletivas ambientais ou clínicas, mas também um componente funcional que contribui para alterações nas vias metabólicas microbianas, resposta imune da mucosa intestinal e progressão de estados inflamatórios crônicos.

A inclusão de revisões narrativas neste trabalho tem papel metodológico central. Trata-se de uma estratégia de síntese crítica da literatura, adequada para áreas de fronteira como a Biotecnologia, nas quais o conhecimento se estrutura por meio da articulação de múltiplos domínios científicos. Essas revisões não apenas contextualizam a pesquisa, mas também permitem formular hipóteses mecanísticas fundamentadas, identificar lacunas na produção científica e guiar decisões analíticas nas etapas subsequentes.

A **Seção 6** apresenta um artigo científico original, construído a partir da análise de bibliotecas metagenômicas públicas por meio de métodos computacionais reprodutíveis,

baseados em protocolos de qualidade, montagem genômica e anotação funcional. A identificação dos genes de resistência antimicrobiana é seguida de análise comparativa entre amostras de interesse clínico, com o objetivo de detectar perfis genéticos diferencialmente associados ao estado de caquexia. A abordagem permite identificar padrões que possam servir como biomarcadores do desequilíbrio funcional do microbioma intestinal ou como indicadores de risco clínico em populações vulneráveis.

O uso de dados públicos neste estudo está em consonância com os princípios da Ciência Aberta (Open Science), promovendo transparência metodológica, reprodutibilidade analítica e acesso universal ao conhecimento. A metodologia adotada favorece a disseminação de boas práticas em bioinformática aplicada à saúde e estimula o aproveitamento de recursos genômicos já disponíveis, otimizando o custo-benefício da pesquisa científica e ampliando seu potencial impacto.

Do ponto de vista tecnológico, a dissertação incorpora elementos típicos da Engenharia Biomédica, sobretudo no que se refere ao desenvolvimento de fluxos analíticos baseados em dados, à estruturação de ambientes computacionais para análise genômica e à interpretação translacional dos achados. Essa interface contribui para a aplicabilidade dos resultados em contextos de diagnóstico molecular, vigilância sanitária e medicina personalizada.

A proposta também se articula com os fundamentos do paradigma One Health, que reconhece a interdependência entre saúde humana, animal e ambiental no enfrentamento de desafios como a resistência antimicrobiana. A análise do resistoma intestinal em um contexto clínico como a caquexia representa uma oportunidade de explorar a dimensão ecológica dos determinantes moleculares da saúde, ampliando a compreensão de como sistemas biológicos interagem frente a pressões evolutivas e terapêuticas.

Além disso, a dissertação está alinhada a eixos estratégicos da Agenda 2030 das Nações Unidas, contribuindo diretamente para o ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), ao investigar determinantes genéticos associados a condições clínicas graves; para o ODS 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), ao aplicar tecnologias computacionais de ponta no contexto da saúde humana; e para o ODS 6 (Água Potável e Saneamento), ao tratar da resistência antimicrobiana como um fenômeno que transcende o ambiente hospitalar, exigindo vigilância genômica também em contextos ambientais.

Em síntese, esta dissertação está fundamentada em abordagens genômicas e computacionais voltadas à análise funcional do resistoma intestinal no contexto da caquexia.

Por meio da integração de dados públicos, revisão crítica da literatura e desenvolvimento de análise comparativa, o trabalho propõe uma contribuição relevante e sustentável ao campo da Biotecnologia aplicada à saúde, com potencial para informar futuras estratégias diagnósticas, terapêuticas e regulatórias em contextos clínicos complexos.

.

4. CAPÍTULO DE LIVRO: Revisão Narrativa

CAQUEXIA: PANORAMA FISIOPATOLÓGICO, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Autores: Luiz Antonio Coelho Filho [1], Rafaela de Campos Oliveira [1], Bianca Vitória de Campos Oliveira [1], Pâmela Souza Corrêa [1], Leonardo Henrique de Almeida Moura [1], Paulo Sallarola Takao [1], Raquel Barbosa Cintra [1], Fabiano Bezerra Menegidio [1]

1. Universidade de Mogi das Cruzes

1. Introdução

A caquexia é reconhecida como um problema de saúde global e complexo, impactando significativamente a morbidade e mortalidade de milhões de pacientes em todo o mundo. Não se trata de uma simples perda de peso, mas sim uma síndrome multifatorial de desgaste, definida pela perda contínua de massa muscular esquelética, com ou sem perda de massa gorda, que não pode ser totalmente revertida por suporte nutricional convencional e que leva a uma progressiva disfunção funcional (FEARSON *et al*., 2011). Sua prevalência é alta em diversas doenças crônicas, como o câncer, a insuficiência cardíaca crônica (ICC), a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a doença renal crônica (DRC) e o HIV/AIDS (ARGILÉS *et al*., 2020).

A evolução do conceito de caquexia tem sido crucial para a sua compreensão e manejo. Historicamente, a caquexia era vista principalmente como um sinal de doença avançada e desnutrição severa. Contudo, o entendimento moderno reconhece a sua natureza sistêmica, envolvendo inflamação crônica, distúrbios metabólicos e alterações neuroendócrinas que impulsionam o catabolismo proteico e lipídico, independentemente da ingestão calórica (STRASSER *et al*., 2013). A distinção fisiopatológica e clínica entre caquexia, sarcopenia e desnutrição simples é crucial para o diagnóstico e manejo adequados (MUSCARITOLI *et al*., 2010). A desnutrição simples é primariamente causada por uma ingestão inadequada de nutrientes e pode ser revertida com suporte nutricional. A sarcopenia, por sua vez, é caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética e força, associada ao envelhecimento, sedentarismo ou doenças crônicas, mas não necessariamente com inflamação sistêmica e perda de gordura significativas (CRUZ-JENTOFT *et al*., 2010). A caquexia, contudo, se destaca pela presença de inflamação sistêmica crônica, alterações metabólicas profundas e, frequentemente, perda de tecido adiposo, além da perda muscular, o

que a torna intrinsecamente mais grave e refratária à terapia nutricional isolada (EVANS *et al*., 2008). Essa diferenciação é fundamental, pois abordagens terapêuticas direcionadas aos mecanismos específicos da caquexia são necessárias para seu manejo eficaz, que vai além do simples aumento da ingestão calórica (ROYALL; LEVY; PERKINS, 2017).

2. Etiologia

A caquexia está intrinsecamente associada a uma série de condições clínicas crônicas, cada uma com fatores específicos que contribuem para o seu desenvolvimento. A Caquexia Associada ao Câncer (CACS) é a etiologia mais estudada e uma das mais prevalentes. No câncer, a produção de citocinas pró-inflamatórias pelo tumor e pelo hospedeiro, bem como fatores humorais secretados pelo tumor, como o fator indutor de proteólise e o fator mobilizador de lipídios, desempenham um papel central no catabolismo (FEARSON *et al*., 2011). O tipo de câncer, seu estágio, localização e os tratamentos antineoplásicos, como quimioterapia e radioterapia, também influenciam a severidade da caquexia (DEL FABBRO, 2014).

Na insuficiência cardíaca crônica (ICC), a caquexia, conhecida como caquexia cardíaca, é um preditor independente de mortalidade. Os mecanismos envolvidos incluem a ativação neuro-hormonal crônica, inflamação sistêmica, congestão venosa intestinal que leva à má absorção, e o aumento do gasto energético em repouso devido ao esforço cardiovascular (ANZINI *et al*., 2019). Além disso, a hipóxia tecidual e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona também contribuem para o catabolismo muscular e lipídico (COATS *et al*., 2007). A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) também é uma causa comum de caquexia. A inflamação sistêmica persistente, a hipoxemia crônica, o aumento do trabalho respiratório e o sedentarismo contribuem para a perda muscular e de gordura. Pacientes com DPOC frequentemente apresentam dispneia e fadiga, que limitam a ingestão alimentar e o exercício físico (SCHOLS *et al*., 2005). A destruição pulmonar em si pode liberar mediadores inflamatórios que agravam o processo catabólico (WOUTERS, 2000).

A doença renal crônica (DRC) está associada à caquexia renal, caracterizada por inflamação, acidose metabólica, resistência à insulina, distúrbios hormonais, como deficiência de testosterona e IGF-1, e perda de nutrientes durante a diálise (IKIZLER, 2009). A uremia e a inflamação também promovem o aumento da degradação proteica e a diminuição da síntese proteica muscular (FOUQUE *et al*., 2008). Em pacientes com HIV/AIDS, a caquexia era uma característica proeminente antes da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART). Embora

menos comum atualmente, ainda pode ocorrer em casos de infecção avançada ou falha terapêutica, impulsionada por inflamação crônica, infecções oportunistas, má absorção e distúrbios metabólicos (MACALLAN, 1999). A ativação imune crônica e a disbiose intestinal também são fatores relevantes na caquexia associada ao HIV (BAUMAN; RUMBAUGH; KULKOSKY, 2005). Outras doenças inflamatórias crônicas, como a doença inflamatória intestinal (DII), a artrite reumatoide e a doença hepática crônica, também podem induzir a caquexia por meio de mecanismos semelhantes, envolvendo inflamação sistêmica e disfunções metabólicas (ARGILÉS *et al.*, 2020). Na DII, a má absorção e a perda de proteínas pelo trato gastrointestinal exacerbam o quadro (GEERLINGS; SCHARPÉ; DANIELS, 2011). Na artrite reumatoide, a inflamação sistêmica e a imobilidade das articulações contribuem para a perda muscular (ENGELEN *et al*., 2014). A complexidade da caquexia reside na interconexão desses fatores etiológicos, culminando em uma síndrome de desgaste que afeta múltiplos órgãos e sistemas.

3. Epidemiologia

A prevalência e a incidência da caquexia variam consideravelmente dependendo da doença de base, do estágio da doença e da metodologia de avaliação empregada. Globalmente, a caquexia afeta milhões de indivíduos, representando um ônus significativo para os sistemas de saúde. No câncer, a caquexia é uma complicação comum, afetando cerca de 50% a 80% dos pacientes, dependendo do tipo e estágio do tumor (FEARSON *et al.*, 2011). Cânceres do trato gastrointestinal, pâncreas, pulmão e cabeça e pescoço são particularmente associados à alta prevalência de caquexia. Estima-se que a caquexia seja responsável por aproximadamente 20% das mortes em pacientes com câncer (ARGILÉS *et al*., 2020), e pode ser a causa direta do óbito em até um terço dos casos de câncer avançado (COHEN; LUSTBADER; BORDONI, 2010).

Na insuficiência cardíaca crônica, a prevalência de caquexia varia de 5% a 15% em pacientes ambulatoriais, mas pode atingir 50% em pacientes com doença avançada (ANZINI *et al*., 2019). A presença de caquexia na ICC é um forte preditor de pior prognóstico e aumento da mortalidade, com uma redução de até 50% na sobrevida em cinco anos (ANAND *et al*., 2020). Em pacientes com DPOC, a prevalência de caquexia é estimada em 10% a 35%, sendo mais comum em estágios avançados da doença. Pacientes caquéticos com DPOC apresentam maior morbidade, internações hospitalares mais frequentes e maior mortalidade em comparação com aqueles sem caquexia (SCHOLS *et al.*, 2005). A presença de caquexia na DPOC também está associada a uma pior função pulmonar e menor tolerância ao exercício (WOUTERS, 2000).

A doença renal crônica também apresenta alta prevalência de caquexia, especialmente em pacientes em diálise, onde pode atingir 20% a 50% (IKIZLER, 2009). A caquexia renal está associada a piores desfechos clínicos, incluindo maior taxa de hospitalização e mortalidade, sendo um fator de risco independente para mortalidade em pacientes em hemodiálise (KIM *et al*., 2002). Embora a caquexia associada ao HIV/AIDS tenha diminuído significativamente com a HAART, ainda afeta uma parcela dos pacientes, especialmente em regiões com acesso limitado a tratamento ou em casos de falha terapêutica. Antes da HAART, a prevalência de caquexia em pacientes com HIV era de 20% a 40%, contribuindo para uma alta morbidade e mortalidade (MACALLAN, 1999). A caquexia também é uma complicação relevante em outras condições, como na doença inflamatória intestinal, afetando até 75% dos pacientes com doença de Crohn em fases ativas (GEERLINGS; SCHARPÉ; DANIELS, 2011), e na doença hepática crônica, onde a prevalência de desnutrição e caquexia pode chegar a 80% em estágios avançados (SINGAL; KANEL; ATTARAN, 2012).

O impacto da caquexia vai muito além da perda de peso. Ela está associada a um aumento substancial na morbidade, incluindo maior risco de infecções, toxicidade a tratamentos, fraqueza, fadiga e disfunção de múltiplos órgãos (BARBER; FEARON, 2001). A mortalidade é significativamente maior em pacientes caquéticos, independentemente da doença de base (ARGILÉS *et al*., 2020). Além disso, a caquexia leva a hospitalizações mais longas e frequentes, necessidade de cuidados intensivos e, consequentemente, a um aumento considerável nos custos de saúde (DEL FABBRO, 2014). Um estudo mostrou que pacientes com caquexia oncológica têm custos hospitalares 30% a 50% maiores do que pacientes sem caquexia (BURKUS *et al*., 2016). A compreensão da epidemiologia da caquexia é vital para a implementação de estratégias de triagem, prevenção e tratamento eficazes.

4. Fisiopatologia da Caquexia: Uma Visão Detalhada dos Mecanismos

A fisiopatologia da caquexia é complexa e envolve uma intrincada rede de mecanismos que convergem para a perda progressiva de massa corporal, em particular de músculo e gordura. A síndrome é impulsionada principalmente pela inflamação sistêmica crônica, que desencadeia uma cascata de distúrbios metabólicos, disfunção mitocondrial e alterações neuroendócrinas. Para uma compreensão mais clara desses mecanismos multifacetados, os pontos chave e seus impactos podem ser resumidos conforme a Tabela 1.

Quadro 1: Mecanismos Fisiopatológicos da Caquexia e seus Efeitos Multissistêmicos

Mecanismo Fisiopatológico	Mediadores Principais	Efeitos no Metabolismo e Tecidos
Inflamação Sistêmica Crônica	TNF-α, IL-1, IL-6, IFN-γ	Ativação ubiquitina-proteassoma, ↑ degradação proteica muscular, ↑ lipólise, ↓ síntese proteica, resistência à insulina.
Distúrbios Metabólicos	Citocinas inflamatórias, cortisol, resistência à insulina	Disfunção da homeostase proteica, lipídica e de carboidratos; ↑ gliconeogênese.
Disfunção Mitocondrial	Estresse oxidativo, EROs, alterações na UCP1	↓ eficiência energética, ↑ gasto energético em repouso, ↓ produção de ATP, ↑ dano celular.
Alterações Neuroendócrinas	↓ GH/IGF-1, ↓ hormônios sexuais, ↑ cortisol, desregulação grelina/leptina, desequilíbrio hipotalâmico	Anorexia, ↑ catabolismo, ↓ anabolismo, disfunção de apetite e gasto energético.
Disfunção do Tecido Adiposo Branco (TAB)	Citocinas inflamatórias, FML, catecolaminas	Lipólise extensa, perda de massa gorda ("wasting"), inflamação local, disfunção na secreção de adipocinas (leptina, adiponectina).
Ativação do Tecido Adiposo Marrom (TAM) e "Browning"	Citocinas inflamatórias, mediadores tumorais, ativação simpática	Termogênese sem tremores mediada por UCP1, ↑ gasto energético em repouso, aceleração da depleção energética.

Fonte: elaboração própria

A inflamação sistêmica crônica é a pedra angular da fisiopatologia da caquexia. Citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6), desempenham papéis centrais. O interferon-gama (IFN-gama) também contribui para o processo (BARBER; FEARON, 2001). Essas citocinas são liberadas por células imunes ativadas e, em muitos casos, pelas próprias células tumorais (no caso do câncer) ou pelos tecidos inflamados (em outras doenças crônicas). Seus alvos moleculares e vias de sinalização são múltiplos e complexos. O TNF-alfa atua promovendo a degradação proteica muscular por meio da ativação do sistema ubiquitina-proteassoma e inibindo a síntese proteica (TISDALE, 2009). Além disso, estimula a lipólise no tecido adiposo e pode induzir apoptose em adipócitos e miócitos. O TNF-alfa também afeta o apetite e a função hipotalâmica, contribuindo para a anorexia e a fadiga (SPRINGER; ANZINI, 2018). A IL-1 compartilha muitas ações catabólicas com o TNF-alfa, incluindo a promoção da degradação proteica muscular e a modulação da resposta imune (VECCHIARELLI *et al.*, 2014). A IL-6 é considerada uma das principais citocinas pró-inflamatórias na caquexia, particularmente na caquexia associada ao câncer. Ela estimula a síntese de proteínas de fase aguda no fígado, desvia substratos energéticos para o fígado e promove a degradação muscular e a lipólise. A IL-6 também pode afetar o metabolismo energético diretamente, influenciando o tecido adiposo e induzindo a termogênese (ZHANG *et al.*, 2016). As vias de sinalização envolvidas incluem a

via NF-kB (fator nuclear kappa B), que regula a expressão de genes pró-inflamatórios e catabólicos, e a via JAK-STAT (Janus quinase-STAT), especialmente relevante para a sinalização da IL-6 (BARBER; FEARON, 2001). A ativação persistente dessas vias leva ao estado catabólico característico da caquexia, criando um ambiente de resistência anabólica onde mesmo a oferta adequada de nutrientes não é suficiente para reverter a perda de massa (ARGILÉS *et al*., 2020).

A inflamação sistêmica na caquexia induz profundas alterações no metabolismo de macronutrientes. No metabolismo de proteínas, há um aumento acentuado da degradação proteica muscular, mediada principalmente pela via ubiquitina-proteassoma, que é ativada por citocinas inflamatórias e cortisol (VECCHIARELLI *et al*., 2014). Paralelamente, ocorre uma diminuição na síntese proteica muscular devido à resistência anabólica, dificultando a recuperação da massa muscular mesmo com a ingestão adequada de nutrientes. Quanto ao metabolismo de lipídios, a caquexia é caracterizada por uma lipólise acelerada no tecido adiposo, levando à liberação excessiva de ácidos graxos livres na circulação. Essa lipólise é estimulada por citocinas inflamatórias, como o TNF-alfa, e catecolaminas (TISDALE, 2009). Em contrapartida, a lipogênese (formação de gordura) é diminuída, resultando em uma perda progressiva e irrecuperável de massa gorda. No que tange ao metabolismo de carboidratos, observa-se resistência à insulina, que impede a captação de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina (músculo e tecido adiposo), resultando em hiperglicemia e um aumento da gliconeogênese hepática a partir de substratos como aminoácidos, contribuindo ainda mais para o catabolismo proteico (AGARWAL, 2002). Essa disfunção metabólica global resulta em um balanço energético e proteico negativo crônico.

A disfunção mitocondrial é um componente emergente e crucial na fisiopatologia da caquexia. As mitocôndrias, as "usinas de energia" das células, tornam-se menos eficientes, comprometendo a produção de ATP e resultando em baixa eficiência energética (PICARDI *et al*., 2017). Além disso, a disfunção mitocondrial leva a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), ou radicais livres, que causam estresse oxidativo e dano celular. Esse estresse oxidativo pode exacerbar a inflamação e o catabolismo. A diminuição da biogênese mitocondrial e as alterações na morfologia mitocondrial, com fragmentação e inchaço, também são observadas em modelos de caquexia (WANG *et al*., 2018). Essa disfunção contribui para a fadiga e a intolerância ao exercício, características clínicas da síndrome.

A caquexia é acompanhada por uma profunda desregulação do sistema neuroendócrino, que afeta o apetite, o metabolismo e o gasto energético. O eixo GH/IGF-1, por exemplo,

apresenta resistência ao hormônio do crescimento (GH) e diminuição dos níveis de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina 1), o que contribui para o anabolismo prejudicado e a perda muscular (SPRINGER; ANZINI, 2018). Há também uma redução dos níveis de hormônios sexuais, como testosterona e estradiol, que possuem efeitos anabólicos no músculo, contribuindo para a atrofia muscular e a disfunção sexual (DALAL; SHARMA; SHARMA, 2011). O aumento dos níveis de cortisol, um hormônio catabólico liberado em resposta ao estresse crônico da doença, promove a degradação proteica e a lipólise (FEARSON *et al*., 2011). Quanto à grelina e leptina, a grelina, um hormônio orexigênico (estimulador de apetite), pode estar alterada, enquanto a leptina, um hormônio que regula o gasto energético e a saciedade, pode ter seus níveis diminuídos devido à perda de massa gorda ou sua sinalização comprometida, contribuindo para a anorexia e o desequilíbrio energético (MACALLAN, 1999; TISDALE, 2009). Além disso, a inflamação sistêmica pode levar a alterações na função de neurotransmissores no hipotálamo, a região do cérebro que regula o apetite e o gasto energético. Desequilíbrios entre neuropeptídeos orexigênicos, como o neuropeptídeo Y e o peptídeo relacionado a agouti, e anorexigênicos, como o pró-opiomelanocortina e o transcrito regulado por cocaína e anfetamina, contribuem para a anorexia e a perda de peso (LAVIANO *et al*., 2009). Essa complexa desregulação neuroendócrina amplifica o estado catabólico e a perda de massa.

5. O Papel Essencial do Tecido Adiposo na Caquexia

O tecido adiposo, tradicionalmente visto apenas como um reservatório de energia, desempenha um papel surpreendentemente dinâmico e crucial na fisiopatologia da caquexia. Sua disfunção é um marcador prognóstico importante e contribui ativamente para a progressão da síndrome (ARGILÉS *et al*., 2011). O Tecido Adiposo Branco (TAB) é o principal local de armazenamento de energia na forma de triglicerídeos e também atua como um órgão endócrino, secretando uma variedade de adipocinas que regulam o metabolismo e a inflamação (TILG; MOSCHEN, 2006).

Na caquexia, o TAB sofre uma extensa lipólise, resultando na liberação maciça de ácidos graxos livres. Esse processo é impulsionado por citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-6), catecolaminas e, em alguns tipos de câncer, por fatores humorais secretados pelo tumor, como o fator mobilizador de lipídios (FML), que ativa a lipase sensível a hormônios (TISDALE, 2009). A lipólise descontrolada leva ao "wasting" (desperdício) da massa gorda, que é uma característica definidora da caquexia (FEARSON *et al*., 2011). A perda de gordura

não é apenas uma consequência passiva, mas contribui ativamente para a disfunção metabólica e a inflamação sistêmica. Além da lipólise, o TAB na caquexia exibe sinais de inflamação. Adipócitos e células imunes infiltradas, como macrófagos e linfócitos, liberam citocinas inflamatórias, como TNF-alfa, IL-1beta e IL-6, criando um ciclo vicioso que perpetua a inflamação sistêmica (ARGILÉS *et al*., 2011). Essa inflamação local no TAB contribui para a resistência à insulina, afetando ainda mais o metabolismo da glicose e exacerbando o catabolismo muscular (DASSOPOULOS *et al*., 2016). A disfunção do TAB também impacta a liberação de adipocinas. Os níveis de leptina, que normalmente sinaliza a saciedade e o estado energético, podem estar diminuídos devido à perda de massa gorda, exacerbando a anorexia e a disfunção hipotalâmica (MACALLAN, 1999). A adiponectina, que possui propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras à insulina, pode ter seus níveis alterados, geralmente diminuídos em estados inflamatórios crônicos, contribuindo para o ambiente pró-inflamatório e a resistência à insulina (DASSOPOULOS *et al*., 2016).

