

A RELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE ANTIMICROBIANOS EM MATRIZES AMBIENTAIS E OS RESERVATÓRIOS AMBIENTAIS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA (MRSA)

*The relation between the presence of antimicrobials in environmental matrices
and the methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) environmental
reservoirs*

Leandro Fonseca de Lima
Universidade Federal de Goiás

Jamira Dias Rocha
Universidade Estadual de Goiás

Isabela Náthaly Machado da Silva
Universidade Estadual de Goiás

Náthala Maria Simão
Universidade Estadual de Goiás

Gisele Augusto Rodrigues de Oliveira
Universidade Federal de Goiás

Elisa Flávia Luiz Cardoso Bailão
Universidade Estadual de Goiás

RESUMO

O uso indiscriminado e excessivo de antimicrobianos resulta em contaminação ambiental, o que leva à exposição contínua de microrganismos a concentrações subterapêuticas desses medicamentos. Isso promove o surgimento de cepas bacterianas resistentes a antibióticos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), representando uma preocupação significativa para a Uma Só Saúde. A resistência antimicrobiana é um problema global crítico que afeta humanos, animais, plantas e o meio ambiente. Inicialmente, MRSA estava confinada a instalações hospitalares, sendo considerada um dos patógenos nosocomiais mais prevalentes. No entanto, nas últimas décadas, novos clones de MRSA evoluíram para uma ameaça significativa, causando infecções não apenas adquiridas em hospitais, mas também invadindo a comunidade, infectando pessoas sem fatores de risco predisponentes e surgindo na pecuária. A prevalência e a epidemiologia de MRSA estão mudando constantemente, com novos clones de MRSA aparecendo em diferentes regiões geográficas. Portanto, MRSA pode causar extensa morbidade, mortalidade e ônus econômico na medicina humana e veterinária. Nesse sentido, esta revisão narrativa tem como objetivo destacar que esse ciclo de contaminação por MRSA, envolvendo hospitais, comunidade e animais (selvagens e de criação), é um problema crescente para a Uma Só Saúde, potencializado pela presença constante de antimicrobianos em matrizes ambientais.

Palavras-chaves: Resistência antimicrobiana; Saúde Única; Segurança hídrica.

ABSTRACT

The indiscriminate and excessive use of antimicrobials leads to environmental contamination, resulting in the continual exposure of microorganisms to sub-therapeutic concentrations of these drugs. This fosters the emergence of antibiotic-resistant bacterial strains, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), posing a significant One Health concern since antimicrobial resistance is a critical global problem affecting humans, animals, plants, and the environment. Initially, MRSA was confined to hospital facilities, being considered one of the most prevalent nosocomial pathogens. However, in recent decades, new clones of MRSA have evolved into a significant threat, causing infections not only acquired in hospitals but also invading the community, infecting people without predisposing risk factors, and emerging in livestock farming. The prevalence and epidemiology of MRSA are constantly evolving, with new MRSA clones emerging in various geographic regions. Therefore, MRSA can cause extensive morbidity, mortality, and economic burden in human and veterinary medicine. In this sense, this narrative review aims to highlight that the MRSA contamination cycle, involving hospitals, the community, and animals (both wild and livestock), is a growing One Health problem driven by the increasing due to the constant presence of antimicrobials in environmental matrices.

Keywords: Antimicrobial resistance; One Health; Water security.

A PRESENÇA DE ANTIMICROBIANOS EM MATRIZES AMBIENTAIS

Antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos utilizados para tratar e prevenir doenças causadas por microrganismos como bactérias e fungos, ao eliminá-los ou inibir seu crescimento (GUIMARÃES *et al.*, 2010). Esta classe de compostos farmacêuticos representa uma das principais descobertas do último século que mudou significativamente o tratamento de uma ampla gama de infecções (Polianciuc *et al.*, 2020). Eles têm sido amplamente utilizados em prol da saúde humana, animal e na produção de alimentos (KASIMANICKAM; KASIMANICKAM; KASIMANICKAM, 2021). No entanto, o aumento do consumo desses medicamentos levou à exposição de comunidades bacterianas e ecossistemas a uma grande quantidade de resíduos antimicrobianos (Polianciuc *et al.*, 2020).

O consumo estimado de antibióticos, em 67 países estudados, incluindo o Brasil, aumentou 16,3% nos anos de 2016 a 2023, de 29,5 para 34,3 bilhões de doses diárias definidas (DDDs), refletindo um aumento de 10,6% na taxa de consumo (de 13,7 para 15,2 DDDs por 1.000 habitantes por dia). Os aumentos foram mais pronunciados em países de renda média-alta e média-baixa. Até 2030, sem reduções em nações em desenvolvimento, como investimentos para melhorar a infraestrutura, especialmente água e saneamento, juntamente com melhor acesso à vacinação, projeta-se que o consumo global de antibióticos aumentará em 52,3%, chegando a 75,1 bilhões de DDDs (Klein *et al.*, 2024).

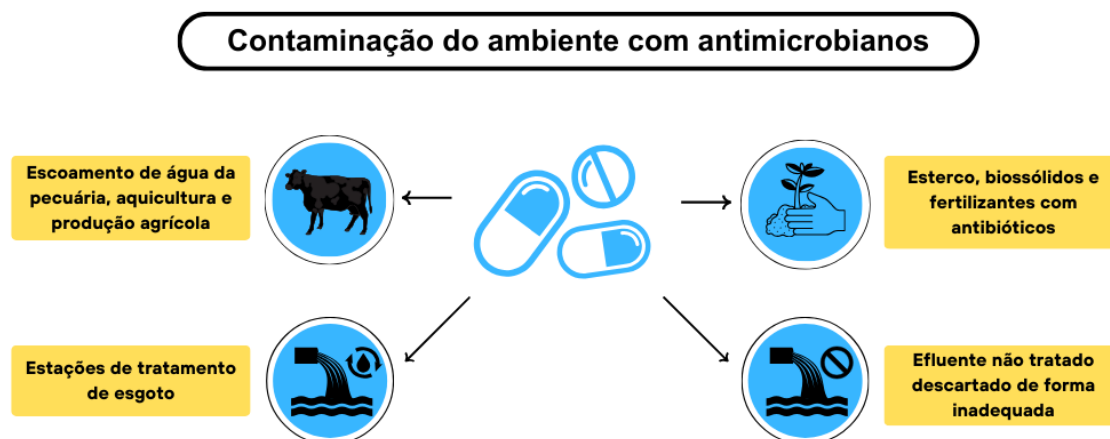
Apesar de seus benefícios, a liberação contínua de antimicrobianos no meio ambiente e seu potencial impacto adverso sobre os organismos vivos é uma grande preocupação (Cycon *et al.*, 2019). Antimicrobianos não afetam apenas a população alvo, mas também influenciam a população não alvo. Esses medicamentos podem afetar a sobrevivência, reprodução e metabolismo e alterar a estrutura da

comunidade e a função ecológica do ecossistema, incluindo a produção de biomassa e a biodiversidade. Além disso, o uso excessivo de antimicrobianos é um dos principais motores da resistência antimicrobiana (Rogowska; Zimmermann, 2022).