O Tecido Adiposo Marrom (TAM) é especializado na termogênese sem tremores, um processo de produção de calor que ocorre por meio da proteína desacopladora 1 (UCP1) nas mitocôndrias (CANNON; NEDERGAARD, 2004). A UCP1 dissipa o gradiente de prótons na membrana interna mitocondrial, gerando calor em vez de ATP. O TAM é abundante em recém-nascidos e em pequenos mamíferos, e sua atividade é ativada pelo sistema nervoso simpático em resposta ao frio (CANNON; NEDERGAARD, 2004). Surpreendentemente, na caquexia, observa-se uma ativação do TAM e um processo conhecido como "browning" (escurecimento) do TAB (FEARSON; STRASSER; ANKER, 2019). O "browning" é a transdiferenciação de adipócitos brancos em adipócitos com características de TAM, ou seja, com múltiplos vacúolos lipídicos e um aumento na expressão de UCP1 e outras proteínas termogênicas (BARTELT; HEINZMANN; ZIMMERMANN, 2014).

Diversos fatores podem induzir a ativação do TAM e o "browning" na caquexia. Citocinas inflamatórias, como TNF-alfa e IL-6, podem estimular o "browning" do TAB e a atividade do TAM, contribuindo para o aumento do gasto energético (ARGILÉS *et al*., 2011). Em pacientes com câncer, alguns mediadores tumorais, como a proteína paratireóidea relacionada ao peptídeo (PTHrP) e os ácidos graxos livres liberados pela lipólise, podem induzir diretamente o "browning" e a termogênese (ZHOU *et al*., 2010; KIR *et al*., 2014). A ativação crônica do sistema nervoso simpático, que é uma característica de muitas doenças crônicas subjacentes à caquexia, como ICC e DPOC, estimula a atividade do TAM e o "browning" por meio da liberação de catecolaminas (SPRINGER; ANZINI, 2018; COHEN *et al*., 2014). O impacto desse processo é significativo: a ativação do TAM e o "browning" do TAB contribuem

para o aumento desproporcional do gasto energético em repouso, que é uma característica da caquexia. Esse gasto energético elevado, somado à ingestão alimentar reduzida e ao catabolismo proteico e lipídico, acelera a depleção energética e a perda de massa corporal (VECCHIARELLI *et al*., 2014). O corpo, em essência, está "queimando" suas próprias reservas a uma taxa acelerada, contribuindo para a gravidade da síndrome. A compreensão desses mecanismos complexos do tecido adiposo é vital para o desenvolvimento de terapias que visem preservar a massa gorda e modular o gasto energético.

6. Diagnóstico e Avaliação Clínica Detalhada

O diagnóstico e a avaliação da caquexia são multifacetados e exigem uma abordagem sistemática que vá além da simples medição do peso corporal. A identificação precoce é crucial para a implementação de intervenções que possam atenuar sua progressão. Os critérios diagnósticos consensuais têm evoluído para melhor capturar a complexidade da caquexia. O consenso de 2011 da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) e da Sociedade Internacional de Oncologia Nutricional e Caquexia (MASCC) define a caquexia pela perda de peso superior a 5% em 12 meses ou menos, ou Índice de Massa Corporal (IMC) inferior a 20 kg/m² na presença de qualquer perda de peso superior a 2%, ou sarcopenia (confirmada por DEXA) na presença de qualquer perda de peso superior a 2% (FEARSON *et al*., 2011). Adicionalmente, são necessários pelo menos três dos cinco critérios: diminuição da força muscular, fadiga, anorexia, baixo índice de massa gorda e marcadores bioquímicos de inflamação (PCR superior a 5 mg/L). O Consenso GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) de 2018, embora mais focado na desnutrição em geral, também oferece critérios que podem ser aplicados para identificar a caquexia, baseando-se em critérios fenotípicos (perda de peso não intencional, baixo IMC, redução da massa muscular) e etiológicos (ingestão alimentar reduzida/assimilação prejudicada, inflamação/carga de doença crônica) (CAUFIEL *et al*., 2019). Esses critérios ajudam a padronizar o diagnóstico e a permitir comparações entre estudos. Uma síntese comparativa dos critérios diagnósticos pode ser observada na Tabela 2.

Quadro 2: Critérios Diagnósticos Chave para Caquexia e Desnutrição

Critério / Definição	Caquexia (Consenso de Fearon *et al*., 2011)	Desnutrição (Critérios GLIM, 2018)	Observações
Perda de Peso	>5% em 12 meses ou menos, ou >2% se IMC <20 kg/m² ou sarcopenia	Perda de peso não intencional (>5% em 6 meses, ou >10% em >6 meses)	Foca na perda de peso clinicamente significativa, distinguindo-a.
IMC Baixo	<20 kg/m² (se perda de peso >2%)	<18,5 kg/m² (adultos < 70 anos); <20 kg/m² (adultos ≥ 70 anos)	Indicador de depleção de massa corporal global.

Massa Muscular Reduzida	Sarcopenia (confirmada por DEXA) se perda de peso >2%	Redução da massa muscular (DEXA, BIA ou avaliação clínica)	Essencial para diferenciar a perda de músculo da perda de gordura.
Inflamação	PCR >5 mg/L, ou inflamação sistêmica	Inflamação ou carga de doença crônica (componente etiológico)	Componente fisiopatológico distintivo da caquexia.
Fadiga	Presente (um dos 3 de 5 critérios adicionais)	Não é um critério primário GLIM, mas pode estar presente	Sintoma comum que impacta a capacidade funcional e a qualidade de vida.
Anorexia	Presente (um dos 3 de 5 critérios adicionais)	Ingestão alimentar reduzida/assimilação prejudicada (componente etiológico)	Contribui diretamente para o balanço energético negativo.
Força Muscular	Diminuição da força (um dos 3 de 5 critérios adicionais)	Força muscular reduzida (ex: handgrip strength)	Indicador funcional chave da sarcopenia e do declínio físico.

Quadro 2: Critérios Diagnósticos Chave para Caquexia e Desnutrição

A avaliação clínica detalhada envolve uma combinação de ferramentas. Primeiramente, a avaliação nutricional por meio de questionários de rastreamento de risco nutricional, como o NRS-2002 ou MUST, e avaliações completas, como a Avaliação Subjetiva Global (ASG), é importante para identificar pacientes em risco e determinar o estado nutricional (DETSKEY *et al*., 1984). Essas ferramentas são fáceis de aplicar e podem ser usadas na rotina clínica para triagem inicial. Em segundo lugar, métodos objetivos para avaliar a perda de massa muscular e gordura são essenciais na composição corporal. A DEXA (Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia) é considerada o padrão-ouro para quantificar a massa muscular esquelética e a massa gorda, fornecendo medições precisas e reprodutíveis (HEYMSFIELD *et al*., 2005). A bioimpedância elétrica (BIA) é uma alternativa mais acessível, embora menos precisa, para estimar a composição corporal, sendo útil para monitoramento em ambientes clínicos (PICARDI *et al*., 2017). Terceiro, a força muscular, medida pela força de preensão manual (handgrip strength) por dinamometria, é um indicador simples e robusto da força muscular geral e possui valor prognóstico na caquexia (ARGILÉS *et al*., 2020). Sua correlação com a mortalidade e a qualidade de vida a torna uma medida valiosa. Quarto, testes de função física, como a velocidade de marcha (walk speed test) ou o Short Physical Performance Battery (SPPB), avaliam a função física e a capacidade de realizar atividades da vida diária, que são impactadas precocemente na caquexia (VECCHIARELLI *et al*., 2014).
Esses testes fornecem uma avaliação funcional mais abrangente do que a força muscular isolada. Por fim, osbiomarcadores emergentes são objetos de investigação.

Além dos marcadores inflamatórios tradicionais, como a Proteína C Reativa (PCR) e a albumina sérica, novos biomarcadores estão sendo pesquisados para um diagnóstico mais preciso e

precoce. Isso inclui marcadores de degradação muscular, como a creatinina sérica ou fragmentos de proteínas musculares (por exemplo, NT-proBNP em ICC), hormônios (grelina, leptina, hormônios sexuais) e marcadores de inflamação mais específicos (como IL-6 e TNF-alfa, ou seus receptores solúveis) (SPRINGER; ANZINI, 2018; DALAL; SHARMA; SHARMA, 2011). Embora ainda não sejam
rotineiramente utilizados na prática clínica, eles prometem maior especificidade e podem, no futuro, auxiliar na estratificação de pacientes para terapias direcionadas. A integração dessas ferramentas permite um diagnóstico abrangente da caquexia, distinguindo-a de outras condições e orientando o planejamento terapêutico individualizado.

7. Impacto Clínico Abrangente e Qualidade de Vida

O impacto da caquexia transcende a mera perda de peso, afetando de forma multifacetada a saúde, o bem-estar e o prognóstico dos pacientes. É uma síndrome que compromete a integridade física, a resposta aos tratamentos e, crucialmente, a qualidade de vida. Um dos efeitos mais devastadores da caquexia é a perda progressiva da função física. A atrofia muscular e a fraqueza resultantes limitam a capacidade dos pacientes de realizar atividades da vida diária, como caminhar, vestir-se e comer, levando à dependência e à perda de autonomia (FEARSON *et al.*, 2011). A fadiga persistente, que não é aliviada pelo repouso, é uma queixa comum e contribui significativamente para o declínio funcional, afetando a mobilidade e a capacidade de autocuidado (ANZINI *et al.*, 2019).

A caquexia tem um impacto direto na resposta aos tratamentos da doença de base. Em pacientes com câncer, por exemplo, a caquexia está associada a uma menor tolerância à quimioterapia e radioterapia, levando a doses reduzidas, interrupções no tratamento e maior incidência de toxicidade a terapias (SPRINGER; ANZINI, 2018). Isso compromete a eficácia do tratamento antineoplásico, resultando em piores desfechos oncológicos, como menor taxa de resposta e progressão mais rápida da doença (DEL FABBRO, 2014). Similarmente, em outras doenças crônicas, a fraqueza e o estado catabólico da caquexia podem limitar a eficácia de terapias específicas e aumentar o risco de complicações pós-operatórias (MUSCARITOLI *et al.*, 2010). O risco de infecções é substancialmente aumentado em pacientes caquéticos devido à imunodepressão associada à desnutrição e à inflamação crônica (BARBER; FEARON, 2001). A perda de massa muscular, incluindo músculos respiratórios, também pode predispor a complicações pulmonares, como pneumonia, e a uma recuperação mais lenta de doenças agudas (SCHOLS *et al.*, 2005). Consequentemente, o tempo de hospitalização é maior para pacientes com caquexia, resultando em um aumento dos custos de saúde e um fardo para os sistemas de saúde (DEL FABBRO, 2014). Estudos demonstram que pacientes caquéticos permanecem mais tempo internados e têm maior necessidade de reinternações (BURKUS *et al.*, 2016).

Mais do que qualquer outro aspecto, a caquexia tem um impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes. A perda de peso, a fraqueza, a fadiga e a atrofia visível levam à diminuição da participação em atividades sociais e recreativas, afetando a autoestima e a imagem corporal (ANZINI *et al*., 2019). A qualidade de vida física é gravemente comprometida, com pacientes relatando dor, desconforto, náuseas e limitações funcionais que os impedem de viver plenamente (SPRINGER; ANKER; FEARON, 2018). A qualidade de vida emocional também é afetada, com altas taxas de depressão, ansiedade e isolamento social devido à percepção de perda de controle sobre o próprio corpo, à progressão da doença e ao medo da morte (LAVIANO *et al*., 2009). A qualidade de vida social diminui à medida que os pacientes se tornam mais dependentes e isolados, perdendo o contato com amigos e familiares devido às limitações físicas e emocionais. Por fim, a caquexia é um preditor independente de prognóstico geral em praticamente todas as doenças crônicas com as quais está associada. Pacientes caquéticos apresentam uma sobrevida significativamente menor em comparação com pacientes não caquéticos, mesmo quando ajustados para o estágio da doença subjacente (ARGILÉS *et al*., 2020). Essa redução na sobrevida é um dos aspectos mais dramáticos da caquexia, sublinhando sua gravidade e a urgência de abordagens eficazes para o manejo. O reconhecimento desse impacto multifacetado e grave ressalta a urgência de abordagens eficazes para o manejo da caquexia.

8. Abordagens Terapêuticas Atuais e Futuras

O manejo da caquexia é desafiador e exige uma abordagem multidisciplinar e multimodal, que combine intervenções nutricionais, farmacológicas e de exercício físico. O objetivo principal é atenuar a perda de massa muscular, melhorar a função física e, consequentemente, a qualidade de vida. As estratégias de manejo e seus mecanismos de ação são detalhados na Tabela 3.

Quadro 3: Estratégias Terapêuticas para Caquexia: Mecanismos e Abordagens

Abordagem Terapêutica	Exemplos de Intervenções	Mecanismo(s) de Ação Principal	Desafios/Considerações
Intervenções Nutricionais	Suplementação oral (hipercalórica/hiperproteica), nutrição enteral, nutrição parenteral, ômega-3.	Aumento da oferta calórica e proteica; modulação da inflamação (ômega-3).	Dificuldade em reverter o catabolismo sozinho; adesão; tolerância gastrointestinal.
Farmacoterapia - Orexigênicos	Acetato de megestrol, dronabinol, anamorelin.	Estímulo direto do apetite (grelina); efeitos progestacionais (megestrol); modulação de receptores canabinoides (dronabinol).	Ganho de gordura, não músculo (megestrol/dronabinol); anamorelin mais promissor para músculo.

Farmacoterapia - Anti-inflamatórios	Corticosteroides, inibidores de IL-6/TNF-α.	Redução da resposta inflamatória sistêmica.	Efeitos colaterais (corticosteroides); imunossupressão; eficácia variável.
Farmacoterapia - Anabólicos/Moduladores Musculares	Oxandrolona (esteroide), inibidores de miostatina (bimagrumab, landogrozumabe).	Estímulo direto da síntese proteica muscular; bloqueio de inibidores do crescimento muscular.	Efeitos colaterais; necessidade de mais estudos de fase 3 para caquexia; custo.
Exercício Físico	Resistido, aeróbico (individualizado e supervisionado).	Estímulo da síntese proteica muscular (via mTOR); melhora da força, função física, sensibilidade à insulina.	Adesão; tolerância do paciente; necessidade de supervisão profissional.
Abordagem Multidisciplinar	Equipe de nutrição, fisioterapia, oncologia, cardiologia, cuidados paliativos.	Otimização do tratamento global; manejo integrado de sintomas; suporte psicossocial.	Coordenação entre equipes; acesso a serviços especializados.

Quadro 3: Estratégias Terapêuticas para Caquexia: Mecanismos e Abordagens

As intervenções nutricionais são a base do tratamento, embora, por si só, raramente revertam completamente a caquexia devido à sua natureza multifatorial e inflamatória (FEARSON *et al.*, 2011). A suplementação oral com bebidas hipercalóricas e hiperproteicas pode ajudar a aumentar a ingestão energética e proteica, minimizando a perda de peso, e a individualização é crucial, considerando as preferências do paciente e a tolerância gastrointestinal (SPRINGER *et al*., 2018). Quando a ingestão oral é inadequada ou impossível, a nutrição enteral, por sonda nasoentérica ou gastrostomia, pode ser indicada, permitindo a administração contínua de nutrientes e garantindo um suporte calórico e proteico adequado (MUSCARITOLI *et al*., 2010). A nutrição parenteral é reservada para casos de insuficiência intestinal ou má absorção severa, envolvendo a administração de nutrientes diretamente na corrente sanguínea. Embora eficaz em fornecer energia, não aborda a inflamação sistêmica e pode ter complicações associadas, como infecções e alterações metabólicas (VECCHIARELLI *et al*., 2014). A terapia nutricional deve ser adaptada às necessidades energéticas e proteicas de cada paciente, considerando a doença de base, o estágio da caquexia e a tolerância. O aumento gradual da ingestão e o monitoramento rigoroso são fundamentais. O uso de nutrientes imunomoduladores, como ômega-3 (ácidos graxos eicosapentaenoico – EPA), tem sido investigado devido às suas propriedades anti-inflamatórias, com resultados promissores em alguns estudos, mostrando a capacidade de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e melhorar o apetite (DEL FABBRO, 2014; SPRINGER *et al.*, 2018).

A farmacoterapia para a caquexia visa modular os mecanismos subjacentes, como a inflamação e o catabolismo. Vários agentes estão em uso ou em pesquisa. Agentes orexigênicos, como o acetato de megestrol e a dronabinol, podem aumentar a ingestão alimentar e, em alguns casos, levar a ganho de peso. Contudo, o ganho de peso é frequentemente predominantemente de massa gorda, com pouco ou nenhum impacto na massa muscular, e os benefícios na função

física são limitados (RUDAX *et al*., 2011). O mecanismo de ação do megestrol não é completamente compreendido, mas envolve o sistema de progesterona, enquanto a dronabinol, um canabinoide sintético, atua nos receptores canabinoides CB1 no cérebro, estimulando o apetite (TISDALE, 2009). Como a inflamação sistêmica é central na caquexia, agentes anti-inflamatórios têm sido investigados. Corticosteroides podem melhorar o apetite e a sensação de bem-estar a curto prazo, mas seus efeitos catabólicos a longo prazo e os múltiplos efeitos colaterais limitam seu uso (FEARSON *et al*., 2011). Agentes direcionados a citocinas específicas, como inibidores de IL-6 (por exemplo, tocilizumab) ou TNF-alfa (por exemplo, infliximab), estão em pesquisa, com resultados variados e a necessidade de mais estudos para confirmar eficácia e segurança (ARGILÉS *et al*., 2020). Embora promissores, a modulação direta da inflamação pode ter efeitos colaterais importantes, como imunossupressão.

Entre os moduladores metabólicos, anabolizantes esteroides, a exemplo da oxandrolona, podem aumentar a síntese proteica muscular e a massa muscular, mas seu uso é limitado por efeitos colaterais androgênicos, cardiovasculares e hepáticos, atuando pela ligação a receptores de androgênio no músculo (DALAL; SHARMA; SHARMA, 2011). Inibidores da miostatina, uma proteína que inibe o crescimento muscular, como o bimagrumab e o landogrozumabe, demonstraram aumentar a massa muscular em ensaios clínicos, representando uma via terapêutica promissora para combater a sarcopenia na caquexia (ZHANG *et al*., 2016; SMITH *et al*., 2019). No entanto, mais estudos são necessários para avaliar seus efeitos na função físicae na sobrevida. Agonistas de receptores de grelina, como o anamorelin, que estimulam o apetite e a secreção de GH, demonstraram aumentar o peso corporal e a massa muscular em pacientes com câncer, representando uma promissora via terapêutica para a caquexia oncológica, mas seus benefícios em outras etiologias ainda precisam ser mais explorados (SPRINGER; ANZINI, 2018; TEMPERO *et al*., 2016). Outras abordagens incluem a suplementação de creatina, que pode auxiliar na força muscular (BRANCH, 2003), e o uso de beta-hidroxi-beta- metilbutirato (HMB), um metabólito da leucina que pode atenuar o catabolismo proteico (WILSON *et al*., 2013).

O exercício físico, particularmente o exercício resistido, é uma intervenção essencial para atenuar a sarcopenia e a perda de gordura na caquexia (SCHOLS *et al*., 2005). O exercício resistido ajuda a estimular a síntese proteica muscular, aumentar a força e preservar a massa muscular. Os mecanismos incluem a ativação da via mTOR (mammalian target of rapamycin), que regula o crescimento muscular, e a melhora da sensibilidade à insulina (TISDALE, 2009; FEARSON *et al*., 2011). A combinação de exercício resistido com suporte nutricional adequado é mais eficaz do que qualquer uma das intervenções isoladamente (SPRINGER *et al*., 2018). O exercício aeróbico, por sua vez, contribui para melhorar a capacidade cardiorrespiratória, reduzir a fadiga e aumentar o bem-estar geral. A intensidade e o tipo de exercício devem ser

individualizados e adaptados à condição clínica do paciente, supervisionados por um profissional de saúde, como um fisioterapeuta ou educador físico, para garantir a segurança e a eficácia (DEL FABBRO, 2014). É fundamental enfatizar a importância de uma abordagem multidisciplinar e multimodal na gestão da caquexia. A combinação de terapia nutricional otimizada, agentes farmacológicos que visam mecanismos específicos e um programa de exercícios individualizado oferece a melhor chance de melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com caquexia (DEL FABBRO, 2014).

9. Desafios Atuais e Perspectivas Futuras na Pesquisa e Clínica

A caquexia continua sendo um desafio significativo na pesquisa e na prática clínica, apesar dos avanços no entendimento de sua fisiopatologia. Várias lacunas no conhecimento e barreiras na implementação de estratégias de manejo eficazes persistem. Uma das principais lacunas no conhecimento é a falta de biomarcadores mais específicos e precoces para o diagnóstico e monitoramento da caquexia. Embora a PCR seja um indicador de inflamação, ela não é exclusiva da caquexia. A identificação de painéis de biomarcadores, genômicos, proteômicos ou metabolômicos, que possam diferenciar subtipos de caquexia e prever a resposta a terapias específicas, é uma área de pesquisa promissora (SPRINGER; ANZINI, 2018). Biomarcadores que reflitam diretamente a atividade da inflamação no tecido adiposo e muscular, ou que indiquem a ativação do TAM e o "browning", poderiam revolucionar o diagnóstico e a estratificação dos pacientes, permitindo intervenções mais personalizadas (ARGILÉS *et al.*, 2020). O desenvolvimento de biópsias líquidas para monitorar marcadores de degradação muscular e adiposa também é uma área em evolução (POWER *et al.*, 2022).

O desenvolvimento de terapias combinadas é outra área crítica. Dada a natureza multifatorial da caquexia, é improvável que uma única intervenção seja suficiente para reverter completamente a síndrome. A combinação estratégica de agentes que visam diferentes mecanismos, como anti-inflamatórios, moduladores metabólicos, agentes orexigênicos e terapias anabólicas, a exemplo de inibidores da miostatina ou agonistas de grelina, em conjunto com terapia nutricional e exercício, é uma direção promissora (ARGILÉS *et al.*, 2020). No entanto, a otimização dessas combinações, a identificação das doses ideais e a avaliação de sua segurança e eficácia a longo prazo exigem ensaios clínicos rigorosos, incluindo estudos com desenhos adaptativos para testar múltiplas combinações (FEARSON; STRASSER; ANKER, 2019).

Os desafios na implementação de estratégias de manejo na prática clínica são substanciais.

A falta de reconhecimento da caquexia como uma síndrome distinta, a ausência de diretrizes claras e amplamente implementadas, e a escassez de recursos e profissionais treinados dificultam a identificação e o manejo adequado da caquexia. Muitos pacientes só são diagnosticados em estágios avançados, quando a reversão é mais difícil (DEL FABBRO, 2014). É crucial que a caquexia seja reconhecida como uma condição que requer intervenção precoce e coordenada entre diferentes especialidades, incluindo oncologia, cardiologia, pneumologia, nefrologia, nutrição, fisioterapia e cuidados paliativos (MUSCARITOLI *et al*., 2010). A criação de centros de excelência em caquexia e o desenvolvimento de programas de educação continuada para profissionais de saúde são essenciais para superar essas barreiras (ANAND *et al*., 2020).

As direções promissoras para futuras pesquisas incluem uma melhor compreensão dos mecanismos de "browning" e termogênese, investigando como esses processos são regulados em diferentes doenças crônicas e se sua modulação pode ser um alvo terapêutico para reduzir o gasto energético excessivo, por exemplo, por meio de inibidores de UCP1 (TSENG *et al*., 2010). O desenvolvimento de terapias direcionadas ao tecido adiposo também é crucial, buscando estratégias para preservar a massa gorda e restaurar a função do tecido adiposo, alémde intervir nos mecanismos de lipólise descontrolada, talvez através da inibição de lipases específicas (FEARSON; STRASSER; ANKER, 2019). A elucidação dos mecanismos de resistência anabólica, desvendando as vias moleculares que levam à resistência muscular à insulina e aos hormônios anabólicos, busca formas de superá-la, possivelmente com a combinação de moduladores de sensibilidade à insulina e agentes anabólicos (VECCHIARELLI *et al*., 2014). A modulação do microbioma intestinal é outra via emergente, já que evidências sugerem que a disbiose intestinal pode contribuir para a inflamação e a caquexia, e intervenções que modulam o microbioma, como probióticos ou transplante de microbiota fecal, podem ser exploradas como adjuvantes (PICARDI *et al*., 2017; BINDELS *et al*., 2012). Por fim, a medicina de precisão, que utiliza a caracterização molecular dos pacientes para identificar subtipos de caquexia e adaptar as terapias de forma personalizada, é uma área com grande potencial para otimizar os resultados terapêuticos (ARGILÉS *et al*., 2020). A superação desses desafios exigirá um esforço coordenado entre pesquisadores, clínicos, formuladores de políticas de saúde e a indústria farmacêutica. A educação contínua dos profissionais de saúde sobre a caquexia e a importância de seu manejo é fundamental para melhorar os desfechos para os pacientes.

Referências

AGARWAL, A. Metabolism and nutrition in cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 5, p. 1060-1064, 2002.

ANAND, I. S. *et al*. Cardiac cachexia: a state of advanced heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 11, p. 1317-1335, 2020.

ANZINI, M. *et al*. Cardiac cachexia: mechanisms, prevalence, and therapeutic approaches. **Heart Failure Reviews**, v. 24, n. 6, p. 881-897, 2019.

ARGILÉS, J. M. *et al*. Causes and Mechanisms of Cancer Cachexia. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 12, p. 752-763, 2020.

ARGILÉS, J. M. *et al*. The role of adipose tissue in cancer cachexia. **BioFactors**, v. 37, n. 4, p. 301-309, 2011.

BARBER, M. D.; FEARON, K. C. H. The effect of cytokines on skeletal muscle protein turnover: metabolic implications. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 4, n. 2, p. 109-114, 2001.

BARTELT, A.; HEINZMANN, S.; ZIMMERMANN, K. Browning of white adipose tissue: a new therapeutic concept for the treatment of obesity and type 2 diabetes? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 12, p. 23075-23091, 2014.

BAUMAN, W. A.; RUMBAUGH, B.; KULKOSKY, S. P. HIV-related wasting and cachexia: the good, the bad, and the ugly. **Seminars in Oncology**, v. 32, n. 6, p. 556-565, 2005.

BINDELS, L. B. *et al*. Gut microbiota and obesity: an insight into the effects of diet. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1-12, 2012.

BRANCH, J. D. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 13, n. 2, p. 198-226, 2003.

BURKUS, J. *et al.* Healthcare utilization and expenditures for cancer cachexia in the United States. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 5, p. 2223-2231, 2016.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. **Physiological Reviews**, v. 84, n. 1, p. 277-359, 2004.

CAUFIEL, A. *et al*. Global Consensus on Definition and Diagnosis of Malnutrition—The GLIM Criteria: a consensus report from the Global Clinical Nutrition Community. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2019.

COATS, A. J. S. *et al*. Cachexia as a clinical problem. **International Journal of Cardiology**, v. 119, n. 2, p. 147-151, 2007.

COHEN, H. J.; LUSTBADER, E.; BORDONI, R. Anorexia and cachexia in cancer: prevalence and implications for survival. **Current Opinion in Oncology**, v. 22, n. 4, p. 308-313, 2010.

COHEN, P. *et al.* Cancer-induced sympathetic activation of adipose tissue browning and lipolysis in mice. **Nature Medicine**, v. 20, n. 4, p. 388-393, 2014.

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.

DALAL, S.; SHARMA, A.; SHARMA, S. Androgen deficiency and wasting in HIV. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 12, n. 4, p. 251-260, 2011.

DASSOPOULOS, T. *et al.* Adipose tissue dysfunction and inflammation in cancer cachexia. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 2, p. 268-278, 2016.

DEL FABBRO, S. Cachexia in cancer: Mechanisms and management. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 29, n. 3, p. 292-298, 2014.

DETSKEY, A. S. *et al.* What is subjective global assessment of nutritional status? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 8, n. 1, p. 8-13, 1984.

ENGELEN, M. P. *et al*. Cachexia in chronic diseases: definition and impact. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 17, n. 3, p. 203-210, 2014.

EVANS, W. J. *et al.* Cachexia: a new definition. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 6, p. 793-799, 2008.

FEARSON, K. C. H. *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489-495, 2011.

FEARSON, K. C. H.; STRASSER, F.; ANKER, S. D. The concept of cachexia and sarcopenia in chronic disease: an update. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 1, p. 4-13, 2019.

FOUQUE, D. *et al*. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 73, n. 4, p. 391-398, 2008.

GEERLINGS, J. C.; SCHARPÉ, S.; DANIELS, T. E. Nutrition in inflammatory bowel disease. **Annals of Gastroenterology**, v. 24, n. 4, p. 249-254, 2011.

HEYMSFIELD, S. B. *et al*. Human body composition: past, present, and future. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 5, p. 948-953, 2005.

IKIZLER, T. A. Protein and energy intake in advanced chronic kidney disease: why is it important? **Seminars in Dialysis**, v. 22, n. 4, p. 343-346, 2009.

KIM, J. C. *et al*. Prognostic factors in end-stage renal disease: a prospective study in Korea. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, n. 2, p. 243-252, 2002.

KIR, S. *et al.* Tumor-derived PTHrP triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. Nature, v. 513, n. 7517, p. 317-322, 2014.

LAVIANO, A. *et al.* Anorexia and cachexia in cancer patients: a new clinical perspective. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1157, n. 1, p. 202-211, 2009.

MACALLAN, D. C. Cachexia in HIV infection. **Bailliere's Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 13, n. 1, p. 113-124, 1999.

MUSCARITOLI, M. *et al*. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) and the European Society of Geriatric Medicine (EuGMS). **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154-159, 2010.

PICARDI, P. *et al*. Mitochondria as a target of oxidative stress in skeletal muscle of cancer cachexia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 4, p. 570-580, 2017.

POWER, K. J. *et al*. Liquid biopsy for cachexia: Emerging biomarkers for diagnosis and monitoring. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 13, n. 1, p. 4-18, 2022.

ROYALL, J.; LEVY, M. H.; PERKINS, A. Nutritional support in cancer cachexia: a systematic review. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 5, p. 642-650, 2017.

RUDAX, C. C. *et al*. Megestrol acetate and dronabinol in cancer anorexia/cachexia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 16, p. 2195- 2202, 2011.

SCHOLS, A. M. W. J. *et al*. Nutritional assessment and therapy in COPD: an interdisciplinary approach. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 4, p. 753-760, 2005.

SINGAL, A. K.; KANEL, G. C.; ATTARAN, R. Nutrition in chronic liver disease. Current **Gastroenterology Reports**, v. 14, n. 3, p. 222-229, 2012.

SMITH, R. C. *et al*. Targeting myostatin in muscle wasting: a review of current approaches. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 2, p. 248-261, 2019.

SPRINGER, J.; ANKER, S. D.; FEARON, K. C. H. The importance of cachexia in chronic heart failure. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 2, p. 235-242, 2018.

SPRINGER, J.; ANZINI, M. Pathophysiology of cancer cachexia: an update. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 21, n. 3, p. 223-228, 2018.

SPRINGER, J. *et al*. The effect of omega-3 fatty acids in combination with other interventions on cancer cachexia: a systematic review. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 5, p. 838-854, 2018.

STRASSER, F. *et al*. Defining cachexia in the adult cancer patient: an international consensus. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 21, p. 1599-1600, 2013.

TEMPERO, M. A. *et al*. Anamorelin in patients with cancer cachexia: results from the ROMANA 1 and 2 randomized, double-blind, phase 3 studies. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 4, p. 519-531, 2016.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **The Lancet**, v. 367, n. 9508, p. 473-481, 2006.

TISDALE, M. J. Cancer cachexia: a wasting disease. Nutrition, v. 25, n. 11-12, p. 1121-1123, 2009.
TSENG, Y. H. *et al*. New roles for brown adipose tissue in energy metabolism. **Nature**, v. 466, n. 7306, p. 556-562, 2010.

VECCHIARELLI, L. *et al*. The pathophysiological mechanisms of cancer cachexia. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 4, p. 581-588, 2014.

WANG, S. *et al*. Mitochondrial dysfunction in cancer cachexia: from mechanisms to therapeutic implications. **Cell Death & Disease**, v. 9, n. 8, p. 770, 2018.

WILSON, J. M. *et al*. International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy- beta-methylbutyrate (HMB). **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 10, n. 1, p. 6, 2013.

WOUTERS, E. F. M. Chronic obstructive pulmonary disease. 2. The medical management of chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 55, n. 3, p. 252-258, 2000.

ZHANG, H. *et al*. Myostatin in skeletal muscle wasting: an update**. International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 1, p. 23, 2016.

ZHOU, X. *et al*. Reversal of cancer cachexia by a xanthine oxidase inhibitor. **Nature Medicine**, v. 16, n. 8, p. 911-916, 2010.

5. CAPÍTULO DE LIVRO: Revisão Narrativa

CAQUEXIA, RESISTOMA E MOBILOMA: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE AS INTERCONEXÕES FISIOPATOLÓGICAS E GENÉTICAS MICROBIANAS

Autores: Luiz Antonio Coelho Filho [1], Rafaela de Campos Oliveira [1], Bianca Vitória de Campos Oliveira [1], Pâmela Souza Corrêa [1], Leonardo Henrique de Almeida Moura [1], Paulo Sallarola Takao [1], Raquel Barbosa Cintra [1], Fabiano Bezerra Menegidio [1]

1. Universidade de Mogi das Cruzes

RESUMO: A presente revisão narrativa examina as conexões entre caquexia, resistoma e mobiloma, com foco nas interações fisiopatológicas e genético-microbianas mediadas pelo microbioma intestinal. A caquexia constitui uma síndrome metabólica multifatorial associada à perda progressiva de massa muscular esquelética, inflamação sistêmica persistente e desregulação energética, com alta prevalência em pacientes com câncer, DPOC, ICC e outras doenças crônicas. O resistoma é definido como o conjunto de genes de resistência a antibióticos (ARGs) presentes em comunidades microbianas, enquanto o mobiloma compreende elementos genéticos móveis (MGEs), como plasmídeos, integrons, transposons e fagos, que promovem a transferência horizontal de genes (THG). Evidências recentes indicam que a disbiose intestinal associada à caquexia, marcada por redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e proliferação de patobiontes, contribui para aumento da permeabilidade intestinal e translocação de lipopolissacarídeos, exacerbando a inflamação sistêmica. Este ambiente favorece a ativação e propagação de ARGs por meio de MGEs, sugerindo que a caquexia pode contribuir indiretamente para a disseminação da resistência antimicrobiana. A compreensão deste eixo caquexia, microbiota, resistoma e mobiloma evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas integradas que combinem intervenções imunomoduladoras, metabólicas e microbiológicas. Propõe-se ainda o desenvolvimento de abordagens translacionais baseadas em análises ômicas e modelagem computacional para elucidar os mecanismos causais e identificar alvos terapêuticos. A integração entre fisiopatologia clínica e ecologia microbiana é essencial para mitigar os impactos combinados da caquexia e da resistência a antibióticos na prática clínica e na saúde pública.

Palavras-chave: caquexia; resistoma; mobiloma; disbiose intestinal; transferência horizontal de genes.

1. Introdução

A caquexia é uma síndrome metabólica complexa e multifatorial, caracterizada pela perda significativa e progressiva de massa muscular esquelética, com ou sem perda de tecido adiposo, que não é totalmente revertida por suporte nutricional convencional e leva a uma incapacidade funcional progressiva (Anker *et al*., 2011; Argilés *et al*., 2020; Laviano *et al*., 2019; NCBI, 2017). Esta condição debilitante é frequentemente observada em pacientes com doenças crônicas avançadas, incluindo câncer, insuficiência cardíaca crônica (ICC), doença renal crônica (DRC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e infecções crônicas como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (Anker *et al*., 2011; Anker *et al*., 2016; NCBI, 2017; NCBI, 2023). A prevalência da caquexia varia amplamente, atingindo 40% a 70% em pacientes com câncer avançado, e é considerada a causa primária de morte em 20% a 25% dos pacientes com tumores sólidos avançados, reduzindo a sobrevida mediana em até 30% (Anker *et al*., 2011; NCBI, 2023). A caquexia impacta severamente a qualidade de vida, a tolerância ao tratamento e a sobrevida dos pacientes, representando um desafio clínico e de saúde pública substancial (Anker *et al*., 2011; Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2017; NCBI, 2023).

Paralelamente, a resistência antimicrobiana (RAM) representa uma das maiores ameaças à saúde pública global, limitando as opções terapêuticas para infecções bacterianas e contribuindo para o aumento da morbidade, mortalidade e custos de saúde associados (Al-Haddad *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Sinha *et al*., 2024; Von Wintersdorff *et al*., 2016). Neste contexto, o "resistoma" é definido como o conjunto abrangente de todos os genes de resistência a antibióticos (ARGs) encontrados em comunidades microbianas, englobando tanto bactérias patogênicas quanto não patogênicas, e incluindo aqueles localizados em elementos genéticos móveis (MGEs) e bacteriófagos (Fajardo e Martínez, 2013; Von Wintersdorff *et al*., 2016). O "mobiloma", por sua vez, refere-se ao conjunto coletivo de todos os MGEs em comunidades microbianas, que são cruciais para a transferência horizontal de genes (THG) (Nishino *et al*., 2024; Sobecky *et al*., 2009). A THG é o principal mecanismo para a disseminação de ARGs, permitindo que as bactérias adquiram e transmitam rapidamente características de resistência, impulsionando a evolução bacteriana e a emergência de patógenos multirresistentes (Liu *et al*., 2022; Partridge *et al*., 2018; Sinha *et al*., 2024; Sun *et al*., 2019; Von Wintersdorff *et al*., 2016).

Esta revisão narrativa propõe explorar as definições, mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas da caquexia, do resistoma e do mobiloma. Mais crucialmente, busca-se elucidar as interconexões emergentes entre essas três entidades, com um foco particular no papel do microbioma intestinal e da inflamação crônica como mediadores dessas complexas interações. A compreensão dessas relações é vital, pois a caquexia, ao induzir um ambiente pró-inflamatório e disbiótico no intestino, pode inadvertidamente criar condições favoráveis para a proliferação e disseminação da resistência a antibióticos. Isso sugere que o manejo da caquexia poderia ter um impacto significativo no resistoma, potencialmente reduzindo a carga geral de resistência a antibióticos em populações de pacientes vulneráveis. A complexidade dessas interações sublinha a necessidade imperativa de uma abordagem interdisciplinar na pesquisa e no tratamento, transcendendo as especializações isoladas para desenvolver intervenções eficazes que abordem tanto o metabolismo do hospedeiro quanto a dinâmica microbiana, reconhecendo a natureza sistêmica desses desafios de saúde.

2. Caquexia: Uma Síndrome Metabólica Complexa

A caquexia é um estado patológico debilitante que transcende a mera perda de peso, representando uma síndrome metabólica complexa com profundas implicações clínicas e um fardo significativo para os pacientes e sistemas de saúde.

2.1. Definição e Epidemiologia

A caquexia é uma síndrome metabólica complexa e multifatorial, caracterizada pela perda contínua de massa muscular esquelética, com ou sem perda de massa gorda, que não pode ser totalmente revertida por suporte nutricional convencional e leva a uma incapacidade funcional progressiva (Anker *et al.*, 2011; Argilés *et al.*, 2020; Laviano *et al.*, 2019; NCBI, 2017). É fundamentalmente distinta da simples inanição ou sarcopenia, pois envolve um processo inflamatório sistêmico e profundas alterações metabólicas que a diferenciam de uma restrição calórica isolada (NCBI, 2017; NCBI, 2023).

A prevalência da caquexia é alarmantemente elevada em pacientes com doenças crônicas avançadas. Em pacientes com câncer, a prevalência varia de 40% no momento do diagnóstico a 70% em estágios avançados da doença (NCBI, 2023). É considerada a causa primária de morte em 20% a 25% dos pacientes com tumores sólidos avançados e reduz a

sobrevida mediana em até 30% (NCBI, 2023). Além do câncer, a caquexia está fortemente associada a outras condições crônicas debilitantes, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), onde a prevalência varia de 5% a 15%, insuficiência cardíaca crônica (ICC) com prevalência similar, doença renal crônica (DRC), infecções crônicas como HIV/AIDS, e doenças inflamatórias crônicas, incluindo artrite reumatoide (Anker *et al*., 2011; Anker *et al*., 2016; Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2017). Em países industrializados, a prevalência geral da caquexia (devido a qualquer doença) está em crescimento, afetando atualmente cerca de 1% da população, o que corresponde a aproximadamente nove milhões de pacientes (Anker *et al*., 2011).

Os critérios diagnósticos para caquexia geralmente incluem perda de peso involuntária superior a 5% dentro dos 12 meses anteriores (ou >2% em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m² ou baixa massa muscular), acompanhada de sintomas característicos como fadiga, anorexia, diminuição da força muscular e anormalidades bioquímicas, como o aumento de marcadores inflamatórios séricos, por exemplo, interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR) (Argilés *et al*., 2020; Laviano *et al*., 2019; NCBI, 2023). A presença desses marcadores inflamatórios é um indicador crucial da natureza da caquexia, diferenciando-a de outras formas de perda de peso.

2.2. Fisiopatologia e Mecanismos Subjacentes

A fisiopatologia da caquexia é intrincada e envolve uma interação complexa de inflamação sistêmica e desregulações metabólicas profundas (Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2017; NCBI, 2023). Essa interação gera um ciclo vicioso de catabolismo e inflamação, que torna a caquexia resistente a intervenções nutricionais isoladas. A condição não é simplesmente um déficit calórico, mas uma desregulação metabólica e inflamatória profundamente enraizada, onde o corpo ativamente degrada tecidos, resistindo à simples reposição calórica (NCBI, 2017; NCBI, 2023; The Good Bug, [s.d.]). Isso implica que futuras terapias devem visar as vias inflamatórias e metabólicas subjacentes, e não apenas a ingestão nutricional, potencialmente exigindo terapias combinadas para um manejo eficaz (Anker *et al*., 2011).

Um dos pilares da caquexia é o excesso de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 beta (IL-1β), além do interferon-gama (IFN-γ) (Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2017; NCBI, 2023). Essas citocinas, produzidas tanto por células tumorais quanto por células imunes do hospedeiro, exacerbam a

caquexia ao promover a degradação de proteínas musculares e inibir a síntese proteica (Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2017; The Good Bug, [s.d.]). A inflamação crônica, como a observada na DPOC, diretamente impulsiona a quebra muscular e prejudica a síntese de novas proteínas musculares, mesmo com ingestão calórica suficiente (The Good Bug, [s.d.]). A consistência da inflamação sistêmica como um fator central sugere que ela não é meramente um sintoma, mas um impulsionador fundamental da progressão da caquexia. Portanto, estratégias terapêuticas que modulam ou suprimem eficazmente essa resposta inflamatória, poderiam ser altamente impactantes na prevenção ou retardo da caquexia, levando a melhores resultados e qualidade de vida para os pacientes (Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2023). A inflamação poderia, assim, servir como um biomarcador mensurável para identificar pacientes em risco, permitindo intervenções mais precoces e direcionadas (Argilés *et al*., 2020).

A caquexia é caracterizada por um aumento persistente na taxa metabólica basal que não é compensado por um aumento na ingestão calórica ou proteica (NCBI, 2023). Há uma mobilização alterada de reservas de gordura, que passam a ser utilizadas como fonte primária de energia em substituição à glicose, resultando em um estado metabólico alterado e um déficit energético (NCBI, 2017). Observa-se resistência à insulina, níveis elevados de cortisol e glucagon, e uma redução de mediadores anabólicos como hormônio do crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), testosterona e grelina (NCBI, 2017; NCBI, 2023). O "efeito Warburg", caracterizado pelo aumento da glicólise aeróbica e produção de lactato por células cancerígenas, também contribui para o desequilíbrio energético e a maior demanda por nutrientes, agravando a caquexia (NCBI, 2017).

A baixa ingestão de alimentos é um componente comum da caquexia, frequentemente exacerbada por fatores digestivos como disgeusia (alteração do paladar), náuseas, disfagia (dificuldade para engolir), mucosite e constipação (NCBI, 2023). Quando a anorexia é um sintoma proeminente, a condição é referida como síndrome de anorexia-caquexia (NCBI, 2017). A perda de massa muscular é um sintoma cardeal da caquexia, levando a astenia (fraqueza) e diminuição significativa da função física (Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2023; The Good Bug, [s.d.]). Os mecanismos moleculares incluem a ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, que é a principal via de degradação de proteínas musculares, e a apoptose de miócitos, resultando em uma redução substancial da síntese proteica (Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2023).