De acordo com Ma *et al.* (2021), penicilinas, macrolídeos e fluoroquinolonas são os antimicrobianos mais frequentes utilizados em humanos, enquanto tetraciclinas, penicilinas e sulfonamidas são os mais comumente usados em animais. As classes de antimicrobianos mais amplamente utilizadas na agricultura em nível global incluem tetraciclinas, aminoglicosídeos, β -lactâmicos, lincosamidas, macrolídeos e sulfonamidas (Manyi-Loh *et al.*, 2018). A ocorrência de antibióticos em diversos compartimentos ambientais, como matrizes aquáticas, solos e ar, está diretamente relacionada às suas características físico-químicas, tais como: coeficiente de partição óleo-água (Kow), fator de distribuição (Kd), constantes de dissociação ácida (pKa), volatilidade (pressão de vapor) e coeficiente de volatilização de Henry (KH) (Maghsodian *et al.*, 2022). Alguns antimicrobianos são facilmente degradados, como as penicilinas, enquanto outros são consideravelmente mais persistentes, como fluoroquinolonas e tetraciclinas, podendo persistir por mais tempo no ambiente, se espalhar mais e eventualmente acumular em concentrações mais altas (Maghsodian *et al.*, 2022; Rogowska; Zimmermann, 2022).

A contaminação ambiental por antimicrobianos pode ocorrer por meio de (i) efluentes tratados de estações de tratamento de esgoto, já que esses medicamentos não são completamente removidos no tratamento de águas residuais, após descarte inadequado de medicamentos, excreção humana ou fabricação farmacêutica; (ii) efluentes não tratados descartados inadequadamente; (iii) escoamento de água proveniente de pecuária, aquicultura e produção agrícola; (iv) aplicação de esterco, biossólidos e fertilizantes, provenientes de criações onde animais recebem antimicrobianos, em campos agrícolas (Figura 1) (Coutu *et al.* 2013; UNEP 2022; Givens *et al.*, 2023; Chin *et al.*, 2023).

Figura 1 – Rotas de contaminação ambiental com antimicrobianos. Água e solo são as principais matrizes ambientais contaminadas com agentes antimicrobianos por efluentes tratados e não tratados e práticas agropecuárias.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O resultado do uso indiscriminado e excessivo de antimicrobianos é a presença constante desses poluentes farmacêuticos no ambiente, levando ao surgimento de bactérias multirresistentes em matrizes ambientais (Xu *et al.*, 2011). Mesmo em concentrações baixas, os antimicrobianos representam um risco potencial para a seleção de bactérias resistentes. Em concentrações relativamente altas, o antimicrobiano é capaz de eliminar bactérias. Em contraste, em concentrações baixas, ele causa mudanças específicas no microrganismo, como o aumento da transferência horizontal de material genético entre bactérias, facilitando a evolução da resistência antimicrobiana (Linares *et al.*, 2006; Maiques *et al.*, 2006). As bactérias podem trocar material genético diretamente, facilitando a transmissão de genes resistentes a antimicrobianos entre diferentes cepas bacterianas por meio de um processo conhecido como transferência horizontal de genes (THG) (Soares; Garcia, 2020). Esse fenômeno é o movimento não sexual de informações genéticas entre genomas, por meio de três mecanismos genéticos bem compreendidos: transformação (DNA retirado do ambiente), conjugação (transferência direta de genes para outra célula) e transdução (transferência de genes via bacteriófagos) (Burmeister, 2015).

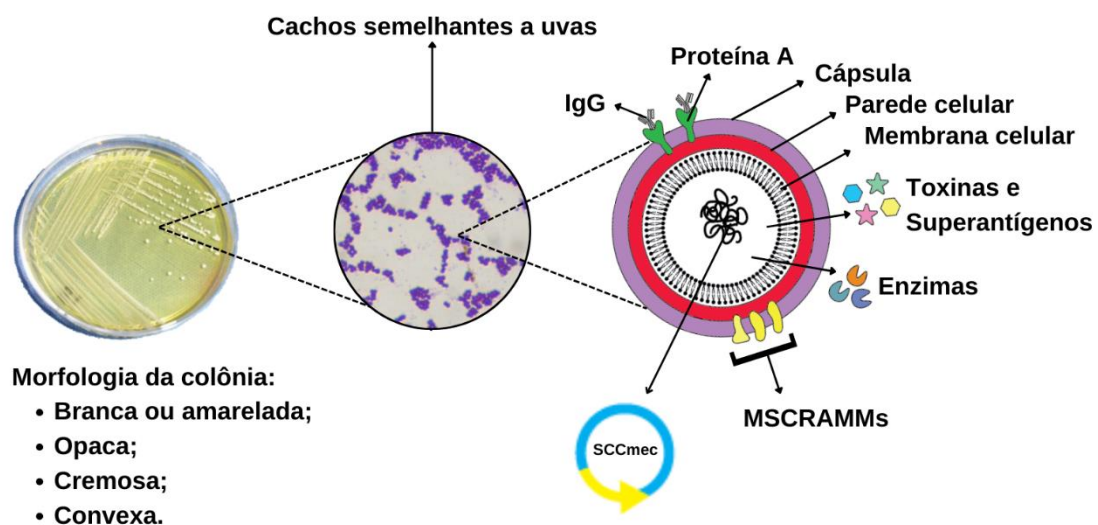
Embora a seleção de microrganismos resistentes possa ocorrer rapidamente em altas concentrações de antimicrobianos por meio da inibição das células suscetíveis, a seleção da resistência em baixas concentrações é mais complexa. Nesse caso, a seleção é baseada na diferença entre microrganismos suscetíveis e resistentes na presença de agentes antimicrobianos. Consequentemente, o deslocamento da população suscetível para a população mais resistente requer múltiplas duplicações, tornando a seleção de resistência um processo gradual (Martínez, 2017). Em resumo, a presença de genes de resistência antimicrobiana prejudica a diversidade das comunidades microbianas, reduzindo populações de microrganismos suscetíveis e promovendo mutações genéticas em bactérias, sendo autorreplicantes, resultando em um aumento significativo no número de microrganismos resistentes a medicamentos, que podem se deslocar por longas distâncias e permanecer ao longo do tempo (Chin *et al.*, 2023; Martínez, 2017).