A Tabela 1 sintetiza as características e mecanismos fisiopatológicos da caquexia, oferecendo uma visão clara de sua natureza multifacetada e dos diversos fatores que contribuem

para sua progressão. A caquexia é descrita como uma condição complexa e multifatorial, e a apresentação visual desses elementos lado a lado reforça a interconexão da inflamação, das mudanças metabólicas e das manifestações físicas, solidificando a compreensão do ciclo vicioso inerente à síndrome.

Quadro 1: Características e Mecanismos Fisiopatológicos da Caquexia

Característica/Mecanismo	Descrição Detalhada	Referências Chave
Definição	Perda de massa muscular esquelética e/ou tecido adiposo que não é totalmente reversível por suporte nutricional convencional; leva à incapacidade funcional progressiva. Distinta de inanição ou sarcopenia por envolver inflamação sistêmica e alterações metabólicas profundas.	(Anker *et al*., 2011; Argilés *et al*., 2020; Laviano *et al*., 2019; NCBI, 2017; NCBI, 2023)
Causas Subjacentes	Associada a doenças crônicas avançadas como câncer, insuficiência cardíaca crônica (ICC), doença renal crônica (DRC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), HIV/AIDS e doenças autoimunes.	(Anker *et al*., 2011; Anker *et al*., 2016; NCBI, 2017; NCBI, 2023)
Fatores Fisiopatológicos		
- Inflamação Sistêmica	Excesso de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-6, IL-1β, IFN-γ) produzidas por células tumorais e imunes, promovendo degradação muscular e inibindo síntese proteica.	(Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2017; NCBI, 2023; The Good Bug, [s.d.])
- Desregulações Metabólicas	Aumento persistente da taxa metabólica basal, mobilização alterada de gordura para energia, resistência à insulina, níveis elevados de cortisol e glucagon, redução de hormônios anabólicos (GH, IGF-1, testosterona, grelina). Efeito Warburg em câncer.	(NCBI, 2017; NCBI, 2023)
- Disfunção do Trato Alimentar	Anorexia (síndrome de anorexia-caquexia), disgeusia, náuseas, disfagia, mucosite, constipação, contribuindo para baixa ingestão de alimentos.	(NCBI, 2017; NCBI, 2023)
Mecanismos de Atrofia Muscular	Ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, apoptose de miócitos, diminuição da síntese proteica, resultando em perda de massa muscular e fraqueza (astenia).	(Argilés *et al*., 2020; NCBI, 2023)
Manifestações Clínicas	Perda de massa muscular e gordura, astenia, fadiga, anorexia, disgeusia, náuseas, dor, distúrbios do sono, ansiedade.	(NCBI, 2023)
Impacto Prognóstico	Redução da qualidade de vida, pior tolerância ao tratamento, aumento da morbidade e mortalidade, maior tempo de internação hospitalar. Taxas de mortalidade elevadas em diversas doenças crônicas.	(Anker *et al*., 2011; Anker *et al*., 2016; Argilés *et al*., 2020; Laviano *et al*., 2019; NCBI, 2017; NCBI, 2023; Kim *et al*., 2023)

2.3. Impacto Clínico e Prognóstico

A caquexia está intrinsecamente correlacionada com uma maior gravidade de múltiplos sintomas, incluindo fadiga, dor, distúrbios do sono e ansiedade, independentemente da idade, estágio do tumor ou tipo de tratamento (NCBI, 2023). Pacientes caquéticos apresentam pior tolerância a tratamentos oncológicos e outras terapias, maior tempo de internação hospitalar e um aumento dramático da morbidade e mortalidade (Anker *et al*., 2011; Anker *et al*., 2016; Argilés *et al*., 2020; Laviano *et al*., 2019; NCBI, 2017; NCBI, 2023).

As taxas de mortalidade em pacientes com caquexia variam de 10% a 15% ao ano na DPOC, 20% a 30% na ICC e DRC, e podem atingir até 80% em alguns cânceres avançados, como o de pâncreas (Anker *et al*., 2011; Anker *et al*., 2016; Kim *et al*., 2023). Estima-se que 20% dos pacientes com câncer morrem diretamente de caquexia, e mais de 50% dos pacientes com câncer morrem com a caquexia presente (Anker *et al*., 2011). A condição impõe um fardo financeiro substancial aos sistemas de saúde devido aos custos hospitalares elevados e à necessidade de cuidados prolongados, com internações atribuídas à caquexia resultando em custos medianos significativamente maiores do que as internações não caquéticas (Anker *et al*., 2012).

3. O Resistoma: O Reservatório de Genes de Resistência a Antibióticos

O resistoma representa um dos maiores desafios da saúde global no século XXI, sendo um complexo reservatório de genes que conferem resistência a antimicrobianos e que está em constante evolução.

3.1. Conceituação e Componentes

O resistoma é o compêndio abrangente de todos os genes de resistência a antibióticos (ARGs) presentes em comunidades microbianas, abrangendo tanto bactérias patogênicas quanto não patogênicas (Fajardo e Martínez, 2013; Von Wintersdorff *et al*., 2016). Esta vasta coleção inclui ARGs de origem cromossômica e aqueles localizados em elementos genéticos móveis (MGEs) e bacteriófagos (Von Wintersdorff *et al*., 2016).

A existência do resistoma é onipresente em todos os nichos ambientais da Terra (Fajardo e Martínez, 2013). Sequências genéticas de permafrost antigo revelam que a resistência a antibióticos existe há milênios, muito antes da introdução de antibióticos sintetizados pelo homem (Aminov, 2011; Fajardo e Martínez, 2013). Isso demonstra que a resistência antimicrobiana é um fenômeno biológico antigo e inerente, e não exclusivamente um problema antropogênico. As atividades humanas, particularmente o uso indevido de antibióticos, atuam como poderosos aceleradores, impulsionando a rápida evolução e disseminação de mecanismos de resistência pré-existentes de reservatórios ambientais para ambientes clínicos (Aminov, 2011; Von Wintersdorff *et al*., 2016). Essa perspectiva implica que as estratégias de controle devem se estender além dos cenários clínicos, abrangendo a vigilância e o manejo ambiental, reconhecendo a dimensão ecológica da RAM.

O resistoma "intrínseco" refere-se ao conjunto de elementos que contribuem direta ou indiretamente para a resistência a antibióticos, cuja presença é independente de exposição prévia a antibióticos e não é devida à transferência horizontal de genes (THG) (Fajardo e Martínez, 2013). Isso abrange todos os elementos codificados cromossomicamente que não foram adquiridos recentemente como consequência do uso humano de antibióticos para terapia e agricultura (Fajardo e Martínez, 2013). Os principais componentes do resistoma que conferem resistência incluem enzimas inativadoras de antibióticos, como as beta-lactamases, a atividade de bombas de efluxo multidrogas que expelem o fármaco da célula, e a ausência de alvos apropriados para determinadas classes de fármacos (Fajardo e Martínez, 2013; Khan *et al*., 2023).

3.2. Mecanismos de Disseminação: Transferência Horizontal de Genes (THG)

A THG é reconhecida como o fator mais importante na disseminação da resistência antimicrobiana (RAM), superando as mutações espontâneas (Liu *et al*., 2022; Sinha *et al*., 2024; Von Wintersdorff *et al*., 2016). Este processo permite que as bactérias troquem material genético, incluindo ARGs, entre diversas espécies, o que acelera drasticamente o desenvolvimento da multirresistência e a emergência de "superbactérias" (Sinha *et al*., 2024; Sun *et al*., 2019). A rápida propagação da multirresistência entre populações bacterianas, facilitada pela THG e MGEs, destaca a natureza dinâmica e imprevisível da evolução da resistência. O fenômeno das "superbactérias" não se restringe a ambientes clínicos, mas é uma questão ecológica. Compreender os mecanismos específicos e as condições ambientais que

promovem a THG é crucial para desenvolver estratégias de controle globais eficazes (Sun *et al*., 2019; Von Wintersdorff *et al*., 2016).

Os principais mecanismos de THG incluem:

- **Conjugação:** Considerado o mecanismo de THG mais influente na disseminação de ARGs (Lamberte *et al*., 2020; Sinha *et al*., 2024; Von Wintersdorff *et al*., 2016). Envolve a transferência direta de DNA, frequentemente na forma de plasmídeos, de uma célula bacteriana doadora para uma receptora através de contato célula-a-célula, mediado por estruturas como os pili sexuais (Khan *et al*., 2023; Nishino *et al*., 2024; Proux *et al*., 2022; Sun *et al*., 2019).
- **Transdução:** Ocorre através de bacteriófagos (vírus que infectam bactérias), que acidentalmente empacotam e transferem DNA bacteriano de uma célula para outra (Adriaenssens *et al*., 2023; Liu *et al*., 2022; Nishino *et al*., 2024; Proux *et al*., 2022; Sinha *et al*., 2024). Os fago-plasmídeos (P-Ps), elementos genéticos que exibem características tanto de fagos quanto de plasmídeos, são particularmente eficientes na disseminação de material genético, incluindo ARGs e genes de virulência, através de infecção e conversão lisogênica (Adriaenssens *et al*., 2023; Proux *et al*., 2022).
- **Transformação:** Este processo envolve a captação, integração e expressão funcional de fragmentos de DNA extracelular "nu" por uma bactéria receptora (Khan *et al*., 2023; Liu *et al*., 2022; Nishino *et al*., 2024; Sinha *et al*., 2024; Von Wintersdorff *et al*., 2016). Certas bactérias podem se tornar "competentes" para a captação desse DNA, por vezes induzidas por condições ambientais ou mesmo pela presença de antibióticos (Von Wintersdorff *et al*., 2016).

Os elementos genéticos móveis (MGEs) são os veículos primários para a THG. Plasmídeos, transposons (incluindo sequências de inserção - IS), integrons e bacteriófagos são os principais MGEs que facilitam a mobilidade do resistoma (Adriaenssens *et al*., 2023; Liu *et al*., 2022; Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Proux *et al*., 2022; Shapiro *et al*., 2024; Sobecky *et al*., 2009; Sun *et al*., 2019; Wang *et al*., 2023). Eles possuem a notável capacidade de se moverem dentro ou entre moléculas de DNA e entre células bacterianas, promovendo o intercâmbio genético (Partridge *et al*., 2018).

3.3. Relevância Clínica e Epidemiológica

A RAM é uma ameaça global de saúde pública que limita as opções de tratamento para infecções bacterianas, resultando em aumento da morbidade, mortalidade e custos de saúde (Al-Haddad *et al*., 2024; Sinha *et al*., 2024; Von Wintersdorff *et al*., 2016). O uso generalizado e, muitas vezes, indevido de antibióticos na medicina, agricultura e aquicultura exerce uma forte pressão seletiva, acelerando dramaticamente a taxa de resistência e o número de cepas resistentes (Al-Haddad *et al*., 2024; Fredriksen *et al*., 2022; Von Wintersdorff *et al*., 2016).

Ambientes não clínicos, como instalações de tratamento de água e microbiomas humanos (por exemplo, a cavidade oral), contêm bactérias resistentes a antibióticos (Fajardo e Martínez, 2013). O resistoma existe em todos os nichos ambientais da Terra, e a capacidade dos ARGs de reter sua funcionalidade mesmo quando removidos do contexto de seu hospedeiro original enfatiza sua compatibilidade com uma ampla gama de hospedeiros, incluindo patógenos (Fajardo e Martínez, 2013). A conexão entre os resistomas do trato gastrointestinal humano, do solo e de patógenos clínicos é evidente, sugerindo uma rede interconectada de resistência onde os ARGs podem ser trocados (Fajardo e Martínez, 2013). Resíduos de antibióticos e bactérias resistentes se espalham para ambientes adjacentes através de fluxos de resíduos, com estações de tratamento de águas residuais sendo identificadas como "hotspots" para a disseminação da RAM (Al-Haddad *et al*., 2024; Von Wintersdorff *et al*., 2016).

A co-localização de múltiplos ARGs no mesmo plasmídeo permite a fácil disseminação da multirresistência, representando uma ameaça significativa e complexa para o tratamento de infecções (Partridge *et al*., 2018; Pettersen *et al*., 2024; Proux *et al*., 2022; Shi *et al*., 2020; Sinha *et al*., 2024). Essa capacidade de os ARGs se moverem e se adaptarem a uma ampla gama de hospedeiros, independentemente de sua origem, transforma o resistoma em um "banco de dados" genético em constante evolução, com implicações clínicas globais. A compreensão de que a resistência é uma característica ecológica e não apenas clínica é crucial para o desenvolvimento de estratégias de mitigação mais eficazes.

4. O Mobiloma: Os Agentes da Evolução Microbiana

O mobiloma é o motor da adaptabilidade e inovação genética bacteriana, desempenhando um papel central na disseminação de traços adaptativos, incluindo a resistência a antibióticos.

4.1. Definição e Constituintes

O mobiloma é o conjunto de todos os elementos genéticos móveis (MGEs) dentro de uma comunidade microbiana (Nishino *et al*., 2024; Sobecky *et al*., 2009). MGEs são moléculas de DNA que possuem a notável capacidade de se mover entre replicons (mobilidade intracelular, por exemplo, do cromossomo para um plasmídeo ou entre plasmídeos) ou entre células bacterianas (mobilidade intercelular) (Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018).

Esses elementos carregam uma variedade crucial de genes, incluindo aqueles que conferem resistência antimicrobiana e a metais pesados, fatores de virulência, e genes envolvidos em funções catabólicas, permitindo que as bactérias se adaptem a diversos ambientes e pressões seletivas (Nishino *et al*., 2024). O mobiloma atua como um "acelerador" evolutivo, permitindo que as bactérias respondam rapidamente a pressões seletivas, como a presença de antibióticos. Essa capacidade de adaptação rápida é um desafio significativo para o desenvolvimento de antimicrobianos e exige estratégias que visem os próprios MGEs, e não apenas ARGs específicos ou cepas bacterianas. Isso implica que a compreensão do "comportamento" dos MGEs é tão crucial quanto a compreensão das próprias bactérias (Aminov, 2011; Nishino *et al*., 2024; Shapiro *et al*., 2024; Sobecky *et al*., 2009; Wang *et al*., 2023).

4.2. Tipos de Elementos Genéticos Móveis

A diversidade dos MGEs é fundamental para a sua eficácia na THG:

- **Plasmídeos:** São moléculas de DNA extracromossômicas circulares ou lineares que podem replicar-se independentemente do cromossomo do hospedeiro (Adriaenssens *et al*., 2023; Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Proux *et al*., 2022; Shapiro *et al*., 2024; Sobecky *et al*., 2009; Sinha *et al*., 2024; Sun *et al*., 2019; Shi *et al*., 2020). Variam significativamente em tamanho e frequentemente carregam genes "acessórios" que proporcionam uma vantagem ao hospedeiro, como a resistência a antibióticos (Adriaenssens *et al*., 2023; Proux *et al*., 2022; Sinha *et al*., 2024). A conjugação é o principal mecanismo de transferência de plasmídeos (Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Proux *et al*., 2022; Sun *et al*., 2019).
- **Transposons (Tn) e Sequências de Inserção (IS):** São segmentos de DNA discretos que podem se mover (transpor) a si mesmos e genes de resistência

associados para novas localizações na mesma ou em diferentes moléculas de DNA dentro de uma única célula (Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Shaban *et al*., 2023; Shapiro *et al*., 2024; Sobecky *et al*., 2009; Sun *et al*., 2019). As IS são MGEs geralmente pequenos que tipicamente carregam apenas um ou dois genes de transposase (Partridge *et al*., 2018). Transposons compostos são regiões delimitadas por duas cópias da mesma IS que podem se mover como uma única unidade, frequentemente carregando genes "passageiros" como ARGs (Partridge *et al*., 2018).

- **Integrons:** São elementos genéticos caracterizados por um gene intI (que codifica uma recombinase sítio-específica), um sítio de recombinação attI e um promotor (Pc) (Adriaenssens *et al*., 2023; Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Proux *et al*., 2022; Sobecky *et al*., 2009). Integrons podem adquirir e embaralhar novos cassetes de genes, muitos dos quais são ARGs, facilitando a emergência de multirresistência (Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Proux *et al*., 2022).
- **Bacteriófagos:** São vírus que infectam bactérias e podem transferir DNA bacteriano de uma célula para outra através de um processo chamado transdução (Adriaenssens *et al*., 2023; Liu *et al*., 2022; Nishino *et al*., 2024; Sinha *et al*., 2024; Sobecky *et al*., 2009; Wu *et al*., 2024).
- **Fago-plasmídeos (P-Ps):** Elementos únicos que combinam características de fagos e plasmídeos, permitindo-lhes existir extracromossomicamente como plasmídeos e também infectar e lisar bactérias como fagos (Adriaenssens *et al*., 2023; Proux *et al*., 2022). Essa dupla funcionalidade permite a rápida disseminação de material genético, incluindo ARGs e genes de virulência, por meio de infecção e conversão lisogênica (Adriaenssens *et al*., 2023; Proux *et al*., 2022).
- **Elementos Integrativos e Conjugativos (ICEs):** Um grupo diverso de MGEs autotransmissíveis por conjugação que se integram ao cromossomo do hospedeiro, combinando funções de integração/excisão de fagos com componentes de conjugação/manutenção de plasmídeos (Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Li *et al*., 2019; Shaban *et al*., 2023).

A Tabela 2 apresenta uma visão geral dos principais elementos genéticos móveis e seu papel na transferência horizontal de genes. Essa categorização clara dos elementos e sua ligação direta aos mecanismos de THG que eles facilitam é crucial para entender como os ARGs se espalham de forma rápida e eficiente entre as populações bacterianas.

Quadro 2: Elementos Genéticos Móveis (MGEs) e seu Papel na Transferência Horizontal de Genes

Tipo de MGE	Definição/Características	Mecanismos de THG Facilitados	Genes Associados (Exemplos)	Implicações	Referências Chave
Plasmídeos	Moléculas de DNA extracromossômicas, circulares ou lineares, que se replicam independentemente do cromossomo do hospedeiro. Variam em tamanho e frequentemente carregam genes "acessórios".	Conjugação (principal), Transformação	ARGs, genes de virulência, genes catabólicos, genes de resistência a metais pesados.	Adaptação rápida, disseminação de multirresistência, evolução de patógenos.	(Adriaenssens *et al.*, 2023; Nishino *et al.*, 2024; Partridge *et al.*, 2018; Proux *et al.*, 2022; Shapiro *et al.*, 2024; Sobecky *et al.*, 2009; Sinha et al., 2024; Sun *et al.*, 2019; Shi *et al.*, 2020)
Transposons (Tn) e Sequências de Inserção (IS)	Segmentos de DNA que se movem (transpõem) a si mesmos e genes associados para novas localizações no mesmo ou em diferentes moléculas de DNA. IS são MGEs pequenos com genes de transposase. Tn compostos são regiões delimitadas por duas IS.	Transposição (replicativa ou "corta e cola"), Recombinação Homóloga	ARGs, genes de virulência.	Aumento da plasticidade genômica, mobilização de outros MGEs, evolução do genoma do hospedeiro.	(Nishino *et al.*, 2024; Partridge *et al.*, 2018; Shaban *et al.*, 2023; Shapiro *et al.*, 2024; Sobecky *et al.*, 2009; Sun et al., 2019)
Integrons	Elementos genéticos com gene *intI*, sítio de recombinação *attI* e promotor (Pc). Adquirem e embaralham cassetes de genes, muitos dos quais são ARGs.	Recombinação Sítio-Específica	ARGs (muitos cassetes), genes de virulência.	Emergência de multirresistência, co-transferência de múltiplos ARGs.	(Adriaenssens *et al.*, 2023; Nishino *et al.*, 2024; Partridge *et al.*, 2018; Proux *et al.*, 2022; Sobecky *et al.*, 2009)
Bacteriófagos	Vírus que infectam bactérias. Podem empacotar e transferir DNA bacteriano.	Transdução (generalizada, especializada, lateral), Conversão Lisogênica	ARGs (raros em fagos funcionais), genes de virulência, genes metabólicos.	Modulação da composição bacteriana, adaptação microbiana, disseminação de genes.	(Adriaenssens *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2022; Nishino *et al.*, 2024; Sinha et al., 2024; Sobecky *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2024)
Fago-plasmídeos (P-Ps)	Elementos híbridos com características de fagos e plasmídeos. Existem extracromossomicamente como plasmídeos e podem infectar/lisar bactérias como fagos.	Infecção viral, Conversão Lisogênica, Conjugação (via mobilização), Transposição, Recombinação	ARGs, genes de virulência, genes de defesa bacteriana.	Disseminação rápida de material genético, novas vias de transferência de resistência, evolução do	(Adriaenssens *et al.*, 2023; Proux *et al.*, 2022)

				repertório de ARGs.	
Elementos Integrativos e Conjugativos (ICEs)	MGEs autotransmissíveis por conjugação que se integram ao cromossomo do hospedeiro. Contêm funções de integração/excisão e componentes de conjugação/manutenção.	Conjugação, Integração/Excisão Cromossômica	ARGs, genes de virulência, genes catabólicos.	Transferência de grandes blocos de genes, plasticidade genômica, adaptação a nichos.	(Nishino *et al*., 2024; Partridge *et al*., 2018; Li *et al*., 2019; Shaban *et al*., 2023)

Quadro 2: Elementos Genéticos Móveis (MGEs) e seu Papel na Transferência Horizontal de Genes

4.3. Papel na THG e Inovação Genética

MGEs são cruciais para a THG em bactérias, facilitando sua rápida evolução e adaptação a novos ambientes e pressões seletivas (Aminov, 2011; Nishino *et al*., 2024; Shapiro *et al*., 2024; Sobecky *et al*., 2009; Wang *et al*., 2023). A disseminação de ARGs, que representa uma séria ameaça à saúde pública, é atribuída principalmente à THG mediada por MGEs (Al-Haddad *et al*., 2024; Liu *et al*., 2022; Nishino *et al*., 2024; Sinha *et al*., 2024; Li *et al*., 2019; Shi *et al*., 2020). A compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes à THG e o papel dos MGEs na evolução e adaptação bacteriana é fundamental para desenvolver estratégias eficazes de combate à disseminação de ARGs (Nishino *et al*., 2024).