STAPHYLOCOCCUS AUREUS E STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA (MRSA)

Staphylococcus sp. são bactérias Gram-positivas, com diâmetros de 0,5 - 1,5 µm e caracterizadas por cocos individuais, que se dividem em mais de um plano formando cachos semelhantes a uvas (Kloos; Bannerman, 1994) (Figura 2). Para identificar *Staphylococcus aureus*, várias características são analisadas, incluindo morfologia celular, coloração de Gram, produção de catalase, coagulase e pigmento, susceptibilidade a lisozima e lisostafina e produção anaeróbica de ácido a partir de glicose (Habib *et al.*, 2015). Em geral, as colônias de *S. aureus* são brancas ou amareladas, opacas, cremosas e convexas (Figura 2). Em ágar sangue, algumas cepas produzem beta-hemólise. Em manitol salgado, *S. aureus* é capaz de degradar o manitol, produzindo um ácido que altera a cor do substrato de rosa para amarelo (Simões *et al.*, 2013). Em meio Baird Parker, *S. aureus* forma colônias brilhantes de cor cinza-escura ao

reduzir o telurito. As colônias são rodeadas por uma zona opaca, geralmente com uma zona externa iridescente (Capita, Calleja, Moreno, 2001).

Figura 2 - Características macroscópicas e microscópicas de *Staphylococcus aureus*. As colônias de bactérias são brancas ou amareladas, opacas, cremosas e convexas. As células formam cachos semelhantes a uvas. Fatores de virulência de *S. aureus*: (i) elementos estruturais (cápsula, parede celular, membrana celular e componentes de superfície, incluindo MSCRAMMs [Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules] e proteína A; e (ii) moléculas secretadas (superantígenos, enzimas e toxinas). SCCmec (Staphylococcal Cassette Chromosome mec) é um elemento genético móvel encontrado em linhagens de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).



Fonte: Elaborado pelo autor com base em SHAGHAYEGH *et al.*, 2022.

Geralmente, essa bactéria tem uma relação comensal com seus hospedeiros, habitando a pele e as membranas mucosas de humanos e outros animais, podendo ser benéfica para os humanos, pois permite a expansão da memória das células T (Otarigho; Falade, 2018). Por outro lado, o espectro de doenças humanas causadas por *Staphylococcus sp.* varia desde infecções em tecidos moles, abscessos em tecidos orgânicos, osteomielite, endocardite e pneumonia necrotizante até síndrome do choque tóxico (Lakhundi; Zhang, 2018). O estafilococo coagulase-positivo, representado por *S. aureus*, é uma das principais causas de infecções humanas, variando de doenças cutâneas leves a bacteremia potencialmente fatal (Leonard; Markey, 2008). *S. aureus* tem o potencial de causar doenças agudas e crônicas por meio de uma variedade de fatores de virulência, que incluem toxinas e fatores de evasão imunológica, proteínas e fatores não proteicos que promovem a colonização do hospedeiro, evasão de fagócitos, invasão tecidual e internalização, persistência e disseminação da infecção (Cheung; Bae; Otto, 2021) (Figura 2). Os cinco estágios na patogênese das infecções por *S. aureus* são colonização, infecção local, disseminação sistêmica e/ou sepse, infecção metastática e, finalmente, toxinoses (Archer, 1998).

S. aureus representa um desafio significativo para a saúde pública devido à resistência aos antibióticos β -lactâmicos (Tsai *et al.*, 2020). Os primeiros antibióticos β -lactâmicos que efetivamente combateram os estafilococos foram desenvolvidos na década de 1940. Os antibióticos β -lactâmicos foram eficazes no tratamento de infecções estafilocócicas até o surgimento de cepas de *S. aureus* resistentes à penicilina e o desenvolvimento da capacidade de produção de β -lactamases. Anos depois, por volta de 1950, foi desenvolvida a meticilina, um β -lactâmico semi-sintético, que não é afetado por β -lactamases. Esse antibiótico mostrou alta eficácia contra estafilococos patogênicos por vários anos até que a bactéria adquiriu resistência a esse β -lactâmico (Akpaka; Roberts; Monecke, 2017). *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi identificado pela primeira vez em 1961 como resistente a antibióticos β -lactâmicos, incluindo penicilinas (meticilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina etc) e cefalosporinas (Nada *et al.*, 1996). MRSA surgiu pela primeira vez como um patógeno altamente virulento de preocupação na medicina humana no final da década de 1970 e tem sido cada vez mais relatado em humanos e animais nas últimas décadas (Leonard; Markey, 2008).

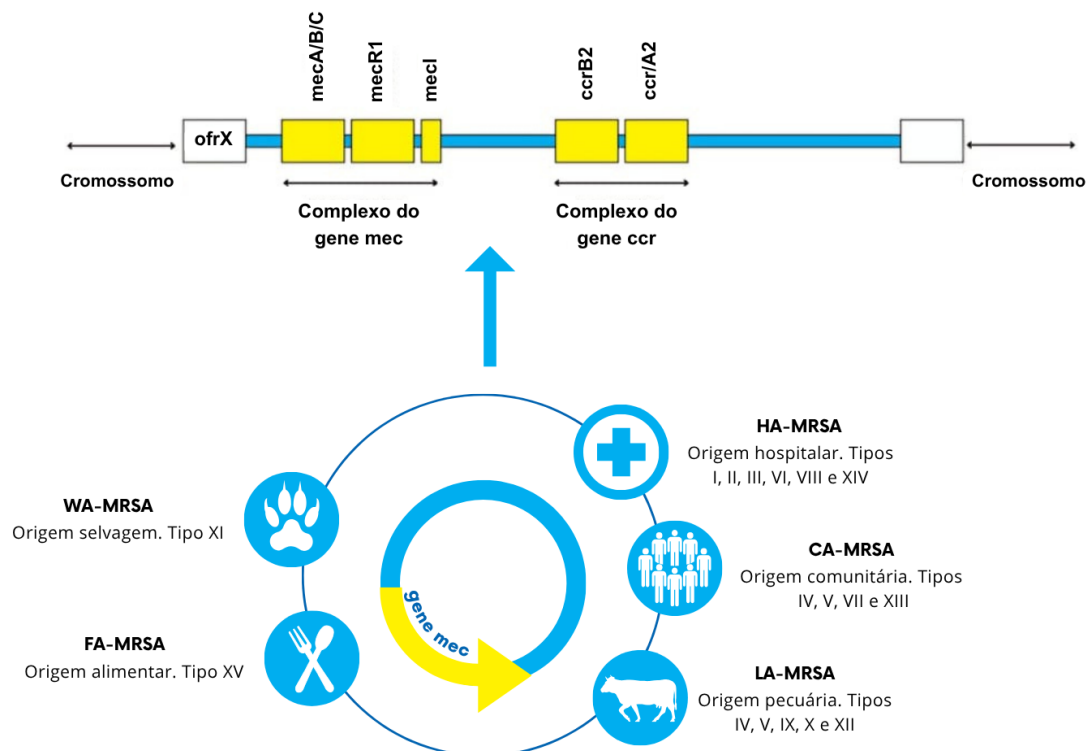
Cepas de MRSA podem desenvolver resistência por meio de vários mecanismos, incluindo alterações em proteínas-alvo e a inativação enzimática dos antibióticos β -lactâmicos (Carvalho *et al.*, 2020; Cussolim *et al.*, 2021). A crescente resistência desse patógeno virulento aos agentes antimicrobianos, juntamente com sua elevada prevalência como patógeno nosocomial, é uma grande preocupação. O fenótipo de resistência central que parece estar mais associado à persistência de *S. aureus* no hospital é a resistência à meticilina (Archer, 1998). Outro fator que contribui para sua disseminação em ambientes hospitalares e na comunidade em geral é sua alta taxa de mutação genética, que leva ao surgimento de novas formas de resistência (Archer, 1998; Khatoon *et al.*, 2024).

Cepas resistentes à meticilina geralmente carregam o gene *mecA* adquirido (ou seus homólogos *mecB* ou *mecC*), que codifica uma proteína de ligação à penicilina de baixa afinidade (PBP), designada como PBP2a ou PBP2 (Ito *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2016; Becker *et al.*, 2018), que tem baixa afinidade de ligação à penicilina, incluindo a maioria das penicilinas semi-sintéticas, como meticilina e oxacilina, bem como à maioria das cefalosporinas (Da Silva; Rodrigues; Silva, 2020; Uehara, 2022). Na maioria das cepas, o *mecA* faz parte de um elemento genético móvel integrado no cromossomo chamado cassete cromossômico *mec* de estafilococos (SCCmec). O SCCmec carrega o gene *mec* (*mecA*, *mecB* ou *mecC*) juntamente com os genes que controlam sua expressão, *mecR1* (que codifica a proteína de transdução de sinal MecR1) e *mecI* (que codifica a proteína repressora MecI). Dessa forma, o SCCmec age como um transportador para a troca de informações genéticas entre cepas de *Staphylococcus spp.* (Liu *et al.*, 2016). A integração e excisão do SCCmec do cromossomo de *S. aureus* é mediada por um conjunto único de genes envolvidos em eventos de recombinação, denominados *ccrA* e *ccrB* (Figura 3) (Katayama; Ito; Hiramatsu, 2000). Após a excisão precisa e integração mediadas pelas recombinases específicas do local, o SCCmec é integrado no cromossomo

estafilocócico, levando à aquisição de resistência aos antibióticos β -lactâmicos (Liu *et al.*, 2016) (Figura 3).

O SCCmec desempenha um papel crucial não apenas na resistência aos antibióticos β -lactâmicos, mas também no diagnóstico de MRSA, na evolução de MRSA e na epidemiologia molecular das doenças estafilocócicas. A detecção do gene *mecA* por meio do ensaio PCR é considerada um avanço importante na detecção de MRSA (Pillai; Latha; Sarkar, 2012). A clonagem molecular e o sequenciamento convencional do SCCmec foram adotados para verificar a presença e a estrutura dos diferentes tipos de SCCmec, que também podem conter genes de resistência a outras classes de medicamentos (Da Silva; Rodrigues; Silva, 2020). O elemento SCCmec existe em quinze tipos diferentes e é importante para investigações epidemiológicas moleculares (Japanese Antibiotics Research Association, 2022). Em geral, os tipos I, II, III, VI, VIII e XIV estão presentes em MRSA associado a hospitais (HA-MRSA); os tipos IV, V, VII e XIII estão presentes em MRSA associado à comunidade (CA-MRSA); os tipos IV, V, IX, X e XII está associado a animais de produção (LA-MRSA); o tipo XI é o único que apresenta o gene *mecC* e está presente em MRSA associado à vida selvagem (WA-MRSA) e o tipo XV foi identificado em MRSA de origem alimentar (FA-MRSA) (Li *et al.*, 2011; WU *et al.*, 2015; FATEH Amirkhiz *et al.*, 2015; BAIG *et al.*, 2018; Abdullahi *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2022; URUSHIBARA *et al.*, 2020). MRSA associado ao gado (LA-MRSA) é do tipo IV ou V, mas não possui o gene *pvl*, que codifica a citotoxina leucocidina de Panton-Valentine (PVL) em humanos e coelhos, fortemente associada às cepas de CA-MRSA (Tsai *et al.*, 2020; Asghar, 2014) (Figura 3).

Figura 3 – Investigações epidemiológicas moleculares de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) baseadas no cassete cromossômico *mec* de *Staphylococcus spp.* (SCCmec). A estrutura básica do SCCmec é composta por dois complexos gênicos críticos, *ccr* e *mec*. O tipo de SCCmec é definido pela combinação do tipo de complexo *ccr* e da classe do complexo *mec*. Os tipos I, II, III, VI, VIII e XIV estão presentes em MRSA associado a hospitais (HA-MRSA); tipos IV, V, VII e XIII estão presentes em MRSA associado à comunidade (CA-MRSA); tipos IV, V, IX, X e XII estão associados a animais de produção (LA-MRSA); tipo XI, único que apresenta o gene *mecC*, está presente em MRSA associado à vida selvagem (WA-MRSA) e o tipo XV foi identificado em MRSA de origem alimentar (FA-MRSA).



Fonte: Elaborado pelo autor.

RESERVATÓRIOS AMBIENTAIS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA (MRSA)

Até 1990, foi relatado que a maioria das cepas de MRSA eram HA-MRSA (associadas a hospitais). O reservatório ambiental mais estabelecido para *S. aureus* é o ambiente hospitalar. Como superfícies, instrumentos, equipamentos e objetos são frequentemente tocados, os patógenos são disseminados no ambiente hospitalar por pacientes e profissionais de saúde (Huslage *et al.*, 2010). Microrganismos depositados a partir de pacientes atuais e anteriores podem ser aerossolizados das superfícies pelas atividades rotineiras de pacientes, visitantes e profissionais de saúde (Rashid *et al.*, 2017) e entrar em contato direto com os hospedeiros, ou podem se reinstalar em superfícies e entre poeira, onde podem sobreviver por meses (Haysom; Sharp, 2003).