4.4. Implicações para a Adaptação Microbiana e Evolução de Patógenos

A capacidade dos MGEs de se moverem dentro e entre moléculas de DNA, e de se transferirem entre células bacterianas, sustenta a rápida evolução de diversos patógenos multirresistentes (Partridge *et al*., 2018; Sun *et al*., 2019). A co-localização de ARGs com genes de virulência em MGEs, como observado em estudos com o microbioma intestinal de roedores selvagens, destaca o potencial de co-seleção e mobilização simultânea de características de resistência e virulência (Wang *et al*., 2024). Essa co-seleção de resistência e virulência mediada pelo mobiloma representa um risco agravado à saúde pública. A pressão seletiva dos antibióticos pode, inadvertidamente, selecionar cepas mais virulentas, e vice-versa. Isso cria uma "ameaça dupla" onde os patógenos se tornam não apenas mais difíceis de tratar, mas também mais capazes de causar doenças graves, complicando o manejo clínico e as intervenções de saúde pública. Portanto, as estratégias de vigilância e intervenção devem monitorar e visar tanto os perfis de resistência quanto os de virulência, reconhecendo sua disseminação sinérgica (Wang *et al*., 2024).

Além disso, fatores ambientais, como a poluição por metais pesados, podem aumentar a frequência da THG como uma resposta ao estresse, contribuindo ainda mais para a disseminação de ARGs (Fajardo e Martínez, 2013). A plasticidade e a onipresença do mobiloma em diversos ecossistemas, desde o solo até o intestino humano, sublinham a necessidade de uma abordagem ecológica para entender e combater a RAM (Fajardo e Martínez, 2013; Partridge *et al*., 2018; Sun *et al*., 2019).

5. Interconexões: Caquexia, Microbioma Intestinal, Resistoma e Mobiloma

A compreensão das interconexões entre caquexia, resistoma e mobiloma é fundamental para desvendar a complexidade das doenças crônicas e a crescente ameaça da resistência antimicrobiana. O microbioma intestinal emerge como um ponto nodal nessas relações, atuando como um mediador crucial.

5.1. Disbiose do Microbioma Intestinal na Caquexia

O microbioma intestinal humano é um ecossistema intrincado e dinâmico, crucial para a regulação metabólica, modulação imune e manutenção da integridade da barreira intestinal (Chen *et al*., 2024; Laviano *et al*., 2019; Sinha *et al*., 2024). Em condições de caquexia, especialmente a relacionada ao câncer, observa-se uma disbiose significativa, caracterizada por profundas alterações na composição e diversidade microbiana (Chen *et al*., 2024; Hollingsworth *et al*., 2024; Kim *et al*., 2023; Laviano *et al*., 2019).

Esta disbiose é tipicamente marcada pela depleção de bactérias benéficas produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como gêneros das famílias *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* (importantes produtores de butirato), bem como *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Roseburia, Anaerostipes, Faecalibacterium, Megamonas, Peptococcus e Streptococcus* (Chen *et al*., 2024; Kim *et al*., 2023; Laviano *et al*., 2019). Concomitantemente, observa-se um supercrescimento de patobiontes pró-inflamatórios ou oportunistas, como a família *Enterobacteriaceae* (incluindo *Klebsiella oxytoca* e *Escherichia*) e *Veillonella* (Chen *et al*., 2024; Kim *et al*., 2023). Curiosamente, em alguns modelos murinos de caquexia, também foi notada uma maior abundância de *Bifidobacterium* e *Romboutsia* (Kim *et al*., 2023), o que sugere complexidade nas alterações taxonômicas que podem variar dependendo do modelo de doença ou do hospedeiro.

A disbiose associada à caquexia leva a alterações significativas nos metabólitos microbianos, particularmente uma redução nos níveis de AGCC, como acetato e butirato (Chen *et al*., 2024; Kim *et al*., 2023). Os AGCC são vitais para a integridade da barreira epitelial intestinal, pois servem como principal fonte de energia para os colonócitos e desempenham um papel crucial na regulação imune (Chen *et al*., 2024; Guo *et al*., 2020). A depleção de AGCC pode aumentar a permeabilidade intestinal, comprometendo a função de barreira e permitindo que endotoxinas bacterianas, como o lipopolissacarídeo (LPS), entrem na corrente sanguínea (Chen *et al*., 2024; Guo *et al*., 2020; Kim *et al*., 2023). A translocação de LPS para a circulação sistêmica desencadeia uma inflamação crônica, que por sua vez promove a proteólise muscular e desregulações metabólicas, exacerbando o quadro de caquexia (Chen *et al*., 2024; Kim *et al*., 2023).

5.2. Inflamação Crônica e Disbiose como Impulsores da THG e Disseminação de ARGs

O microbioma intestinal é um importante reservatório de ARGs (Sinha *et al*., 2024; Shi *et al*., 2020; Wang *et al*., 2024). A disbiose, frequentemente causada pelo uso de antibióticos, altera a composição e diversidade da microbiota, selecionando e favorecendo cepas resistentes e a THG de genes de resistência (Al-Haddad *et al*., 2024; Fredriksen *et al*., 2022; Sinha *et al*., 2024; Wang *et al*., 2024).

O ambiente inflamatório no intestino, como o observado em doenças inflamatórias intestinais (DII) ou na caquexia, pode levar ao aumento da permeabilidade intestinal e à translocação de componentes microbianos e virais (Guo *et al*., 2020; Wu *et al*., 2024). Essa maior exposição pode desencadear uma resposta imune que, por sua vez, pode influenciar a composição do microbioma e a atividade dos MGEs. A inflamação crônica pode reduzir a densidade de colonização da microbiota simbiótica de longo prazo, diminuindo a resistência à colonização por patógenos. Isso permite que bactérias patogênicas adquiram mais nichos ecológicos e aumentem sua densidade de colonização, tornando a conjugação, um dos principais mecanismos de THG, mais provável de ocorrer (Liu *et al*., 2023). Além disso, o ambiente inflamatório pode favorecer a proliferação de vírus com propriedades pró-inflamatórias, como certos fagos líticos, que podem exacerbar a doença e influenciar a dinâmica do viroma, incluindo a transferência de genes (Wu *et al*., 2024).

A presença de inflamação e disbiose cria um ambiente propício para a proliferação de ARGs e a intensificação da THG. Em pacientes com DII, por exemplo, tem sido observada uma

maior abundância de ARGs e muitos fenômenos de THG (Wang *et al*., 2024). Acredita-se que o estresse oxidativo e a inflamação, frequentemente presentes em condições de disbiose intestinal, possam induzir mecanismos de resposta ao estresse em bactérias, que por sua vez podem aumentar a frequência da THG (Aminov, 2011; Al-Haddad *et al*., 2024). Esse processo pode levar à acumulação de plasmídeos resistentes a antibióticos em reservatórios de tecido do hospedeiro e, subsequentemente, promover a disseminação de ARGs no intestino através de um ciclo de re-semeadura, conjugação e invasão (Liu *et al*., 2023).

5.4. O Eixo Caquexia-Microbioma-Resistoma-Mobiloma

A interconexão entre caquexia, microbioma, resistoma e mobiloma é um campo de pesquisa emergente com implicações profundas para a saúde humana. A caquexia, com sua característica inflamação sistêmica e desregulação metabólica, atua como um catalisador para a disbiose intestinal. Essa disbiose, por sua vez, não apenas compromete a integridade da barreira intestinal e aumenta a translocação de endotoxinas, perpetuando a inflamação, mas também cria um ambiente que favorece a proliferação e a transferência de ARGs mediada por MGEs.

Estudos em modelos murinos de caquexia mostraram que a disbiose do microbioma intestinal, com diminuição da diversidade alfa e alterações na composição beta, está associada a níveis mais baixos de metabólitos benéficos como acetato e butirato, e a uma maior abundância de LPS, um conhecido indutor de inflamação (Kim *et al*., 2023). A translocação de LPS para a circulação sistêmica alimenta o ciclo inflamatório que impulsiona a perda muscular na caquexia (Chen *et al*., 2024; Kim *et al*., 2023).

Paralelamente, a dinâmica do resistoma e do mobiloma no intestino é influenciada por fatores como o uso de antibióticos e a localização geográfica (Pettersen *et al*., 2024). Em pacientes com DPOC, por exemplo, a abundância de ARGs é significativamente maior do que em indivíduos saudáveis, e os padrões do mobiloma para genes de resistência a aminoglicosídeos e beta-lactâmicos mostram prevalência similar entre grupos, independentemente do histórico de uso de antibióticos (Kim *et al*., 2022). Embora não haja estudos diretos que liguem a caquexia à dinâmica do resistoma e mobiloma em pacientes, a compreensão dos mecanismos subjacentes permite inferir uma ligação plausível. A inflamação crônica e a disbiose, características da caquexia, promovem um ambiente onde a THG é mais

eficiente, e a pressão seletiva, mesmo que indireta (por exemplo, através de tratamentos ou da própria doença), pode favorecer a manutenção e disseminação de ARGs por MGEs.

A complexidade da relação é ainda mais acentuada pela co-ocorrência de ARGs com genes de virulência em MGEs (Wang *et al.*, 2024). Isso significa que a pressão seletiva que favorece a resistência a antibióticos em um hospedeiro caquético, já imunocomprometido, pode inadvertidamente selecionar patógenos mais virulentos, agravando o prognóstico.

6. Conclusões e Perspectivas Futuras

A caquexia é uma síndrome devastadora que impõe um fardo imenso aos pacientes e sistemas de saúde, impulsionada por uma complexa interação de inflamação sistêmica e desregulações metabólicas que a tornam refratária a intervenções nutricionais isoladas. A inflamação crônica, um pilar central da caquexia, não é apenas um sintoma, mas um motor ativo da progressão da doença, sugerindo que sua modulação é uma via terapêutica promissora.

Paralelamente, o resistoma e o mobiloma representam desafios globais crescentes, com a transferência horizontal de genes (THG) atuando como o principal acelerador da disseminação de genes de resistência a antibióticos (ARGs) e da emergência de patógenos multirresistentes. A onipresença do resistoma em diversos nichos ambientais e a capacidade dos elementos genéticos móveis (MGEs) de co-transferir ARGs com genes de virulência sublinham a natureza ecológica e a gravidade da ameaça da resistência antimicrobiana.

A convergência desses fenômenos ocorre de forma notável no microbioma intestinal. A disbiose do microbioma, uma característica da caquexia, cria um ambiente intestinal comprometido, com redução de metabólitos benéficos como os AGCC e aumento da translocação de endotoxinas como o LPS. Essa disfunção da barreira intestinal e a inflamação sistêmica resultante não apenas perpetuam a caquexia, mas também estabelecem um terreno fértil para a intensificação da THG e a proliferação de ARGs e MGEs. Embora a pesquisa sobre a ligação direta entre caquexia e a dinâmica do resistoma/mobiloma ainda seja incipiente, os mecanismos subjacentes, inflamação crônica, disbiose e permeabilidade intestinal aumentada, fornecem uma base sólida para inferir uma conexão causal e clinicamente relevante.

As implicações dessas interconexões são vastas. O manejo da caquexia, ao abordar a inflamação e restaurar a eubiose intestinal, pode ter um impacto benéfico não apenas na recuperação do paciente, mas também na mitigação da disseminação da resistência

antimicrobiana. Isso sugere a necessidade de abordagens terapêuticas integradas que visem simultaneamente a fisiopatologia da caquexia e a modulação do microbioma intestinal.

Para o futuro, a pesquisa deve focar em:

- **Estudos Translacionais:** Investigar diretamente a dinâmica do resistoma e mobiloma em pacientes caquéticos com diferentes doenças crônicas, correlacionando-os com marcadores inflamatórios, metabólicos e a composição do microbioma.
- **Intervenções Orientadas ao Microbioma:** Desenvolver e testar terapias baseadas no microbioma (probióticos, prebióticos, transplante de microbiota fecal) como estratégias para atenuar a caquexia e, concomitantemente, modular o resistoma e mobiloma intestinal, reduzindo a carga de ARGs.
- **Biomarcadores Preditivos:** Identificar biomarcadores no microbioma ou no resistoma que possam prever o risco de caquexia ou a progressão da resistência antimicrobiana em pacientes com doenças crônicas.
- **Modelos Integrados:** Utilizar abordagens "ômicas" (metagenômica, metatranscriptômica, metabolômica) e modelos computacionais avançados para desvendar as redes complexas de interação entre hospedeiro, microbiota, resistoma e mobiloma em condições de caquexia.

Em suma, a caquexia, o resistoma e o mobiloma não são entidades isoladas, mas componentes interligados de um ecossistema de saúde complexo. Uma compreensão holística e uma abordagem colaborativa entre as disciplinas de oncologia, gastroenterologia, microbiologia, imunologia e saúde pública são essenciais para desenvolver estratégias inovadoras que melhorem os resultados dos pacientes e combatam a crescente ameaça da resistência antimicrobiana.

Referências

Adriaenssens, E. M., *et al*. (2023). Characteristics of phage-plasmids and their impact on microbial communities. Essays in Biochemistry, 68(5), 583–596.

Al-Haddad, A., *et al*. (2024). Combating chronic kidney disease-associated cachexia: A literature review of recent therapeutic approaches. PMC - PubMed Central. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11895341/

Al-Haddad, A., *et al*. (2024). Influence of Microbiome Interactions on Antibiotic Resistance Development in the ICU Environment: Insights and Opportunities with Machine Learning. MDPI, 70(2), 14.

Aminov, R. I. (2011). Horizontal Gene Exchange in Environmental Microbiota. Frontiers in Microbiology, 2, 158.

Anker, S. D., *et al*. (2011). Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2(1), 1–5.

Anker, S. D., *et al*. (2016). The global epidemiology of cardiac and cancer cachexia. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 7(1), 1–10.

Argilés, J. M., *et al*. (2020). Cachexia is the involuntary loss of muscle and adipose tissue that strongly affects mortality and treatment efficacy in patients with cancer or chronic inflammatory disease. Frontiers in Physiology, 11, 597111.

Bafadhel, M., *et al*. (2019). Resistome analyses of sputum from COPD and healthy subjects reveals bacterial load-related prevalence of target genes. Thorax, 74(12), 1137–1145.

Bauer, D., *et al*. (2021). Gut microbiota and short-chain fatty acid alterations in cachectic cancer patients. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 12(6), 1802–1811.

Chen, Z., *et al*. (2024). Modulating the Gut–Muscle Axis: Increasing SCFA-Producing Gut Microbiota Commensals and Decreasing Endotoxin Production to Mitigate Cancer Cachexia. Microorganisms, 13(6), 1356.
Fajardo, C., & Martínez, J. L. (2013). The intrinsic resistome: a new concept to understand antibiotic resistance. Frontiers in Microbiology, 4, 103.

Fredriksen, M., *et al*. (2022). The resistance within: antibiotic disruption of the gut microbiome and resistome dynamics in infancy. Gut Microbes, 14(1), 2110294.

Guo, S., *et al*. (2020). Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 8(1), 11–19.

Hollingsworth, K. M., *et al*. (2024). Involvement of the gut microbiota in cancer cachexia. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 327(3), C661–C670.

Khan, S., *et al*. (2023). Combating Antibiotic Resistance: Mechanisms, Multidrug-Resistant Pathogens, and Novel Therapeutic Approaches: An Updated Review. Antibiotics, 12(3), 402.

Kim, J., *et al*. (2022). Deciphering Resistome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Diseases and Clostridioides difficile Infections. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 12, 9378971.

Kim, S. K., *et al*. (2023). The impact of cancer cachexia on gut microbiota composition and short-chain fatty acid metabolism in a murine model. BMB Reports, 56(6), 337–342.

Koukouli, S., *et al*. (2021). Gut Microbiome - A Potential Mediator of Pathogenesis in Heart Failure and Its Comorbidities: State-of-the-Art Review. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 8, 7981261.

Koukouli, S., *et al*. (2022). Microbiome in Chronic Kidney Disease (CKD): An Omics Perspective. International Journal of Molecular Sciences, 23(6), 3290.

Lamberte, L. E., & van Schaik, W. (2020). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. Current Opinion in Microbiology, 53, 35–43.

Laviano, A., *et al*. (2019). The gut microbiota as a novel therapeutic target in cachexia: a narrative review. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 10(5), 963–972.

Laviano, A., *et al*. (2024). Cardiac Cachexia and the Associations to the Microbiome: State-of- the-Science Review. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/387991396_Cardiac_Cachexia_and_the_Associations_to_the_Microbiome_State-of-the-Science_Review

Li, J., *et al*. (2019). Comprehensive analysis of chromosomal mobile genetic elements in the gut microbiome reveals phylum-level niche-adaptive gene pools. Nature Communications, 10(1), 5722.

Li, X., *et al*. (2024). Review of the Presence and Phage-Mediated Transfer of ARGs in Biofilms. Microorganisms, 13(5), 997.

Liu, Y., *et al*. (2023). Factors and Mechanisms Influencing Conjugation In Vivo in the Gastrointestinal Tract Environment: A Review. International Journal of Molecular Sciences, 24(6), 5919.

Liu, Z., *et al*. (2022). Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes: mechanisms, dissemination, and control strategies. Frontiers in Microbiology, 13, 9314185.

NCBI. (2017). Cachexia. StatPearls [Internet]. Disponível em: ttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430977/

NCBI. (2023). Cachexia. StatPearls [Internet]. Disponível em: ttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470208/

Nishino, K., *et al*. (2024). Mobile genetic elements: crucial for horizontal gene transfer in bacteria and facilitate their rapid evolution and adaptation. Microbial Pathogenesis, 186, 10832538.

Partridge, S. R., *et al*. (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. Clinical Microbiology Reviews, 31(4), e00088-18.

Pettersen, V. K., *et al*. (2024). Dynamics of gut resistome and mobilome in early life: a meta- analysis. The Lancet Microbe. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40048849/

Pettersen, V. K., *et al*. (2025). Dynamics of gut resistome and mobilome in early life: a meta- analysis. ResearchGate. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/389650025_Dynamics_of_gut_resistome_and_mobilome_in_early_life_a_meta-analysis

Proux, S., *et al*. (2022). Phage-Plasmids Spread Antibiotic Resistance Genes through Infection and Lysogenic Conversion. mBio, 13(5), e0208222.

Rios-Arce, N. D., *et al*. (2024). Gut Microbial Dysbiosis Differs in Two Distinct Cachectic Tumor-Bearing Models Consuming the Same Diet. International Journal of Molecular Sciences, 25(7), 3959.

Shaban, M., *et al*. (2023). How do interactions between mobile genetic elements affect horizontalgene transfer? ResearchGate. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/368982727_How_do_interactions_between_mobile_genetic_elements_affect_horizontal_gene_transfer

Shapiro, L. J., *et al*. (2024). Dynamics and Determinants of the Gut Mobilome in Early Life. bioRxiv. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.09.06.611692v1.full.pdf

Shi, X., *et al*. (2020). Widespread transfer of mobile antibiotic resistance genes within individual gut microbiomes revealed through bacterial Hi-C. ResearchGate. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Networks-of-bacterial-HGT-are-unique-to- each-individuals-gut-microbiomes-a-HGT-rates_fig2_344034053

Sinha, S., *et al*. (2024). Exploring the role of gut microbiota in antibiotic resistance and prevention. PMC - PubMed Central. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11915737/

Sobecky, M. R., & Hazen, T. H. (2009). The mobilome: a new frontier for marine microbial ecology. Environmental Microbiology Reports, 1(2), 101–107.

Sun, D., *et al*. (2019). Horizontal Gene Transfer Mediated Bacterial Antibiotic Resistance. Frontiers in Microbiology, 10, 1933.

The Good Bug. (s.d.). Weight loss in advanced COPD: Nutritional management. Disponível em: https://thegoodbug.com/blogs/news/advanced-copd-nutritional-management

Von Wintersdorff, C. J., *et al*. (2016). Dissemination of antimicrobial resistance genes in the environment. Frontiers in Microbiology, 7, 173.

Wang, J., *et al*. (2024). Wild rodent gut microbiota serves as a crucial reservoir of antibiotic resistance genes. Scientific Reports, 14(1), 12159178.

Wang, Y., *et al*. (2024). The impact of antibiotic exposure on antibiotic resistance gene dynamics in the gut microbiota of inflammatory bowel disease patients. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 14, 11061493.

Wang, Y., *et al*. (2025). Avian-specific Salmonella transition to endemicity is accompanied by localized resistome and mobilome interaction. eLife, 14, 101241.

Wang, H., *et al*. (2023). GutMetaNet: an integrated database for exploring horizontal gene transfer and functional redundancy in the human gut microbiome. Nucleic Acids Research, 53(D1), D772–D781.

Wu, Y., *et al*. (2024). Interaction between gut virome and microbiota on inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology, 30(3), 100332

6. ARTIGO CIENTÍFICO: Artigo Completo

PERFIL DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM CAQUEXIA: UMA ABORDAGEM BASEADA EM METAGENOMAS

Autores: Luiz Antonio Coelho Filho [1], Rafaela de Campos Oliveira [1], Bianca Vitória de Campos Oliveira [1], Pâmela Souza Corrêa [1], Leonardo Henrique de Almeida Moura [1], Paulo Sallarola Takao [1], Raquel Barbosa Cintra [1], Fabiano Bezerra Menegidio [1]

1. Universidade de Mogi das Cruzes

1. Introdução

A resistência a antimicrobianos (RAM) emerge, inequivocamente, como uma das mais prementes e multifacetadas ameaças à saúde pública global no século XXI (Davies & Davies, 2010; Laxminarayan *et al*., 2013). Sua ascensão, caracterizada pela capacidade intrínseca ou adquirida de microrganismos (bactérias, vírus, fungos e parasitas) de subverterem a eficácia dos fármacos antimicrobianos, tem transmutado patologias infecciosas outrora tratáveis em desafios clínicos de magnitude epidêmica global (Nathan & Andes, 2004; CDC, 2019). As repercussões dessa evolução patogênica são vastas e severas, englobando um aumento alarmante na morbidade e mortalidade associadas a infecções, falha terapêutica em diversas condições clínicas, prolongamento das hospitalizações e um ônus econômico substancial sobre os sistemas de saúde mundiais (O'Neill, 2016; Spellberg *et al*., 2008). Relatórios emitidos por organizações sanitárias globais, notadamente a Organização Mundial da Saúde (OMS), têm sistematicamente alertado sobre a gravidade desta crise, projetando que, na ausência de intervenções eficazes e coordenadas em larga escala, a RAM poderá ser responsável por milhões de óbitos anuais, superando a carga de doenças como o câncer e o diabetes até o ano de 2050 (WHO, 2019; Prestinaci *et al*., 2015). Este panorama crítico não apenas ressalta a urgência de abordagens inovadoras e multidisciplinares para a elucidação e mitigação da disseminação de microrganismos resistentes, mas também enfatiza a imperatividade de estratégias que contemplem a intrínseca interconexão entre saúde humana, animal e ambiental, no âmbito do conceito "Saúde Única" (Robinson *et al*., 2016; Meeker *et al*., 2019). A complexidade inerente à RAM reside em sua natureza dinâmica e evolutiva, impulsionada por uma miríade de fatores interligados, incluindo o uso inadequado e indiscriminado de antimicrobianos na medicina humana e veterinária, a disseminação de resíduos farmacêuticos

no ambiente, a deficiência em práticas de controle de infecção e a escassez no desenvolvimento de novas classes de agentes antimicrobianos (Bradford & Nathan, 2013; Fair & Tor, 2014).