Dentro do hospital, MRSA foi isolado de equipamentos hospitalares, roupas hospitalares, telefones e do ar (Mkhize *et al.*, 2021). Uma das rotas de transmissão de MRSA é por meio do contato direto com a pele e a eliminação de células epidérmicas (Stiefel *et al.*, 2011). Pacientes infectados ou portadores de MRSA podem espalhar o patógeno em camas hospitalares (Mkhize *et al.*, 2021). Consequentemente, pacientes, pelo contato direto com superfícies, podem ser expostos ao patógeno por meio de feridas abertas ou procedimentos pós-cirúrgicos, o que sugere que superfícies contaminadas atuam como um reservatório ambiental e podem ser uma importante fonte de transmissão de MRSA (Stiefel *et al.*, 2011). Dessa forma, MRSA pode ser transferida de pessoa para pessoa ou de pessoa para objetos frequentemente tocados no ambiente hospitalar e vice-versa (Nwankwo *et al.*, 2014). A constante presença e a sobrevivência prolongada de MRSA em superfícies devem-se ao fato de que é difícil erradicá-la por meio da limpeza e desinfecção, devido à alta prevalência de resistência a antibióticos, tornando os agentes de limpeza menos eficazes (Mir *et al.*, 2019).

Na década de 1970, MRSA já representava uma pandemia associada a hospitais. Na década de 1990, cepas de CA-MRSA (associadas à comunidade) começaram a ser isoladas. CA-MRSA, além de serem resistentes a β -lactâmicos, também eram resistentes a múltiplos antibióticos, incluindo alternativas terapêuticas como a vancomicina. Cepas de CA-MRSA foram identificadas entre grupos de pacientes sem aparente conexão com hospitais. Mais recentemente, o LA-MRSA (associado ao gado) tem sido cada vez mais relatado em animais de fazenda, como gado, aves, suínos e ovinos (Stefani *et al.*, 2012; Abdullahi *et al.*, 2021; Da Silva; Rodrigues; Silva, 2020; Uehara, 2022; Rittscher *et al.*, 2023). Além disso, animais selvagens parecem ser importantes reservatórios naturais que sustentam WA-MRSA (associado à vida selvagem). Dados de uma revisão sistemática que investigou a prevalência de *S. aureus* e MRSA em animais selvagens mostraram que a maioria dos MRSA isolados de mamíferos (95%), aves (77%) e roedores (50%) apresentava o gene *mecC* (Abdullahi *et al.*, 2021). Considerando que o ambiente possui várias fontes de contaminação por MRSA, o monitoramento de MRSA no ambiente é relevante sob a perspectiva de Uma Só Saúde, que é uma abordagem que reconhece que a saúde das pessoas está intimamente ligada à saúde dos animais e ao ambiente compartilhado (CDC, 2024).

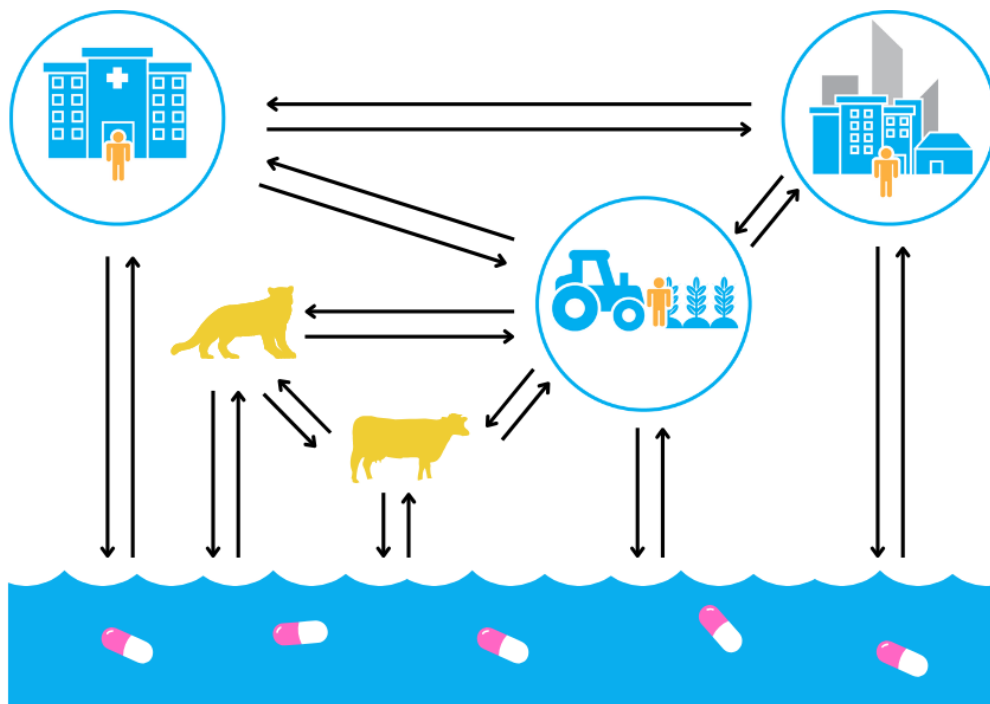
CONSEQUÊNCIAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA (MRSA) EM MATRIZES AMBIENTAIS

A prevalência de MRSA em matrizes ambientais, como água, solo e resíduos hospitalares, representa um risco para a Uma Só Saúde (Botelho; Monteiro; Tornisiello, 2015). As rotas de transmissão de *S. aureus* envolvendo matrizes ambientais, como água e solo, não têm sido tradicionalmente associadas a infecções. No entanto, o potencial de *S. aureus* para ser disseminado nos ambientes aquáticos está sendo continuamente avaliado. Foi demonstrado que as pessoas liberam seus organismos colonizadores na água do mar e, portanto, podem ser fontes de *S. aureus* potencialmente patogênico em águas marinhas recreativas (Plano *et al.*, 2011). Além disso, embora o solo não seja um habitat

natural para *S. aureus*, foi relatada uma alta prevalência de MRSA no solo e no ar em granjas de aves e nas suas imediações, indicando que a emissão de MRSA, incluindo a partir do solo, via aérea, parece ser possível (Frieze *et al.*, 2013).

As infecções esporádicas de humanos por LA-MRSA podem estar associadas ao trato respiratório em contato com animais colonizados. Dessa forma, LA-MRSA pode ser introduzida em hospitais por fazendeiros e veterinários e causar infecções nosocomiais (Cuny *et al.*, 2015). A redução de áreas de vegetação natural coloca em contato animais selvagens, animais de criação e seres humanos, o que pode aumentar a transmissão bacteriana e os riscos de colonização e de infecções cruzadas entre humanos e animais (Abdullahi *et al.*, 2021). Essas observações sugerem a persistência de *S. aureus* nas matrizes ambientais e a água, solo, ar e animais como possíveis rotas para a transmissão de *S. aureus*, além da transmissão de pessoa para pessoa (Figura 4).

Figura 4 – Possíveis rotas de transmissão de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Além da transmissão clássica de MRSA pessoa-pessoa e pessoa-ambiente hospitalar, a redução de áreas de vegetação natural coloca em contato animais selvagens, animais de criação e seres humanos, o que pode aumentar os riscos de colonização e infecções cruzadas entre humanos e animais. A presença de MRSA em matrizes ambientais é perpetuada e potencializada pelo uso e descarte indiscriminados de antimicrobianos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A partir do momento em que coloniza o hospedeiro, MRSA pode causar infecções difíceis de tratar, levando ao aumento dos custos com saúde e prolongando as durações dos tratamentos. Dados da ONU no Brasil (2021) indicam que microrganismos resistentes causam 700 mil mortes/ano, com projeções de 10 milhões/ano até 2050, além de gastos anuais de

US\$ 66 bilhões, com projeções que indicam que esse valor poderá atingir US\$ 159 bilhões anualmente.

A proliferação de MRSA compromete a eficácia dos antibióticos β -lactâmicos, limitando as opções de tratamento disponíveis (Loureiro *et al.*, 2016). O aumento dos níveis de resistência pode levar ao aumento do uso de medicamentos de última linha, que são antimicrobianos mais novos mantidos em reserva para preservar sua eficácia. Consequentemente, à medida que a eficácia desses medicamentos de última linha é comprometida, o risco de infecções intratáveis aumenta (OMS, 2020). Projeções da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) apontam para um aumento de duas vezes na resistência a antimicrobianos de última linha até 2035. Diante disso, a resistência antimicrobiana está avançando, enquanto a taxa de novas descobertas está diminuindo e é insuficiente frente ao crescente surgimento e disseminação da resistência aos antimicrobianos (OMS, 2020).

O declínio de novos antimicrobianos no mercado deve-se à falta de investimento por parte do setor privado, uma vez que o desenvolvimento requer altos investimentos e um longo caminho até a aprovação. Quando esses medicamentos são lançados, rapidamente se tornam obsoletos. Dessa forma, o retorno financeiro dos antimicrobianos é relativamente baixo e não cobre os custos de desenvolvimento, produção e distribuição (OMS, 2023). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023), apenas setenta e sete novos tratamentos antimicrobianos estão em desenvolvimento clínico, a maioria dos quais é derivada de classes existentes de antimicrobianos com mecanismos de resistência bem estabelecidos. Uma vez que a progressão da resistência implica em uma demanda por novos antimicrobianos, o investimento contínuo é necessário. Isso resultou na retirada das empresas farmacêuticas do desenvolvimento de antibacterianos, optando por desenvolver medicamentos mais lucrativos, como medicamentos oncológicos (OMS, 2023). Devido aos desafios técnicos e econômicos enfrentados pelas empresas farmacêuticas, o setor público é responsável pelo financiamento de novas pesquisas (OMS, 2023).

Para enfrentar o desafio da resistência antimicrobiana, é imperativo implementar estratégias destinadas a mitigar a resistência a MRSA. Essas estratégias podem incluir (i) a redução do uso indiscriminado e excessivo de antibióticos β -lactâmicos; (ii) a implementação de práticas rigorosas de higiene em ambientes de saúde; (iii) o investimento em pesquisa para desenvolver novos tratamentos antimicrobianos e terapias alternativas (Goldstein *et al.*, 2012); (iv) o financiamento de pesquisas sobre o impacto da presença de antimicrobianos na água e (v) medidas para controlar a propagação de cepas resistentes no ambiente, como monitorar o descarte inadequado de antibióticos, monitorar a evolução dos reservatórios ambientais de cepas resistentes e aumentar a conscientização pública sobre os impactos do consumo e descarte indiscriminado de antimicrobianos.

Em conclusão, uma abordagem sincronizada e multissetorial sob a óptica de Uma Só Saúde é necessária para compreender e mitigar a ocorrência de antimicrobianos e a propagação da resistência

antimicrobiana, a fim de preservar a saúde humana, animal e ambiental e evitar perdas financeiras.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) (Programa de Apoio à Fixação de Jovens Doutores no Brasil, proc 202310267000522); pelo Programa Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em saúde–PPSUS (PPSUS proc. 202110267000295), nomeadamente Ministério da Saúde (MS), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), FAPEG e Secretaria de Estado da Saúde (SES-GO); e pela Universidade Estadual de Goiás (UEG; Pró-Projetos, proc 202100020012836). LFL, JDR, INMS e NMS foram apoiadas por bolsas da FAPEG ou Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

ABDULLAHI, I. N. *et al.* Wild animals are reservoirs and sentinels of *Staphylococcus aureus* and MRSA clones: a problem with "One Health" concern. *Antibiotics*, Basel, v. 10, n. 12, p. 1556, Dec. 2021. DOI: [inserir DOI se disponível]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/12/1556>.

AKPAKA, P. E.; ROBERTS, R.; MONECKE, S. Molecular characterization of antimicrobial resistance genes against *Staphylococcus aureus* isolates from Trinidad and Tobago. *Journal of Infection and Public Health*, v. 10, n. 3, p. 316-323, 2017.

ARCHER, G. L. *Staphylococcus aureus*: A Well-Armed Pathogen. *Clinical Infectious Diseases*, v. 26, n. 5, p. 1179-1181, 1998.

ASGHAR, A. H. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from tertiary care hospitals. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, Karachi, v. 30, n. 4, p. 698-702, jul. 2014. DOI: 10.12669/pjms.304.4946. PMID: 25097499; PMCID: PMC4121680.

BAIG, S. *et al.* Novel SCCmec type XIII (9A) identified in an ST152 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 61, p. 74-76, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.013>. Acesso em: 2 abr. 2025.

BECKER, K. *et al.* Plasmid-encoded transferable mecB-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases*, v. 24, n. 2, p. 242-248, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2402.171074>.

BOTELHO, R. G.; MONTEIRO, S. H.; TORNISIELO, V. L. Veterinary antibiotics in the environment. *Emerging Pollutants in the Environment*, v. 10, p. 60847, 2015.

BURMEISTER, A. R. Horizontal gene transfer. *Evolution, Medicine, and Public Health*, v. 2015, n. 1, p. 193-194, 2015.

CAPITA, R.; CALLEJA, C.-A.; MORENO, B. **Assessment of Baird-Parker Agar as Screening Test for Determination of *Staphylococcus aureus* in Poultry Meat.** Journal of Microbiology, v. 39, n. 4, p. 321-325, 2001.

CARVALHO, M. F. *et al.* **Research into antimicrobial, antibiofilm and antipersistence activities of synthetic benzoquinone and naphthoquinone derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 188, 112035, 2020.