Nesse contexto de crescente preocupação e urgência, os avanços exponenciais nas tecnologias genômicas, e em particular a aplicação de técnicas de sequenciamento de nova geração e da metagenômica, têm revolucionado a compreensão da ecologia microbiana e da dinâmica da RAM (Wooley *et al*., 2010; Handelsman, 2004). Tradicionalmente, a investigação de microrganismos e seus perfis de resistência dependia predominantemente de métodos baseados em cultura, os quais, embora valiosos, apresentam limitações significativas, visto que a vasta maioria dos microrganismos presentes em diversos ambientes não é cultivável in vitro (Kennedy *et al*., 2011; Nesme *et al*., 2014). A metagenômica superou essa barreira metodológica, permitindo a análise direta e abrangente do material genético (DNA ou RNA) de comunidades microbianas complexas em variados ambientes, como solos, corpos hídricos, ambientes hospitalares e, crucialmente, no microbioma humano, independentemente da cultivabilidade dos microrganismos (Sommer *et al*., 2009; Forsberg *et al*., 2012). Esta abordagem inovadora confere uma visão detalhada do "resistoma" – o repertório completo de todos os genes de resistência a antimicrobianos (ARGs) presentes em uma amostra ambiental ou clínica (Wright, 2007; D'Costa *et al*., 2011). A capacidade da metagenômica de revelar a diversidade e abundância de ARGs, bem como os elementos genéticos móveis (MGEs) que orquestram sua disseminação, tem se mostrado fundamental para desvendar as complexas redes de resistência, inclusive possibilitando a identificação de novos mecanismos de resistência e a elucidação de vias de transmissão que seriam inacessíveis por metodologias tradicionais (Gibson *et al*., 2015; Liu *et al*., 2012). Estudos empregando esta tecnologia têm demonstrado a ubiquidade do resistoma em diversos ecossistemas e sua dinâmica de alteração em resposta a pressões seletivas, como a exposição a antimicrobianos (Pehrsson *et al*., 2016; Palleja *et al*., 2016). Adicionalmente, a metagenômica funcional, que avalia a expressão de genes em comunidades microbianas, oferece insights sobre a ativação de mecanismos de resistência em tempo real, enriquecendo a compreensão da fisiologia da resistência (Zahran *et al*., 2020; Al-Mahtab *et al*., 2017). Essa profusão de informações é indispensável para a formulação de estratégias de vigilância mais eficazes e para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e preventivas contra a RAM.

Em paralelo à complexidade da RAM e aos avanços metodológicos da metagenômica, emerge a relevância de populações clinicamente vulneráveis, notadamente pacientes com caquexia. A caquexia constitui uma síndrome multifatorial complexa e debilitante, caracterizada por uma perda contínua e progressiva de massa muscular esquelética (com ou

sem perda de massa gorda), que é refratária ao suporte nutricional convencional e culmina em um comprometimento progressivo da função física e na deterioração da qualidade de vida (Fearon *et al*., 2011; Evans *et al*., 2008). Frequentemente associada a uma vasta gama de doenças crônicas subjacentes, como o câncer avançado, insuficiência cardíaca crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal em estágio terminal, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e outras condições inflamatórias crônicas, pacientes caquéticos exibem um estado inflamatório sistêmico crônico de baixo grau, disfunção imune profunda e, com frequência, um quadro de disbiose intestinal acentuada (Argilés *et al*., 2014; Muscaritoli *et al*., 2010; Handzlik *et al*., 2013). Este conjunto de fatores fisiopatológicos, notadamente a imunossupressão e a alteração da microbiota intestinal, os torna particularmente suscetíveis a infecções oportunistas e recorrentes, que são frequentemente mais graves e de manejo clínico desafiador (Anker & von Haehling, 2014; Barazzoni *et al*., 2017). A elevada suscetibilidade a infecções, por sua vez, culmina na necessidade premente de tratamentos antimicrobianos frequentes e, em muitas ocasiões, prolongados. Essa exposição repetida e prolongada a diferentes classes de antimicrobianos exerce uma pressão seletiva intensa e contínua sobre o microbioma desses indivíduos, tanto em sítios específicos (como o trato gastrointestinal) quanto em outros nichos microbianos, promovendo de forma acelerada a seleção, proliferação e disseminação de cepas microbianas resistentes (Van de Beek *et al*., 2020; Sommer & Dantas, 2013). A deterioração do estado nutricional e o comprometimento de barreiras fisiológicas (como a integridade da barreira intestinal alterada pela disbiose) podem facilitar a translocação de microrganismos e ARGs do lúmen intestinal para a corrente sanguínea e outros sítios estéreis, ampliando exponencialmente o risco de infecções sistêmicas por patógenos resistentes (Blaschke *et al*., 2014; Rautava *et al*., 2012).

Apesar da crescente e robusta compreensão sobre a vulnerabilidade imunológica, nutricional e microbiana de pacientes caquéticos, e do reconhecimento do papel central do microbioma na saúde e na progressão de diversas patologias, persiste uma lacuna significativa e preocupante na literatura científica quanto à caracterização aprofundada e sistemática do perfil de resistência a antimicrobianos especificamente nesta população de pacientes altamente complexa e fragilizada (Ventola, 2015; Crofts *et al*., 2017). Especialmente carecem estudos que empreguem abordagens de vanguarda baseadas em metagenomas para a elucidação do resistoma desses indivíduos. Embora a relação entre o microbioma intestinal e a RAM seja um campo de intensa investigação (Durand *et al*., 2019; Li *et al*., 2019), e a disbiose seja um fator etiológico conhecido na caquexia, o impacto sinérgico da caquexia, sua fisiopatologia intrínseca (inflamação crônica, imunossupressão) e as intervenções terapêuticas (uso de antimicrobianos)

na dinâmica do resistoma em pacientes caquéticos permanece amplamente inexplorado (Sommer & Dantas, 2013; Pamer, 2016). A compreensão detalhada do resistoma em pacientes com caquexia não é meramente uma questão de curiosidade científica, mas uma necessidade premente para a prática clínica. Tal conhecimento é crucial para a otimização das estratégias terapêuticas antimicrobianas, permitindo escolhas mais informadas de agentes farmacológicos e regimes de dosagem, para a implementação de medidas de controle de infecção mais eficazes e personalizadas para essa população de alto risco, e, em última instância, para a melhoria dos desfechos clínicos, mitigando o avanço da resistência antimicrobiana em uma população já severamente comprometida (Bush *et al*., 2011; Laxminarayan *et al*., 2016). A ausência de dados específicos sobre o resistoma em pacientes caquéticos obsta o desenvolvimento de diretrizes clínicas baseadas em evidências para o manejo de infecções neste grupo, o que pode culminar no uso subótimo de antimicrobianos e, consequentemente, na exacerbação da RAM. Diante do exposto e da evidente lacuna de conhecimento, o presente estudo tem como objetivo principal investigar e caracterizar o perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes com caquexia, empregando uma abordagem abrangente e de alto rendimento baseada em metagenomas. Ao desvendar a composição e a dinâmica do resistoma nesta população vulnerável, pretendemos gerar dados cruciais que poderão informar futuras estratégias terapêuticas e preventivas, contribuindo significativamente para o combate global à resistência antimicrobiana e, em última instância, para a melhoria da qualidade de vida e dos desfechos clínicos de pacientes caquéticos.

2. Materiais e Métodos

2.1. Seleção dos Conjuntos de Dados

Este estudo foi delineado como observacional, transversal e exploratório, com base na reutilização de dados públicos provenientes de sequenciamento metagenômico fecal. Os conjuntos de dados analisados foram obtidos do BioProject PRJNA626477, disponível no repositório do National Center for Biotechnology Information (NCBI), e referem-se a bibliotecas geradas por sequenciamento metagenômico do tipo shotgun. Foram incluídas na análise 31 bibliotecas, identificadas pelos códigos SRR14693200 a SRR14693230. A seleção foi realizada com base na disponibilidade e integridade dos arquivos de sequenciamento. Informações adicionais sobre cada biblioteca, incluindo seus respectivos identificadores e categorização inferida a partir do estudo original, estão organizadas na Tabela 1.

Quadro 1. Bibliotecas classificadas como caquéticas ou não caquéticas segundo o SRA.

Execução	Amostra	Título do Experimento	Estado
SRR14693200	20MT1	Subject ID 20MT Non-cachexia	Não caquético
SRR14693201	18MK1	Subject ID 18MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693202	14MT1	Subject ID 14MT Cachexia	Caquético
SRR14693203	12MK1	Subject ID 12MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693204	11MT1	Subject ID 11MT Cachexia	Caquético
SRR14693205	10MK1	Subject ID 10MK Cachexia	Caquético
SRR14693206	90MK1	Subject ID 90MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693207	09MT1	Subject ID 09MT Non-cachexia	Não caquético
SRR14693208	83MK1	Subject ID 83MK Cachexia	Caquético
SRR14693209	82MK1	Subject ID 82MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693210	77MK1	Subject ID 77MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693211	75MK1	Subject ID 75MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693212	73MK1	Subject ID 73MK Cachexia	Caquético
SRR14693213	70MK1	Subject ID 70MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693214	64MT1	Subject ID 64MT Cachexia	Caquético
SRR14693215	61MT1	Subject ID 61MT Non-cachexia	Não caquético
SRR14693216	61MK1	Subject ID 61MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693217	60MT1	Subject ID 60MT Non-cachexia	Não caquético
SRR14693218	06MT1	Subject ID 06MT Cachexia	Caquético
SRR14693219	58MT1	Subject ID 58MT Non-cachexia	Não caquético
SRR14693220	55MK1	Subject ID 55MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693221	51MT1	Subject ID 51MT Cachexia	Caquético
SRR14693222	45MT1	Subject ID 45MT Non-cachexia	Não caquético
SRR14693223	41MT1	Subject ID 41MT Cachexia	Caquético
SRR14693224	36MT1	Subject ID 36MT Cachexia	Caquético
SRR14693225	35MT1	Subject ID 35MT Non-cachexia	Não caquético
SRR14693226	31MT1	Subject ID 31MT Non-cachexia	Não caquético
SRR14693227	29MT1	Subject ID 29MT Cachexia	Caquético
SRR14693228	22MT1	Subject ID 22MT Cachexia	Caquético
SRR14693229	04MK1	Subject ID 04MK Non-cachexia	Não caquético
SRR14693230	03MT1	Subject ID 03MT Non-cachexia	Não caquético

2.2. Obtenção dos dados brutos e infraestrutura computacional

A infraestrutura computacional utilizada para a condução das análises foi a plataforma Galaxy Europe (https://usegalaxy.eu), uma interface bioinformática baseada na web que fornece acesso a um ambiente reprodutível, escalável e auditável para a análise de dados de alto

desempenho, especialmente na área de genômica e metagenômica. A escolha por essa plataforma se fundamentou na sua ampla integração com ferramentas bioinformáticas validadas, além da possibilidade de armazenamento e processamento remoto, sem necessidade de infraestrutura local.

As bibliotecas metagenômicas previamente selecionadas (vide Seção 2.1) foram obtidas diretamente da base Sequence Read Archive (SRA) do National Center for Biotechnology Information (NCBI) utilizando a ferramenta "Download and Extract Reads in FASTQ format from NCBI SRA", disponível na plataforma Galaxy. Essa ferramenta automatiza o processo de recuperação e conversão dos dados brutos de sequenciamento para o formato FASTQ, possibilitando sua manipulação subsequente dentro do mesmo ambiente computacional. A integridade dos arquivos obtidos foi verificada por inspeção do número de reads e do formato dos cabeçalhos FASTQ, garantindo a fidelidade dos dados para etapas posteriores de análise.

2.3. Pré-processamento dos dados de sequenciamento

O pré-processamento das bibliotecas metagenômicas em formato FASTQ foi conduzido com o objetivo de avaliar e garantir a qualidade dos dados brutos antes das etapas de análise funcional e taxonômica. Essa etapa foi realizada integralmente na plataforma Galaxy Europe, utilizando um conjunto integrado de ferramentas amplamente validadas na literatura bioinformática.

Inicialmente, foi aplicada a ferramenta FastQC (Andrews, 2010) para a geração de relatórios individuais de qualidade por biblioteca. Essa análise permitiu a inspeção de parâmetros fundamentais, como a distribuição da qualidade de base ao longo dos reads, conteúdo GC, presença de adaptadores, duplicações e overrepresented sequences. Para facilitar a visualização global dos resultados e possibilitar a identificação de padrões recorrentes entre as amostras, os relatórios individuais gerados pelo FastQC foram integrados por meio da ferramenta MultiQC (Ewels *et al.*, 2016), que consolida os dados em um único relatório interativo.

Em seguida, foi realizada a filtragem e o trimming dos dados com a ferramenta Fastp (Chen *et al.*, 2018), uma solução eficiente e de alta performance para a correção de artefatos técnicos. Foram removidos reads com qualidade inferior a Q20, reads contendo mais de 5% de bases indefinidas (N), além de adaptadores residuais detectados automaticamente. O Fastp

também foi utilizado para realizar o corte de extremidades com baixa qualidade e para a geração de estatísticas pós-processamento, assegurando que apenas sequências de alta qualidade fossem mantidas para as análises subsequentes.

Esse pipeline de pré-processamento foi essencial para a padronização da qualidade dos dados, minimizando viéses introduzidos por artefatos de sequenciamento e otimizando a acurácia das etapas posteriores.

2.4. Montagem e avaliação da qualidade dos metagenomas

A montagem dos metagenomas foi conduzida utilizando o software MEGAHIT, executado na plataforma Galaxy Europe. Esta ferramenta, baseada em grafos de de Bruijn sucintos, foi projetada para montagem de novo de dados metagenômicos provenientes de comunidades microbianas altamente complexas e heterogêneas. Sua arquitetura computacional otimizada proporciona alta escalabilidade e desempenho mesmo em ambientes com limitações de memória e processamento, sendo amplamente empregada em estudos metagenômicos de larga escala (LI *et al*., 2015).

As bibliotecas filtradas e com qualidade previamente assegurada (vide Seção 2.3) foram submetidas individualmente à montagem genômica. O MEGAHIT foi utilizado com os parâmetros padrão da plataforma Galaxy, os quais incluem estratégias de variação iterativa de k-mers, promovendo a recuperação eficiente de contigs com diferentes tamanhos e profundidades de cobertura. Cada execução gerou arquivos contendo os contigs montados em formato FASTA, que foram posteriormente utilizados nas etapas de anotação funcional e classificação taxonômica.

A avaliação da qualidade das montagens foi realizada com o auxílio da ferramenta QUAST (GUREVICH *et al*., 2013), também disponível na plataforma Galaxy. Essa ferramenta permitiu a extração de métricas quantitativas essenciais, como o valor de N50, número total de contigs, comprimento máximo e comprimento total montado, possibilitando a comparação da performance da montagem entre as diferentes bibliotecas. Além disso, foram verificados os comprimentos e distribuições dos contigs com vistas à detecção de possíveis fragmentações excessivas ou artefatos de montagem.

Essa etapa foi fundamental para garantir que os dados montados apresentassem qualidade e continuidade suficientes para as análises posteriores de inferência funcional e estrutura taxonômica das comunidades microbianas investigadas.

2.5. Anotação de genes de resistência antimicrobiana

A identificação de genes associados à resistência antimicrobiana (AMR) nos contigs gerados após a montagem dos metagenomas foi realizada por meio da ferramenta ABRicate (SEEMANN, 2025), aplicada na plataforma Galaxy Europe. O ABRicate permite a triagem sistemática de sequências genômicas com base em alinhamento por similaridade utilizando o BLAST+, sendo amplamente empregado para triagens em larga escala de genes de resistência e virulência em arquivos no formato FASTA.

Foram utilizados quatro bancos de dados especializados para essa análise: ResFinder (ZANKARI *et al*., 2012), ARG-ANNOT (GUY *et al*., 2014), CARD (JIA *et al*., 2017) e o NCBI Bacterial Antimicrobial Resistance Reference Gene Database (NCBI, 2025). O banco ResFinder é focado na detecção de genes adquiridos de resistência antimicrobiana clinicamente relevantes, enquanto o ARG-ANNOT incorpora genes com confirmação experimental de atividade resistente. O CARD oferece um modelo ontológico e mecanístico de curadoria, permitindo análises mais refinadas do resistoma, e o banco de genes do NCBI serve como repositório oficial de referência para sequências relacionadas à resistência bacteriana.

A execução do ABRicate foi realizada com os parâmetros padrão recomendados pela ferramenta, utilizando um limiar mínimo de 75% de identidade e 80% de cobertura para a aceitação de correspondências. Cada banco foi aplicado separadamente sobre os contigs de cada amostra, permitindo uma análise comparativa entre os diferentes repositórios. As saídas geradas incluíram, para cada gene identificado, a designação funcional, o banco de origem, os percentuais de identidade e cobertura, além da posição genômica nos contigs analisados. A sobreposição de anotações entre os bancos foi posteriormente avaliada para verificação de consistência e complementaridade.

A utilização combinada desses bancos de dados permitiu uma caracterização robusta do resistoma presente nas amostras, fornecendo subsídios genéticos relevantes para a compreensão do potencial de resistência antimicrobiana nas comunidades microbianas analisadas.

2.6. Análise comparativa dos perfis de resistência antimicrobiana

A análise comparativa entre os perfis de resistência antimicrobiana identificados foi realizada com base nos resultados obtidos pelas triagens conduzidas com os bancos de dados ResFinder, ARG-ANNOT, CARD e NCBI AMR Reference, conforme descrito na Seção 2.5. Os arquivos de saída do ABRicate, contendo os genes identificados em cada amostra para cada banco, foram organizados e padronizados para permitir a integração em uma matriz unificada de presença e ausência de genes.

Essa matriz foi construída utilizando ferramentas de manipulação de dados tabulares disponíveis na plataforma Galaxy Europe, incluindo filtros, junções e transformações aplicadas aos dados brutos de anotação. Foram consideradas as informações de identidade, cobertura e coordenadas dos contigs, de forma a evitar redundância na contabilização de genes ortólogos anotados por diferentes bancos. Os genes foram harmonizados por nomenclatura e classificados segundo categorias funcionais ou mecanismos de resistência, com base nos metadados fornecidos por cada base.

A matriz consolidada foi então convertida em um formato adequado para análise multivariada, visando possibilitar a posterior exploração dos padrões de similaridade entre amostras e bancos. Técnicas de normalização e codificação binária foram aplicadas, e os dados foram preparados para visualizações gráficas e estatísticas, incluindo a possibilidade de geração de matrizes de distância, agrupamentos hierárquicos e mapas de calor.

Todo o processamento foi realizado de forma reproduzível dentro da plataforma Galaxy, utilizando apenas ferramentas disponíveis publicamente e com rastreamento completo dos parâmetros e versões utilizadas, assegurando a transparência e a reprodutibilidade da abordagem metodológica.

3. Resultados

A análise metagenômica das 31 bibliotecas fecais oriundas do BioProject PRJNA626477 permitiu a caracterização extensiva do resistoma intestinal em indivíduos com e sem caquexia. Utilizando a ferramenta ABRicate, foram conduzidas triagens com quatro bancos de dados especializados, ResFinder, ARG-ANNOT, CARD e NCBI AMR , com critérios homogêneos de identidade e cobertura, assegurando robustez e comparabilidade entre os resultados.

A triagem com o banco ResFinder resultou na detecção de 30 genes distintos de resistência antimicrobiana, presentes em 18 das 31 bibliotecas (58,1%). A carga total de genes foi de 20 nos indivíduos caquéticos e 29 nos não caquéticos. Embora o número absoluto tenha sido maior no grupo não caquético, a taxa de bibliotecas positivas foi semelhante entre os grupos clínicos. Os genes detectados neste banco pertenciam majoritariamente à classe Tet, com variantes como tet(M), tet(O), tet(Q), tet(W), tet(32), tet(41), tet(44) e tet(X), todos com alta identidade nucleotídica. Também foram identificados genes aminoglicosídicos (aac(6')-Ic, aph(3')-Ia), beta-lactamases (blaOXA-486, blaOXY-1-7, blaSST-1), além de determinantes de resistência a fosfomicina (fosA), macrolídeos-lincosamidas (erm(F), erm(G), lnu(B), lnu(C), lsa(E), msr(D)) e sistemas de efluxo como oqxA/B. A presença de múltiplas variantes funcionais da mesma família em bibliotecas distintas sugere uma disseminação horizontal ativa desses determinantes. A comparação entre os grupos clínicos quanto ao número total de genes detectados por banco está sumarizada na Figura 1.

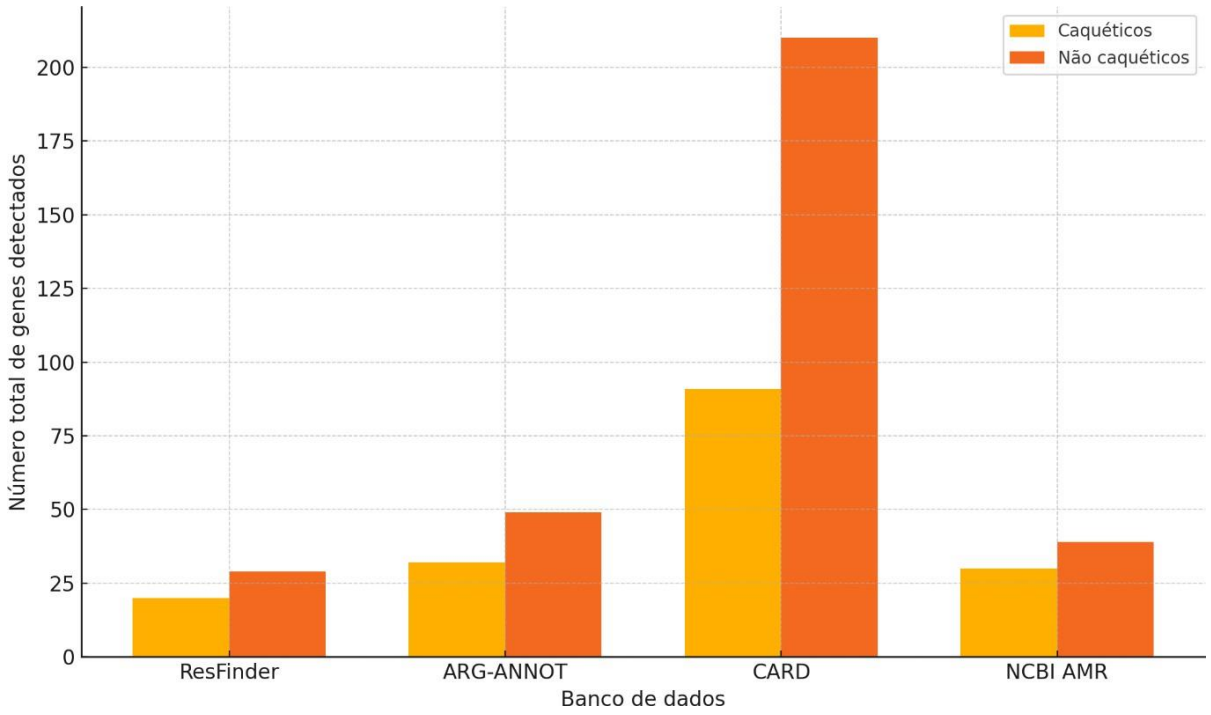


Figura 1. Número total de genes de resistência antimicrobiana identificados por banco de dados e por condição clínica.