CDC. **About One Health.** 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/one-health/about/>. Acesso em: 30 maio 2024.

CENTER FOR DISEASE DYNAMICS, ECONOMICS & POLICY. **The State of the World's Antibiotics 2021: a global analysis of antimicrobial resistance and its drivers.** 2021. Disponível em: <https://cddep.org/wp-content/uploads/2021/02/The-State-of-the-Worlds-Antibiotics-in-2021.pdf>. Acesso em: 10 out. 2021.

CENTER FOR GLOBAL DEVELOPMENT. **Forecasting the fallout: The economic impacts of antimicrobial resistance in humans.** Washington, DC, 2024. Disponível em: <https://www.cgdev.org/publication/forecasting-fallout-amr-economic-impacts-antimicrobial-resistance-humans>. Acesso em: 10 jan. 2025.

CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. **Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*.** Virulence, v. 12, n. 1, p. 547-569, 2021.

CHIN, K. W. *et al.* **An overview of antibiotic and antibiotic resistance.** Environmental Advances, v. 11, 100331, 2023.

COUTU, S. *et al.* **Temporal dynamics of antibiotics in wastewater treatment plant influent.** Science of the Total Environment, v. 458-460, p. 20-26, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.017>.

CYCON, M.; MROZIK, A.; PIOTROWSKA-SEGET, Z. **Antibiotics in the soil environment–Degradation and their impact on microbial activity and diversity.** Frontiers in Microbiology, v. 10, p. 338, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00338>.

CUNY, C.; WIELER, L. H.; WITTE, W. **Livestock-associated MRSA: the impact on humans.** Antibiotics (Basel), [S.l.], v. 4, n. 4, p. 521-543, 6 nov. 2015. DOI: 10.3390/antibiotics4040521. PMID: 27025639; PMCID: PMC4790311.

CUSSOLIM, P. A. *et al.* **Mechanisms of *Staphylococcus aureus* resistance to antibiotics.** Revista Multidisciplinar do Conhecimento, v. 6, n. 12, p. 831-843, 2021.

DA SILVA, A. C.; RODRIGUES, M. X.; SILVA, N. C. C. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in food and the prevalence in Brazil: a review.** Brazilian Journal of Microbiology, v. 51, n. 1, p. 347-356, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00168-1>.

FATEH AMIRKHIZ, M. *et al.* **SCCmec Typing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Eight Year Experience.** Archives of Pediatric Infectious Diseases, v. 3, n. 4, e20282, 2015. Disponível em: <https://brief.land/apid/articles/20282.html>.

FRIESE, A. *et al.* **Occurrence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey and broiler barns and contamination of air and soil surfaces in their vicinity.** Applied and Environmental Microbiology, v. 79, n. 8, p. 2759-2766, 2013.

GIVENS, C. E. *et al.* **Simultaneous stream assessment of β -lactam antibiotics, bacteria, antibiotic resistant bacteria, and antibiotic resistance genes in an agricultural region of the United States.** Science of the Total Environment, v. 904, 166693, 2023.

GOLDSTEIN, R. E. R. *et al.* **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) detected at four U.S. wastewater treatment plants.** Environmental Health Perspectives, v. 120, n. 11, p. 1551-1558, 2012.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. **Antibiotics: therapeutic importance and perspectives for the discovery and development of new agents.** Química Nova, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HABIB, F. *et al.* **Morphological and cultural characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from different animal species.** Journal of Applied Environmental and Biological Sciences, v. 5, n. 2, p. 15-26, 2015.

HAYSOM, I. W.; SHARP, K. **The survival and recovery of bacteria in vacuum cleaner dust.** Journal of the Royal Society for the Promotion of Health, v. 123, n. 1, p. 39-45, 2003.

HUSLAGE, K. *et al.* **A quantitative approach to defining "high-touch" surfaces in hospitals.** Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 31, n. 8, p. 850-853, 2010.

ITO, T. *et al.* **Guidelines for reporting novel mecA gene homologues.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 56, n. 10, p. 4997-4999, 2012.

JAPANESE ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION (JARA). **Current SCCmec types.** [S. l.], [2022]. Disponível em: <https://jarbb.jp/joomla/index.php/en/sccmmcc-list-smn-en/current-sccmmcc-types>. Acesso em: 10 jul. 2024.

KASIMANICKAM, V.; KASIMANICKAM, M.; KASIMANICKAM, R. **Antibiotics use in food animal production: escalation of antimicrobial resistance: where are we now in combating AMR?** Medical Sciences (Basel), Basel, v. 9, n. 1, p. 14, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medsci9010014>. Acesso em: 21 jul. 2025.

KATAYAMA, Y.; ITO, T.; HIRAMATSU, K. **A new class of genetic element, staphylococcal cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance**

in *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 44, n. 6, p. 1549-1555, 2000.

KHATOON, A. *et al.* Emerging novel sequence types of *Staphylococcus aureus* in Pakistan. Journal of Infection and Public Health, v. 17, n. 1, p. 51-59, 2024.

KLEIN, E. Y. *et al.* Global trends in antibiotic consumption during 2016–2023 and future projections through 2030. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 121, n. 49, e2411919121, 2024.

KLOOS, W. E.; BANNERMAN, T. L. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. Clinical Microbiology Reviews, v. 7, n. 1, p. 117-140, 1994.

LAKHUNDI, S.; ZHANG, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. Clinical Microbiology Reviews, v. 31, n. 4, e00020-18, 2018.

LEONARD, F. C.; MARKEY, B. K. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. Veterinary Journal, v. 175, n. 1, p. 27-36, 2008.

LINARES, J. F. *et al.* Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 103, n. 51, p. 19484-19489, 2006.

LI, S. *et al.* Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 55, n. 6, p. 3046-3050, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01475-10>.

LIU, J. *et al.* Staphylococcal chromosomal cassettes mec (SCCmec): a mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Microbial Pathogenesis, v. 101, p. 56-67, 2016.

LOUREIRO, R. J. *et al.* The use of antibiotics and bacterial resistance: brief notes on their evolution. Portuguese Journal of Public Health, v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016.

MA, F. *et al.* Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans. Biosafety and Health, v. 3, n. 1, p. 32-38, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.09.004>.

MAIQUES, E. *et al.* β -lactam antibiotics induce the SOS response and horizontal transfer of virulence factors in *Staphylococcus aureus*. Journal of Bacteriology, v. 188, n. 7, p. 2726-2729, 2006.

MAGHSODIAN, Z. *et al.* Occurrence and distribution of antibiotics in the water, sediment, and biota of freshwater and marine environments: a

review. Antibiotics, v. 11, n. 11, 1461, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111461>.

MANYI-LOH, C. et al. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. Molecules, v. 23, n. 4, 795, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>.

MARTÍNEZ, J. L. Effect of antibiotics on bacterial populations: a multi-hierarchical selection process. F1000Research, v. 6, 51, 2017.

MIR, Z. et al. The prevalence of exotoxins, adhesion, and biofilm-related genes in *Staphylococcus aureus* isolates from the main burn center of Tehran, Iran. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, v. 22, n. 11, p. 1267-1274, 2019.

MKHIZE, S. et al. Genotypic and phenotypic characterizations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on frequently touched sites from public hospitals in South Africa. International Journal of Microbiology, v. 2021, 6640898, 2021.

NADA, T. et al. Comparison of DNA fingerprinting by PFGE and PCR-RFLP of the coagulase gene to distinguish MRSA isolates. Journal of Hospital Infection, v. 32, n. 4, p. 305-317, 1996.

NWANKWO, E. O. et al. Nosocomial pathogens associated with the mobile phones of healthcare workers in a hospital in Anyigba, Kogi state, Nigeria. Journal of Epidemiology and Global Health, v. 4, n. 2, p. 135-140, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Update from WHO and Pew Charitable Trusts: urgent action needed to accelerate antibiotic development. Genebra, 7 jul. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/07-07-2020-update-from-who-and-pew-charitable-trusts-urgent-action-needed-to-accelerate-antibiotic-development>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Incentivising the development of new antibacterial treatments: progress report by the Global AMR R&D Hub & WHO. Genebra, 2023.

OTARIGHO, B.; FALADE, M. O. Analysis of antibiotics resistant genes in different strains of *Staphylococcus aureus*. Bioinformation, v. 14, n. 3, p. 113-122, 2018. DOI: <https://doi.org/10.6026/97320630014113>.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. Doenças resistentes a medicamentos poderão causar 10 milhões de mortes por ano no mundo. Brasília, 29 abr. 2021. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/83018-doen%C3%A7as-resistentes-medicamentos-poder%C3%A3o-causar-10-milh%C3%B5es-de-mortes-por-ano-no-mundo>. Acesso em: 2 abr. 2025.

PILLAI, M. M.; LATHA, R.; SARKAR, G. Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction and conventional

methods: a comparative study. Journal of Laboratory Physicians, v. 4, n. 2, p. 83-88, 2012.

PLANO, L. R. W. *et al.* **Shedding of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from adult and pediatric bathers in marine waters.** BMC Microbiology, v. 11, 5, 2011.

POLIANCIUC, S. I. *et al.* **Antibiotics in the environment: causes and consequences.** Medicine and Pharmacy Reports, v. 93, n. 3, p. 231-240, 2020. DOI: <https://doi.org/10.15386/mpr-1742>.

RASHID, T. *et al.* **Mechanisms for floor surfaces or environmental ground contamination to cause human infection: a systematic review.** Epidemiology and Infection, v. 145, n. 2, p. 347-357, 2017.

RITTSCHER, A. E. *et al.* **A comparison of passive and active dust sampling methods for measuring airborne methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farms.** Annals of Work Exposures and Health, v. 67, n. 8, p. 1004-1010, 2023.

ROGOWSKA, J.; ZIMMERMANN, A. **Household pharmaceutical waste disposal as a global problem—A review.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 19, n. 23, 15798, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315798>.

SHAGHAYEGH, Gohar; COOKSLEY, Clare; RAMEZANPOUR, Mahnaz; WORMALD, Peter-John; PSALTIS, Alkis; VREUGDE, Sarah. **Chronic rhinosinusitis, *S. aureus* biofilm and secreted products, inflammatory responses, and disease severity.** Biomedicines, [S.l.], v. 10, n. 6, p. 1362, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10061362.

SIMÕES, T. V. M. D. *et al.* **Identificação laboratorial de *Staphylococcus aureus* em leite bovino.** Aracaju: Embrapa Tabuleiros Costeiros, 2013. (Documentos, 158).

SOARES, I. C.; GARCIA, P. C. **Bacterial resistance: the relationship between the indiscriminate consumption of antibiotics and the emergence of superbugs.** Athena Journal, v. 19, p. 1-15, 2020.

STEFANI, S. *et al.* **Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods.** International Journal of Antimicrobial Agents, v. 39, n. 4, p. 273-282, 2012.

STIEFEL, U. *et al.* **Contamination of hands with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after contact with environmental surfaces and after contact with the skin of colonized patients.** Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 32, n. 2, p. 185-187, 2011.

TSAI, H. T. *et al.* **Multidrug-resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from a subtropical river contaminated by nearby livestock industries.** Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 194, 110432, 2020.

UEHARA, Y. **Current status of *staphylococcal* cassette chromosome mec (SCCmec)**. *Antibiotics*, v. 11, n. 1, 86, 2022.

UNEP. **Antimicrobial resistance: a global threat**. Nairobi: United Nations Environment Programme, 2022. Disponível em: <https://www.unep.org/pt-br/noticias-e-reportagens/reportagem/o-que-e-resistencia-antimicrobiana-e-por-que-ela-e-uma-ameaca>.

URUSHIBARA, N. *et al.* **Novel staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) type XIV (5A) and a truncated SCCmec element in SCC composite islands carrying speG in ST5 MRSA in Japan**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 75, n. 1, p. 46-50, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz406>. Acesso em: 2 abr. 2025.

WANG, W. *et al.* **Novel SCCmec type XV (7A) and two pseudo-SCCmec variants in foodborne MRSA in China**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 77, n. 4, p. 903-909, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab500>. Acesso em: 2 abr. 2025.

WU, Z. *et al.* **Novel type XII staphylococcal cassette chromosome mec harboring a new cassette chromosome recombinase, CcrC2**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 59, n. 12, p. 7597-7601, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01692-15>. Acesso em: 2 abr. 2025.

XU, Z. *et al.* **Resistance class 1 integron in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in southern China, 2001-2006**. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 17, n. 5, p. 714-718, 2011.

Contato das autoras e do autor:

autor: Leandro Fonseca de Lima
e-mail: leandrofl.gen@gmail.com

autora: Jamira Dias Rocha
e-mail: jamiradias@gmail.com

autora: Isabela Náthaly Machado da Silva
e-mail: isabelanathalymachado@gmail.com

autora: Náthala Maria Simão
e-mail: nathalamaria44@gmail.com

autora: Gisele Augusto Rodrigues de Oliveira
e-mail: gaugusto@ufg.br

autora: Elisa Flávia Luiz Cardoso Bailão
e-mail: elisa.flavia@ueg.br

Manuscrito aprovado para publicação em: 20/06/2025