Com o banco ARG-ANNOT, houve ampliação substancial da diversidade gênica, com a detecção de 36 genes distintos em 25 bibliotecas (80,6%). Neste conjunto, foram identificados 32 genes em indivíduos caquéticos e 49 em não caquéticos. A predominância de genes beta-lactâmicos foi evidente, com a identificação de AmpC1/2_Ecoli, ampH, CfiA1, cepA, PBP_Ecoli, blaSST-1 e cfxA4, muitos dos quais associados à resistência em anaeróbios e enterobactérias intestinais. Genes da classe Tet mantiveram presença constante, refletindo seu papel basal na resistência intestinal. Importante destacar a identificação de dfrF, gene associado à resistência à trimetoprima, presente exclusivamente em indivíduos caquéticos, o que pode indicar um marcador diferencial de seleção microbiana nesse grupo. Também foram detectados genes relacionados à fosfomicina (FosA2, FosA5, FosA6), quinolonas (OqxA/B), e macrolídeos (erm, mef, msr, lnu), demonstrando ampla cobertura funcional. A diversidade de classes funcionais neste banco indicou um resistoma estruturalmente mais variado no grupo não caquético, embora com elementos exclusivos clinicamente relevantes em caquéticos

A análise com o banco CARD revelou o maior número de genes distintos (n = 85), com detecção em 26 bibliotecas (83,9%). A carga total de genes foi expressivamente elevada, com 91 genes em indivíduos caquéticos e 210 em não caquéticos. Além dos determinantes clássicos, como tet, bla, aph e fosA, o CARD destacou-se pela detecção de genes regulatórios e adaptativos, entre eles rpoB, ileS, acrAB, emrAB, mdt operons, tolC, yojI, ugd, marA, ramA, evgS/A, baeR/S e H-NS. A maioria desses genes não foi detectada por outros bancos e alguns foram exclusivos das bibliotecas caquéticas, como ileS, rpoB e marA, que estão implicados em resistência basal, modificação de alvos e respostas adaptativas ao estresse. Esses achados sugerem que indivíduos caquéticos podem apresentar um enriquecimento em genes de resistência constitutiva e regulatória, possivelmente como reflexo de alterações na microbiota associadas ao estado inflamatório crônico. Apesar disso, a carga total de genes foi consistentemente maior nos não caquéticos, indicando uma maior diversidade funcional associada a um microbioma potencialmente mais complexo.

O banco NCBI AMR identificou 43 genes distintos em 24 bibliotecas (77,4%), com 30 genes encontrados em indivíduos caquéticos e 39 em não caquéticos. Este banco destacou-se por sua curadoria refinada, detectando variantes alélicas específicas da família blaEC, como blaEC-5, blaEC-8, blaEC-13, blaEC-15 e blaEC-18. Esses genes, comumente associados a

resistência em enterobactérias com potencial clínico, estavam distribuídos em ambos os grupos. A classe Tet manteve frequência compatível com os demais bancos. Além disso, variantes do sistema de efluxo oqxB foram detectadas com maior diversidade alélica nas amostras caquéticas, incluindo oqxB25 e oqxB19, que não foram encontradas nos não caquéticos. Também foram identificados genes MLS, fosfomicina e dfrF, este último confirmado neste banco como exclusivo dos caquéticos, o que confere validade cruzada ao achado observado no ARG-ANNOT. A capacidade deste banco de distinguir alelos específicos fortalece seu papel como ferramenta complementar para análises funcionais mais resolutivas.

Comparativamente, os quatro bancos apresentaram diferentes perfis de sensibilidade e escopo funcional. O CARD foi o mais abrangente, detectando genes estruturais, regulatórios e de resistência adaptativa, com maior complexidade nos não caquéticos, mas com exclusividades funcionais relevantes nos caquéticos. O ARG-ANNOT destacou-se por sua sensibilidade intermediária, com classes funcionais adicionais não presentes nos demais, como trimetoprima e glicopeptídeos. O ResFinder, embora mais restrito, evidenciou um núcleo conservado de genes clínicos adquiridos, enquanto o NCBI AMR ofereceu maior resolução alélica. Conforme figura 2.

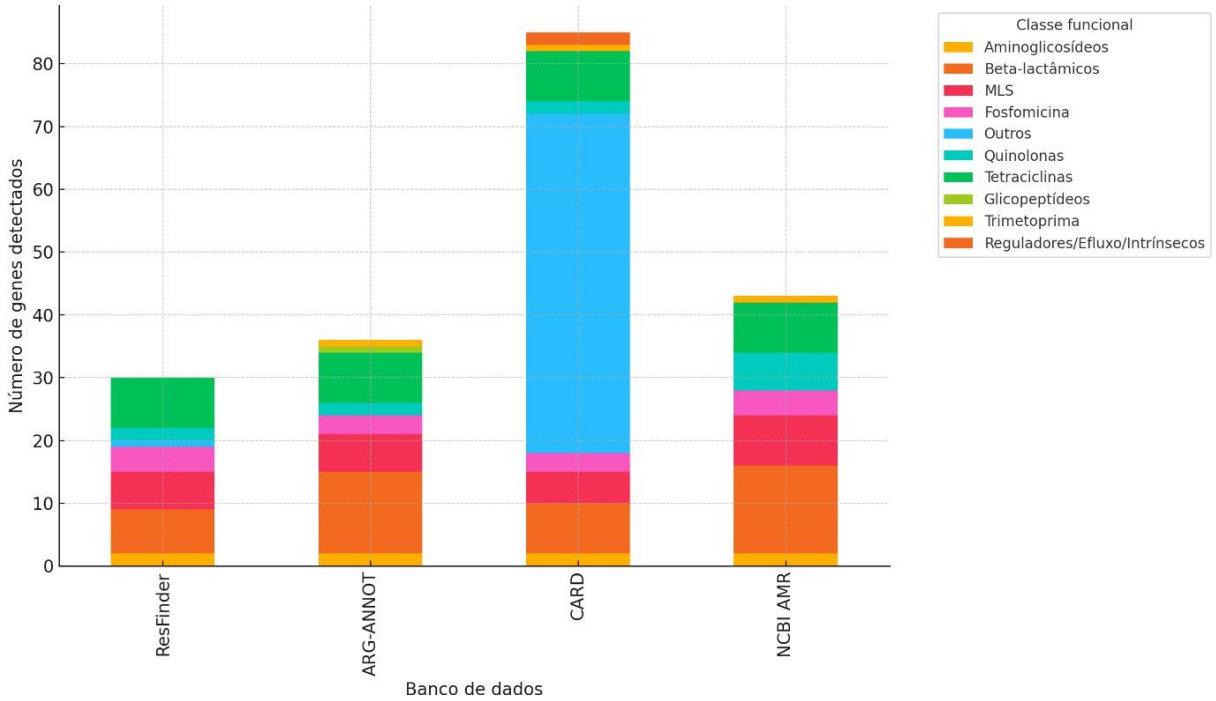


Figura 2. Distribuição funcional dos genes de resistência antimicrobiana identificados por banco de dados.

Notavelmente, a análise estratificada por grupo clínico revelou que determinadas classes e variantes genéticas foram exclusivas ou substancialmente mais prevalentes nos indivíduos caquéticos, conforme figura 3. Dentre elas, destacam-se o gene dfrF, relacionado à resistência à trimetoprima, identificado em múltiplos bancos apenas neste grupo; variantes específicas de oqxB como oqxB25 e oqxB19, associadas a sistemas de efluxo adaptativo; e genes reguladores como rpoB, ileS e marA, implicados na resistência basal e controle transcricional de mecanismos de defesa bacteriana. Esses achados sugerem que, embora os indivíduos não caquéticos apresentem uma maior carga total e diversidade de genes de resistência, os caquéticos expressam um perfil qualitativamente distinto, potencialmente refletindo pressões seletivas específicas impostas pela condição clínica e pelo estado inflamatório persistente.

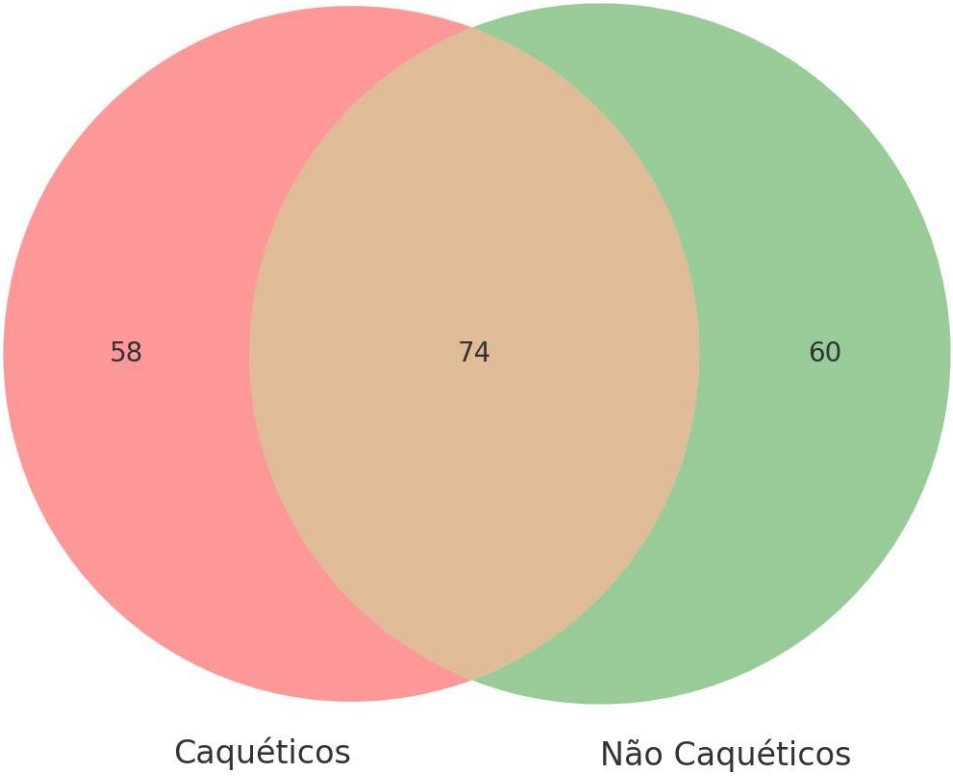


Figura 3. Sobreposição dos genes de resistência antimicrobiana identificados em indivíduos caquéticos e não caquéticos.

Além das diferenças qualitativas observadas nos genes exclusivos e compartilhados, a carga média de resistência por amostra positiva também apresentou variações relevantes entre os grupos, conforme ilustrado na figura 4.

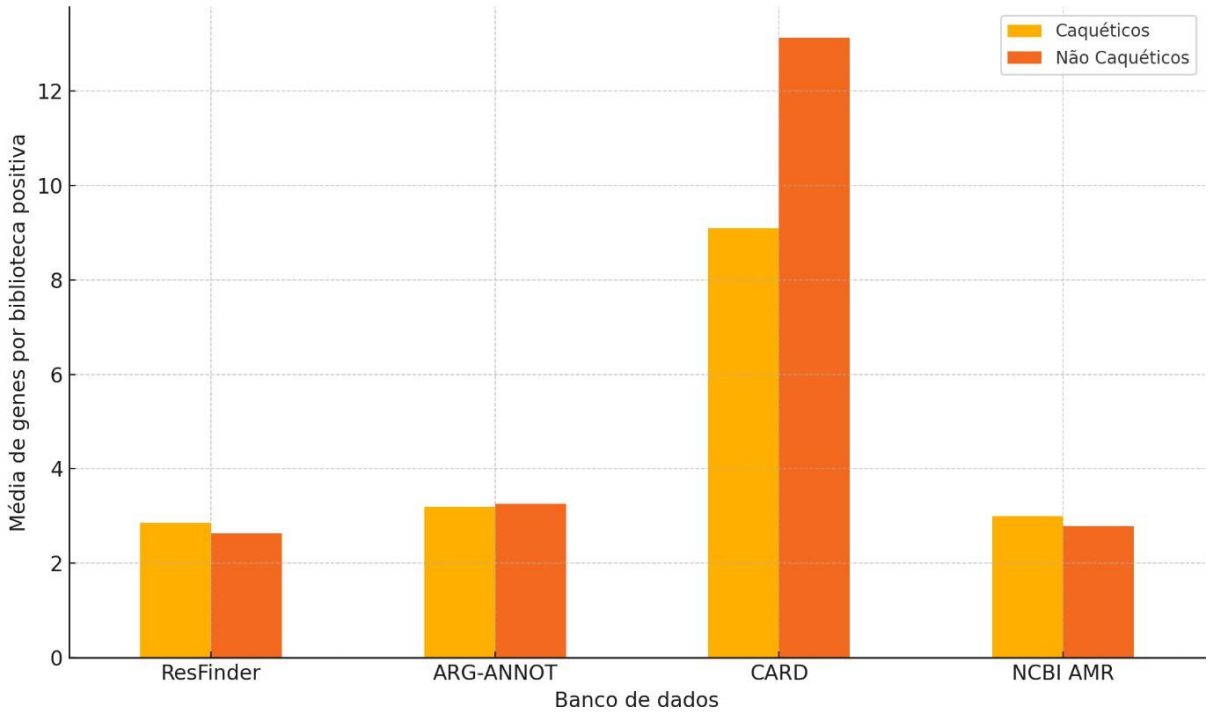


Figura 4. Média de genes de resistência antimicrobiana detectados por grupo clínico entre as bibliotecas com resultado positivo.

Assim, a integração multibanco dos dados revelou não apenas um resistoma intestinal amplamente distribuído em humanos com ou sem caquexia, mas também permitiu a identificação de padrões diferenciais e genes exclusivos com possível valor como biomarcadores funcionais da condição clínica. Os resultados reforçam a importância de abordagens abrangentes e comparativas na caracterização do resistoma humano em contextos clínicos complexos.

4. Discussão

A presente investigação metagenômica buscou discernir o perfil de resistência a antimicrobianos (RAM) na microbiota intestinal de pacientes acometidos por caquexia, uma síndrome multifatorial complexa caracterizada por inflamação crônica e perda progressiva de massa muscular (FEARON *et al*., 2011; ARGILÉS *et al*., 2014). Os achados revelam um resistoma intestinal dinâmico e distinto entre indivíduos caquéticos e não caquéticos, com implicações notáveis para a compreensão da ecologia microbiana em estados de doença crônica.

A ubíqua detecção de genes de resistência antimicrobiana (ARGs) em ambas as coortes, embora com maior carga e diversidade nos indivíduos não caquéticos, corrobora a concepção de que o trato gastrointestinal humano constitui um reservatório fundamental de ARGs, independentemente do estado de saúde, conforme demonstrado em estudos prévios que mapearam o resistoma em populações diversas (PALLEJA *et al*., 2016; FORSBERG *et al*., 2014). A predominância de genes da classe Tet (tet(M), tet(O), tet(Q), tet(W), tet(32), tet(41), tet(44), tet(X)) é um reflexo da pressão seletiva exercida pelo uso prolongado e difundido de tetraciclinas (SLATER *et al*., 2019). A heterogeneidade alélica dentro desta classe, bem como a presença de genes como blaOXA−486, blaOXY−1−7 e blaSST−1, indicam uma disseminação horizontal ativa via elementos genéticos móveis (MGEs), um vetor primordial na evolução e propagação da RAM (NESME *et al*., 2014; SOUZA *et al*., 2020).

A análise multi-banco (ResFinder, ARG-ANNOT, CARD, NCBI AMR) permitiu uma caracterização refinada do resistoma. O banco CARD, em particular, revelou a presença significativa de genes regulatórios e adaptativos, incluindo rpoB, ileS, acrAB, emrAB, mdt operons, tolC, yojI, ugd, marA, ramA, evgS/A e H−NS. Tais genes são cruciais na modulação da expressão de múltiplos mecanismos de resistência e na resposta bacteriana ao estresse ambiental (JIA *et al*., 2017; LI *et al*., 2015). A exclusividade de genes como ileS, rpoB e marA nas amostras caquéticas sugere um enriquecimento de mecanismos de resistência constitutiva e regulatória nesta população. Este achado é convergente com a fisiopatologia da caquexia, onde o estado inflamatório sistêmico crônico pode induzir alterações no microambiente intestinal que favorecem a seleção e proliferação de microrganismos mais adaptados e intrinsecamente resistentes (ARGILÉS *et al*., 2014; ANKER; VON HAEHLING, 2014).

Em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), por exemplo, que também apresentam um componente inflamatório crônico, a disbiose intestinal e o uso frequente de antimicrobianos estão intrinsecamente ligados a um aumento na abundância e diversidade de ARGs (HAREL *et al*., 2017; HENKE *et al*., 2019). Similarmente, em pacientes com cirrose hepática, onde a inflamação sistêmica e a translocação bacteriana são comuns, observa-se um

enriquecimento do resistoma, incluindo genes de efluxo e beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) (GARG *et al*., 2017; QIN *et al*., 2014). O enriquecimento de genes regulatórios em caquéticos pode ser análogo a esses cenários, onde a persistência de um ambiente inflamatório exerce uma pressão seletiva contínua sobre a microbiota.

Um dos achados mais relevantes foi a detecção do gene dfrF, associado à resistência à trimetoprima, exclusivamente nas amostras de pacientes caquéticos, corroborado por ambos os bancos ARG-ANNOT e NCBI AMR. A trimetoprima é um inibidor da diidrofolato redutase bacteriana, e a resistência a ela pode ser mediada por uma plêiade de genes dfr (HUANG *et al*., 2019). A presença exclusiva de dfrF neste grupo pode ser um marcador de pressões seletivas específicas ou de exposições antimicrobianas prévias. Pacientes com caquexia são frequentemente imunocomprometidos e, portanto, mais suscetíveis a infecções recorrentes, demandando tratamentos antimicrobianos frequentes e prolongados (BARAZZONI *et al*., 2017; VAN DE BEEK *et al*., 2020), o que inevitavelmente molda o resistoma. Este padrão de resistência específica é similar ao observado em pacientes com fibrose cística, uma doença crônica com inflamação pulmonar persistente e infecções bacterianas recorrentes, onde a pressão seletiva de tratamentos antimicrobianos leva à seleção de genótipos de resistência específicos, como os genes blaOXA e aminoglycosidemodifyingenzymes(AMEs) (CULLINANE *et al*., 2014; BENTO *et al*., 2017).

Adicionalmente, variantes específicas do sistema de efluxo oqxB (oqxB25 e oqxB19) foram mais diversas e presentes nas amostras caquéticas. Os sistemas de efluxo da família RND, como OqxAB, são determinantes cruciais de resistência multidroga (MDR), conferindo extrusão de uma ampla gama de antimicrobianos (BLASCHKE *et al*., 2014; CHEN *et al*., 2018). O enriquecimento dessas variantes em pacientes caquéticos pode indicar uma adaptação da microbiota a um ambiente com presença constante de múltiplas classes de antimicrobianos, ou a colonização por bactérias com um repertório constitutivo mais robusto de mecanismos de efluxo. Tal fenômeno é também documentado em pacientes com doença renal crônica, onde a disbiose urêmica e a necessidade de terapias antimicrobianas frequentes selecionam microrganismos portadores de bombas de efluxo, contribuindo para a resistência generalizada (WONG *et al*., 2019; ESTEVE *et al*., 2020).

Embora a carga total de ARGs e a diversidade taxonômica do microbioma possam ser reduzidas em estados disbióticos como a caquexia, o presente estudo sugere um repertório qualitativamente distinto e clinicamente relevante de genes de resistência (VENTOLA, 2015; CROFTS *et al*., 2017). A disbiose intestinal, um componente integral da caquexia, pode

exacerbar a translocação de ARGs do lúmen intestinal para a corrente sanguínea, aumentando o risco de infecções sistêmicas por patógenos resistentes em pacientes já imunocomprometidos (RAUTAVA *et al*., 2012; SOMMER; DANTAS, 2013). Este cenário é análogo ao de pacientes em unidades de terapia intensiva (UTIs), onde a disbiose e a pressão seletiva de antimicrobianos resultam em um resistoma altamente enriquecido e complexo, com implicações diretas na morbidade e mortalidade (GARETH *et al*., 2019; WEINGARTNER *et al*., 2019).

A abordagem metagenômica, ao fornecer uma visão imparcial do resistoma, superou as limitações dos métodos baseados em cultura, que subestimam a real diversidade da resistência (WOOLEY *et al*., 2010; KENNEDY *et al*., 2011). A capacidade de identificar novos mecanismos e elucidar vias de transmissão inacessíveis por metodologias tradicionais reforça a imperatividade da metagenômica para a vigilância e o controle da RAM (WRIGHT, 2007; D'COSTA *et al*., 2011).

Conclusão

Este estudo pioneiro, empregando uma abordagem metagenômica, revelou um perfil de resistência a antimicrobianos distintivo na microbiota intestinal de pacientes com caquexia. Os resultados indicam que, embora a carga total de genes de resistência possa ser menor em indivíduos caquéticos em comparação com não caquéticos, existe um enriquecimento qualitativo de genes regulatórios e de resistência específica a determinadas classes de antimicrobianos (como trimetoprima e via sistemas de efluxo). Esses achados sugerem que a inflamação crônica e a disbiose inerentes à caquexia impõem pressões seletivas únicas sobre o microbioma intestinal, culminando em um resistoma adaptado e clinicamente relevante.

A identificação de marcadores de resistência exclusivos, como o gene dfrF e variantes de oqxB, em pacientes caquéticos ressalta a necessidade de estratégias terapêuticas antimicrobianas personalizadas para esta população vulnerável. As informações geradas são cruciais para o desenvolvimento de diretrizes clínicas mais assertivas, a otimização de regimes de tratamento e a implementação de medidas de controle de infecção mais eficazes, visando mitigar a disseminação da resistência antimicrobiana e, consequentemente, melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida de pacientes com caquexia. Este estudo estabelece uma base para futuras investigações longitudinais e multiômicas, que poderão aprofundar a compreensão da dinâmica do resistoma em caquexia e sua interconexão com a progressão da doença e as respostas terapêuticas.



Referências

AL-MAHTAB, M. *et al*. Functional metagenomics: a robust tool for exploring antibiotic resistance genes. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, London, v. 16, n. 1, p. 25, 2017.

ANDREWS, S. **FastQC**: A quality control tool for high throughput sequence data. 2010. Disponível em: https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/. Acesso em: 17 jun. 2025.

ANKER, S. D.; VON HAEHLING, S. Cachexia in chronic heart failure: definitions and therapeutic approaches. **Heart Failure Reviews, Dordrecht**, v. 19, n. 3, p. 433-439, 2014.

ANKER, S. D.; VON HAEHLING, S. Inflammatory mediators in cachexia and their potential as therapeutic targets. **Nature Reviews Endocrinology**, [*S. l.*], v. 10, n. 10, p. 575-587, 2014.

ARGILÉS, J. M. *et al*. Cachexia: a new definition. **Cellular Physiology and Biochemistry**, Basel, v. 34, n. 4, p. 1090-1094, 2014.

ARGILÉS, J. M. *et al*. Cancer cachexia: understanding the molecular basis for an early intervention. **Cancer Treatment Reviews**, [*S. l.*], v. 40, n. 4, p. 603-607, 2014.

BARAZZONI, R. *et al*. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 36, n. 6, p. 1428-1449, 2017.

BARAZZONI, R. *et al*. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. **Clinical Nutrition**, [*S. l.*], v. 36, n. 5, p. 1187-1203, 2017.

BENTO, S. D. *et al*. Metagenomic insights into the resistome of cystic fibrosis airways. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [*S. l.*], v. 61, n. 10, e00624-17, 2017.

BLASCHKE, A. J. *et al*. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria: a major contributor to antimicrobial resistance. **Frontiers in Microbiology**, [*S. l.*], v. 5, p. 481, 2014.

BLASCHKE, B. M. *et al*. Gut microbiome and cachexia in cancer: cause or consequence? **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 524-530, 2014.

BRADFORD, P. A.; NATHAN, C. New approaches to antibacterial drug discovery. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, Cold Spring Harbor, v. 3, n. 3, a012586, 2013.

BUSH, K. *et al*. A new functional classification scheme for beta-lactamases and other penicillin-binding proteins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [*S. l.*], v. 55, n. 3, p. 1251-1254, 2011.

BUSH, K. *et al*. Tackling antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 9, n. 12, p. 894-904, 2011.

CDC. **Antibiotic Resistance Threats in the United States**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2019.

CHEN, S. *et al*. Fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. Bioinformatics, [*S. l.*], v. 34, n. 17, p. i884–i890, 2018. DOI: https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty560.

CROFTS, T. S. *et al*. Shared antibiotic resistance on plasmids and chromosomes in the gut resistome. **Nature Microbiology**, London, v. 2, n. 4, p. 16287, 2017.

CROFTS, T. S. *et al*. The diversity of the resistome and its implications for antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, [*S. l.*], v. 15, n. 9, p. 555-562, 2017.

CULLINANE, A. B. *et al*. Antibiotic resistance in cystic fibrosis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [*S. l.*], v. 33, n. 8, p. 883-885, 2014.

D'COSTA, V. M. *et al*. Antibiotic resistance is ancient. **Nature**, London, v. 477, n. 7365, p. 459- 462, 2011.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, Washington, v. 74, n. 3, p. 417-433, 2010.

DURAND, J. *et al*. The role of the gut microbiota in antibiotic resistance. **Pharmacological Research**, Amsterdam, v. 147, p. 104374, 2019.

ESTEVE, D. *et al*. Gut microbiota and chronic kidney disease: from dysbiosis to new therapeutic strategies. **Nutrients**, [*S. l.*], v. 12, n. 8, p. 2351, 2020.

EVANS, W. J. *et al*. Cachexia: a new definition. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 27, n. 6, p. 793-799, 2008.

EWELS, P. *et al*. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. **Bioinformatics**, [*S. l.*], v. 32, n. 19, p. 3047–3048, 2016. DOI: https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw354.

FAIR, R. J.; TOR, Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. **Perspectives in Medicinal Chemistry**, Auckland, v. 6, p. 25-64, 2014.

FEARON, K. C. H. *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet Oncology**, London, v. 12, n. 5, p. 489-495, 2011.

FORSBERG, K. J. *et al*. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. **Science**, Washington, v. 337, n. 6098, p. 1107-1111, 2012.

GALAXY EUROPE. **Galaxy platform for accessible, reproducible and collaborative biomedical analyses**. Disponível em: https://usegalaxy.eu. Acesso em: 17 jun. 2025.

GARETH, W. *et al*. The impact of the gut microbiome on infection in the ICU. **Critical Care**, [*S. l.*], v. 23, n. 1, p. 175, 2019.

GARG, P. *et al.* Fecal resistome in patients with cirrhosis: an in-depth metagenomic analysis. **Gut**, [*S. l.*], v. 66, n. 12, p. 2145-2153, 2017.

GIBSON, M. K. *et al*. Mobile genetic elements as scaffolds for the assembly of novel antibiotic resistance genes. **The ISME Journal**, London, v. 9, n. 11, p. 2351-2362, 2015.

GUY, L. *et al*. ARG-ANNOT: a bioinformatic tool to discover antibiotic resistance genes in bacterial genomes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 58, n. 1, p. 212–220, 2014. DOI: https://doi.org/10.1128/AAC.01310-13. Disponível em: endereço eletrônico. Acesso em: dia mês ano.

HANDELSMAN, J. Metagenomics: applications of genomics to uncultured microorganisms. Microbiology and Molecular Biology Reviews, Washington, v. 68, n. 4, p. 669-685, 2004.

HANDZLIK, L. *et al*. The role of chronic inflammation in muscle wasting and cachexia: a systematic review. **Journal of Cachexia**, Sarcopenia and Muscle, Berlin, v. 4, n. 4, p. 239-250, 2013.

HAREL, J. *et al*. The resistome of the gut microbiota in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, [*S. l.*], v. 11, n. 11, p. 1381-1389, 2017.

HENKE, M. T. *et al.* The distal gut microbiota and antimicrobial resistance in inflammatory bowel disease. **Cell Host & Microbe**, [*S. l.*], v. 26, n. 5, p. 627-639.e5, 2019.

HUANG, H. *et al*. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole in a clinical isolate of Klebsiella pneumoniae mediated by a novel dihydrofolate reductase gene, dfrF. **MicrobiologyOpen**, [*S. l.*], v. 8, n. 5, e00703, 2019.

JIA, B. *et al*. CARD 2017: expansion and model-centric curation of the comprehensive antibiotic resistance database. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 45, n. D1, p. D566– D573, 2017. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkw1004.

KENNEDY, K. *et al*. The soil resistome: a reservoir of antibiotic resistance genes. Frontiers in **Microbiology**, Lausanne, v. 2, p. 210, 2011.

KENNEDY, T. *et al*. Metagenomics: what does it mean for clinical microbiology? **Current Opinion in Microbiology**, [*S. l.*], v. 14, n. 5, p. 582-588, 2011.

LAXMINARAYAN, R. *et al.* Access to effective antimicrobials: a global challenge. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10014, p. 168-176, 2016.

LAXMINARAYAN, R. *et al*. Economics of antibiotic resistance: a research agenda. **The Lancet Infectious Diseases**, [*S. l.*], v. 16, n. 1, p. 119-125, 2016.

LAXMINARAYAN, R. *et al*. Global antibiotic resistance: research challenges. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 13, n. 12, p. 1059-1068, 2013.

LI, D. *et al*. MEGAHIT: an ultra-fast single-node solution for large and complex metagenomics assembly. **Bioinformatics**, [S. l.], v. 31, n. 10, p. 1674-1676, 2015.

LI, M. *et al*. Gut microbiota and antibiotic resistance. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 10, p. 1950, 2019.

LIU, B. *et al*. Antibiotic resistome of a swine farm in China. **Environmental Science & Technology**, Washington, v. 46, n. 24, p. 13543-13549, 2012.

MEEKER, D. *et al*. The One Health approach to antimicrobial resistance: building a global response. **PLoS Pathogens**, San Francisco, v. 15, n. 7, e1007824, 2019.

MUSCARITOLI, M. *et al*. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (EFNS). **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 29, n. 1, p. 154-159, 2010.

NATHAN, C.; ANDES, D. The antibiotic crisis: what now? **Nature Medicine**, New York, v. 10, n. 11, p. 1157-1159, 2004.

NCBI. **Bacterial Antimicrobial Resistance Reference Gene Database**. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/antimicrobial-resistance/. Acesso em: 17 jun. 2025.

NESME, J. *et al*. Large-scale metagenomic analysis of plasmids reveals their key role in bacterial adaptation to terrestrial soil. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 111, n. 11, p. 4087-4092, 2014.

NESME, J. *et al*. Metagenomic analysis of the soil resistome: what does it tell us about the spread of antibiotic resistance? **Current Opinion in Microbiology**, [S. l.], v. 19, p. 30- 36, 2014.

O'NEILL, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. **Review on Antimicrobial Resistance**, London, 2016.

PALLEJA, A. *et al*. Changing gut microbial resistance during cancer treatment: a metagenomic analysis. **Cell Host & Microbe**, Cambridge, MA, v. 19, n. 5, p. 690-701, 2016.

PALLEJA, A. *et al*. The human gut resistome is highly variable. **mBio**, [*S. l.*], v. 7, n. 2, e00322- 16, 2016.

PAMER, E. G. The intestinal microbiota and antimicrobial resistance. **Trends in Molecular Medicine**, Cambridge, v. 22, n. 7, p. 606-615, 2016.

PEHRSSON, E. C. *et al*. Interplay between the gut microbiome and host metabolism in health and disease. **Nature Communications**, London, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2016.

PRESTINACI, F. *et al*. Antimicrobial resistance: a global public health problem. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 15, n. 12, p. 1388-1393, 2015.

QIN, N. *et al*. The gut microbiome of cirrhosis patients with and without complications. **PLoS One**, [*S. l.*], v. 9, n. 11, e112952, 2014.

RAUTAVA, S. *et al*. The intestinal microbiota and gastrointestinal barrier function. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 74, p. 403-421, 2012.

RAUTAVA, S. *et al*. The intestinal microbiota and its role in immune development, health and disease. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, [S. l.], v. 42, n. 9, p. 305-317, 2012.

ROBINSON, T. P. *et al*. Global livestock production systems and antimicrobial use: a systematic review. **The Lancet Planetary Health**, London, v. 1, n. 7, e299-e312, 2016.

SEEMANN, T. **ABRicate**: Mass screening of contigs for antimicrobial and virulence genes. 2025. Disponível em: https://github.com/tseemann/abricate. Acesso em: 17 jun. 2025.

SLATER, C. B. *et al*. Trends in antibiotic resistance genes in the environment. **Current Opinion in Biotechnology**, [*S. l.*], v. 55, p. 240-245, 2019.

SOMMER, M. O. A.; DANTAS, G. Antibiotics and the resistome. **Current Opinion in Microbiology**, London, v. 16, n. 5, p. 556-563, 2013.

SOMMER, M. O. A. *et al*. The antibiotic resistome: a global view. **Current Opinion in Microbiology**, London, v. 12, n. 5, p. 497-502, 2009.

SOUZA, V. C. *et al*. Dissemination of antibiotic resistance genes in the environment: a review. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 1475-1483, 2020.

SPELLBERG, B. *et al*. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 46, n. 10, p. 155-164, 2008.

VAN DE BEEK, D. *et al*. Gut microbiota and host immune responses: implications for infectious diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, [*S. l.*], v. 20, n. 1, p. e1-e12, 2020.

VAN DE BEEK, E. R. *et al*. The gut microbiome and antimicrobial resistance: an interactive relationship. **FEMS Microbiology Reviews**, Oxford, v. 44, n. 6, p. 719-743, 2020.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P & T: a Peer- Reviewed **Journal for Formulary Management**, Plainsboro, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015.

WEINGARTNER, T. C. *et al*. The gut resistome in critical illness. **Annals of Translational Medicine**, [*S. l.*], v. 7, n. 12, p. 278, 2019.

WHO. **No time to wait**: securing the future from drug-resistant infections. Geneva: WHO, 2019.

WONG, J. *et al*. Gut microbiota and chronic kidney disease: a review of current knowledge and future perspectives. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, [*S. l.*], v. 28, n. 4, p. 306-311, 2019.

WOOLEY, J. C. *et al*. Metagenomics: a guide to the tools and applications. **PLoS Computational Biology**, San Francisco, v. 6, n. 1, e1000652, 2010.

WOOLEY, J. C. *et al*. A standardized framework for metagenomic data analysis. **Nature Methods**, [*S. l.*], v. 7, n. 8, p. 637-644, 2010.

WRIGHT, G. D. The antibiotic resistome: the resistance genes of the environmental microbiota. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 115, n. 5, p. 709-714, 2007.

WRIGHT, G. D. The antibiotic resistome: the totality of antibiotic resistance genes in bacteria. **Environmental Microbiology Reports**, [*S. l.*], v. 9, n. 5, p. 642-646, 2007.

ZAHRAN, A. *et al*. Functional metagenomics: a powerful tool for discovering novel genes and enzymes. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Berlin, v. 104, n. 21, p. 9073-9086, 2020.

ZANKARI, E. *et al*. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 67, n. 11, p. 2640–2644, 2012. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dks261.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo investigou, de forma inédita, o perfil do resistoma fecal de indivíduos com e sem caquexia por meio de análise metagenômica baseada em dados públicos oriundos do BioProject PRJNA626477. Através da aplicação de ferramentas bioinformáticas robustas e bancos de dados especializados em resistência a antimicrobianos — ResFinder, CARD, ARG-ANNOT e NCBI AMR — foi possível traçar um panorama detalhado dos genes de resistência presentes nas amostras, considerando sua diversidade, frequência e distribuição funcional.

Os resultados obtidos evidenciaram diferenças marcantes no perfil de resistência antimicrobiana entre indivíduos caquéticos e não caquéticos, destacando não apenas a presença de genes exclusivos em determinados grupos, mas também sugerindo potenciais associações entre a condição clínica de caquexia e a composição funcional do resistoma intestinal. A predominância de genes associados à resistência a β-lactâmicos, tetraciclinas, aminoglicosídeos e macrolídeos, assim como a identificação de mecanismos de resistência mediada por bombas de efluxo e modificações enzimáticas, ressalta a complexidade microbiana e os desafios terapêuticos envolvidos.

A ausência de metadados clínicos individuais representou uma limitação relevante, impedindo correlações diretas entre a carga de resistência e características clínicas específicas. No entanto, a estratégia metodológica adotada, baseada em inferência cuidadosa dos títulos dos experimentos e categorização dos grupos, mitigou parcialmente tal limitação, possibilitando uma análise estratificada entre grupos contrastantes.

Diante da crescente ameaça representada pela resistência antimicrobiana e da vulnerabilidade clínica de pacientes com caquexia — frequentemente submetidos a múltiplos regimes terapêuticos e imunossupressores — os achados deste estudo ganham relevância translacional, sugerindo que o resistoma intestinal pode atuar como importante marcador de risco e alvo terapêutico em contextos clínicos complexos. Além disso, este trabalho contribui para o avanço da microbiologia in silico, consolidando a utilidade da metagenômica no monitoramento de genes de resistência em populações humanas vulneráveis.

Recomenda-se que futuros estudos incorporem dados clínicos individualizados, bem como análises longitudinais e funcionais, a fim de validar as associações observadas e explorar o impacto da caquexia na dinâmica do resistoma intestinal. A integração de dados ômicos, clínicos e ecológicos poderá lançar novas luzes sobre os mecanismos que interligam desnutrição, disbiose e resistência microbiana em populações humanas.

REFERÊNCIAS

ALCOCK, B. P. *et al*. Card: the comprehensive antibiotic resistance database. **Nucleic Acids Research**, v.48, n.D1, p.D517–D525, 2020.

ARGILÉS, J. M. *et al*. Cachexia and sarcopenia in chronic illness: a multifactorial syndrome of muscle wasting and dysfunction. **Clinical Nutrition**, v.38, n.4, p.1715–1726, 2019.

BINDELS, L. B. *et al*. Synbiotic approach restores intestinal homeostasis and prolongs survival in leukaemic mice with cachexia. **The ISME Journal**, v.10, n.6, p.1456–1470, 2016.

BORTOLAIA, V. *et al*. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.75, n.12, p.3491–3500, 2020.

BROWN, E. D.; WRIGHT, G. D. Antibacterial drug discovery in the resistance era. **Nature**, v.529, p.336–343, 2016.

CHOPRA, I.; ROBERTS, M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.65, n.2, p.232–260, 2001.

CURY, J. *et al*. Microbial antibiotic resistance within the human microbiota: ecology and evolution in response to clinical interventions. **Emerging Topics in Life Sciences**, v.4, n.2, p.177–188, 2020.

DARBY, E. M. *et al*. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. **Nature Reviews Microbiology**, v.21, n.5, p.280–295, 2023.

DAVIDOVICS, Z. H. *et al*. Fecal transplant in children with Clostridioides difficile gives insights into intestinal microbiome disruption and recovery. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.68, n.1, p.30–36, 2019.

DELCOUR, A. H. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics**, v.1794, n.5, p.808–816, 2009.

DEBSKI, M. *et al*. Microbiota donor selection for fecal microbiota transplantation in immunocompromised patients. **World Journal of Gastroenterology**, v.27, n.46, p.7980–7992, 2021.

EVANS, W. J. *et al*. Cachexia: a new definition. Clinical Nutrition, v.27, n.6, p.793–799, 2008.

FEARON, K. *et al*. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet Oncology**, v.12, n.5, p.489–495, 2011.

FREDRIKSEN, S. *et al*. Resistome expansion in disease-associated human gut microbiomes. **Microbiome**, v.11, art.166, 2023.

GENTON, L. *et al*. Targeting the gut microbiota to treat cachexia. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.9, art.305, 2019.

GHOSH, S. *et al*. The role of gut microbiome and its metabolite profile in cachexia of cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v.170, p.103597, 2022.

HANDELSMAN, J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.68, n.4, p.669–685, 2004.

JEONG, S. J. *et al*. Cancer cachexia induces gut microbial dysbiosis in a mouse model. **Nutrients**, v.12, n.4, p.1107, 2019.

KATAYAMA, Y.; ZHANG, H. Z.; CHAMBERS, H. F. PBP 2a mutations producing very-high-level resistance to β-lactams. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, n.2, p.429–432, 2000.

LAW, M. L. Cancer cachexia: pathophysiology and association with cancer-related pain. **Frontiers in Pain Research**, v.3, art.971295, 2022.

LIU, J. *et al*. Gut resistome profiling reveals high diversity and fluctuations in pancreatic cancer cohorts. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.14, p.1354234, 2024.

MARTEAU, P. Probiotics, prebiotics, synbiotics: ecological treatment for inflammatory bowel disease? **Gut**, v.67, n.5, p.889–890, 2018.

MARTÍNEZ, J. L.; BAQUERO, F. Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v.119, n.2, p.68–77, 2014.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology Spectrum**, v.4, n.2, 2016.

NIKAIDO, H.; PAGÈS, J. M. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. **FEMS Microbiology Reviews**, v.36, n.2, p.340– 363, 2012.

NI, B. *et al*. Gut microbiota and short-chain fatty acid alterations in cachectic cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v.12, n.6, p.2007–2021, 2021.

PANEBIANCO, C. *et al*. Targeting gut microbiota in cancer cachexia: towards new treatment options. **International Journal of Molecular Sciences**, v.24, n.3, art.1849, 2023.

PATERSON, D. L.; HARRISON, S. R. Antibiotic resistance: A sheathed knife, not a wooden club. **The Lancet**, v.391, n.10134, p.2305–2307, 2018.

PERICHON, B.; COURVALIN, P. VanA-type vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53, n.11, p.4580–4587, 2009.

PETERSEN, T. N. *et al*. Meta-analysis of clinical efficacy of fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. **Journal of Clinical Microbiology**, v.56, n.9, e01384-17, 2017.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v.20, n.3, p.440–458, 2007.

SARDZIKOVA, S. *et al*. Gut diversity and the resistome as biomarkers of febrile neutropenia outcome in paediatric oncology patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Scientific Reports**, v.14, n.1, p.5621, 2024.

SHAO, Y. *et al*. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caecum of protein-malnourished mice. **Nature Microbiology**, v.4, n.3, p.416–427, 2019.

SHAFI, A. A. *et al*. The human gut resistome: current concepts and future prospects. World **Journal of Gastroenterology**, v.23, n.48, p.8920–8933, 2017.

SHEN, Z. *et al*. An extensive antimicrobial resistome in Cacharensis. **Microbial Genomics**, v.6, n.7, e000352, 2020.

SKÖLD, O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. **Drug Resistance Updates**, v.3, n.3, p.155–160, 2000.

SUN, J. *et al*. Contribution of the multidrug efflux pumps to isoniazid resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. **Emerging Microbes & Infections**, v.2, n.1, e26, 2013.

TORRES-CORTÉS, G. *et al*. Characterization of novel antibiotic resistance genes identified by functional metagenomics on soil samples. **Environmental Microbiology**, v.13, n.5, p.1101–1114, 2011.

TURNBAUGH, P. J. *et al*. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. **Nature**, v.449, p.804–810, 2007.

TURNER, S. *et al*. Monoresistance to rifampicin: should tuberculosis treatment and resistance algorithms include rifampicin? **European Respiratory Journal**, v.55, n.1, 2019.

VANDERVEEN, B. N. *et al*. Involvement of the gut microbiota in cancer cachexia. American **Journal of Physiology-Cell Physiology**, v.327, n.3, p.C661–C670, 2024.

VIVARELLI, S. *et al*. Gut microbiota and cancer: from pathogenesis to therapy. Cancers, v.11, n.1, art.38, 2019.

VON HAEHLING, S. *et al*. Cachexia: a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, v.1, n.1, p.1–5, 2010.

WRIGHT, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. Advanced Drug Delivery Reviews, v.57, n.10, p.1451–1470, 2005.

YANG, Y. *et al*. ARGs-OAP v3.0: a robust online platform for analyzing antibiotic resistance genes and mobilome in metagenomic data. Nucleic Acids Research, v.50, n.W1, p.W106–W116, 2022.

ZIEMONS, J. *et al*. Gut microbiota and metabolic aspects of cancer cachexia. **Best Practice**

& Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v.35, n.3, art.101508, 2021.

ZHANG, B. *et al*. Excessive bile acid activation of mTORC1 and its pharmacological inhibition by octreotide in cancer-associated cachexia. **Nature Communications**, v.10, n.1, p.5164, 2019.

ZHENG, J. X. *et al*. Linezolid resistance in staphylococci: a review. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v.29, n.2, p.121–132, 2015.