

# Tratamentos de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: uma revisão sobre novas possibilidades

## Treatments of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a review about new possibilities

Márcio do Nascimento Castilho<sup>1</sup>, André Luiz Vasconcellos Vargas<sup>2</sup>

**Como citar esse artigo.** Castilho MN, Vargas ALV. Tratamentos de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: uma revisão sobre novas possibilidades. Rev de Saúde 2023;14(2):40-54.

### Resumo

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre os tratamentos possíveis para os casos de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. A pesquisa foi realizada através da busca por assunto de publicações científicas no período compreendido entre janeiro de 2021 a janeiro de 2022, disponíveis no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Foram analisados os 100 artigos mais relevantes reportados pelas buscas, sendo considerada a proporção de artigos para cada palavra-chave pesquisada. Em seguida, foram analisados os artigos de acordo com os critérios da metodologia chegando-se a um total de 28 artigos. Concluiu-se que, apesar de grande parte dos antibióticos convencionais disponíveis atualmente não possuírem uma grande eficácia no tratamento das infecções causadas por *S. aureus* resistente à meticilina, a ciência contemporânea tem buscado novos recursos que possam potencializar ou substituir o efeito da antibioticoterapia convencional com o objetivo de fazer com que o resultado terapêutico se torne mais efetivo e, dentre estes recursos, destacam-se o emprego de nanopartículas conjugadas aos antibióticos e a terapia à base do produto natural Lactoquinomicina-A.

**Palavras-chave:** TAntibioticoterapia; Infecção Hospitalar; Microbiologia; SARM.



### Abstract

This study aims to present a literature review of possible treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. The research was carried out by subject search of scientific publications between January 2021 and January 2022, available on the Portal of Journals of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES). The 100 most relevant articles reported by the searches were analyzed, considering the proportion of articles for each searched keyword. Then, the articles were analyzed according to the methodology criteria, resulting in a total of 28 articles. It was concluded that, although most currently available conventional antibiotics are not highly effective in treating methicillin-resistant *S. aureus* infections, contemporary science has been exploring new resources that can enhance or replace conventional antibiotic therapy with the aim of achieving more effective therapeutic outcomes. Among these resources, the use of nanoparticles conjugated to antibiotics and therapy based on the natural product Lactoquinomycin-A stand out.

**Keywords:** Antibioticotherapy; Hospital Infection; Microbiology; MRSA.

### Introdução

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria coco Gram-positiva que faz parte da flora natural da pele, colonizando preferencialmente a mucosa externa e, por outro lado, também é um patógeno humano causador de uma ampla variedade de enfermidades infecciosas que vão desde lesões na pele até endocardite, pneumonia aguda, osteomielite ou sepse<sup>1</sup>.

Esse microrganismo tornou-se, ao longo do

tempo, resistente aos antibióticos e passou a ser conhecido como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, oxacilina, cefalosporinas, imipenem e aos aminoglicosídeos ou sob o termo de referência de língua inglesa Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Outra abreviatura possível é originada do termo inglês, traduzido para o português: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM), que será utilizada ao longo deste trabalho<sup>2</sup>.

Em relação à resistência do patógeno, Gelatti et

Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Discente de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. Email: marciocastilho74@outlook.com, ORCID\*: <https://orcid.org/0000-0002-1099-3814>

<sup>2</sup>André Luiz Vasconcellos Vargas, Tutor Presencial do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Mestrado em Tecnologia Ambiental (EEIMVR-UFF), CEDERJ-UFRJ, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brasil. Email: andrevascovargas@gmail.com, ORCID\*: <https://orcid.org/0000-0002-2120-3929>

\* Email de correspondência: rcioacastilho74@outlook.com

Recebido em: 08/03/2023. Aceito em: 19/05/2023.

al.<sup>3</sup> afirmam que a primeira vez que um antimicrobiano foi utilizado clinicamente foi contra uma amostra de *S. aureus*, a partir da descoberta da penicilina, que funcionou muito bem até a década 1960. A partir de 1961, houve um aumento mundial de cepas resistentes conhecidas como SARM, justificado pelo metabolismo do patógeno capaz de produzir betalactamases, enzimas que hidrolisam o anel betalactâmico de antibióticos β-lactâmicos, cujo mecanismo de ação consiste em inibir a síntese da parede celular bacteriana. Sendo assim, o SARM impede a ação dessa classe de antibióticos ao produzir enzimas capazes de hidrolisá-los<sup>4,5</sup>.

Nos dias atuais, esse microrganismo continua a desenvolver resistência aos antibióticos, principalmente frente ao elevado uso indiscriminado destas drogas. Zimerman (2010)<sup>6</sup> corrobora com a afirmação dizendo que “há provas, cada vez mais irrefutáveis, de que o mau uso de antimicrobianos é o principal responsável pela seleção de resistência”.

No ambiente hospitalar, não bastasse a baixa imunidade dos pacientes, existem outros fatores que os tornam susceptíveis às infecções por SARM como os longos períodos de internação, a utilização prévia de antibióticos de amplo espectro, a colonização de feridas cirúrgicas, a permanência em leito próximo a paciente infectado por SARM, os profissionais da saúde colonizados e artigos hospitalares contaminados<sup>2</sup>.

Sendo assim, é de extrema importância que a comunidade científica e os profissionais da saúde estejam informados sobre a resistência do *S. aureus* à antibioticoterapia nos ambientes hospitalares, já que do ponto de vista da equipe de enfermagem, ainda há uma insuficiência de conhecimento sobre a susceptibilidade ao SARM. Silva *et al.*<sup>7</sup> afirmam que esse conhecimento é limitado, demandando ações para melhorar a compreensão das medidas preventivas empregadas na assistência a pacientes colonizados ou infectados por esse microrganismo.

Este trabalho apresenta uma revisão de literatura sobre os tratamentos possíveis para os casos de infecção por SARM. Além da preocupação com a transmissão da infecção, terapias modernas têm sido sugeridas e testadas para inibir a multiplicação de SARM. Por isso, a revisão apresentada pode ser útil aos profissionais de saúde, pesquisadores e demais públicos interessados em informações recentes e atualizadas sobre o tratamento de pacientes acometidos por essas infecções. Os objetivos desse artigo foram identificar tratamentos mais eficazes na antibioticoterapia contra infecções por SARM a partir de revisão de literatura, contabilizar o número de artigos reportados a partir das buscas de cada palavra-chave utilizada, selecionar os artigos reportados, considerando os critérios adotados na metodologia, e classificar as diferentes terapias encontradas, considerando características como mecanismo de ação dos princípios ativos antimicrobianos, tempo de tratamento e eficácia.

## Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura baseada em publicações científicas ocorridas entre janeiro de 2021 e janeiro de 2022. As buscas por publicações foram realizadas na base de dados do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) utilizando conta institucional.

Estudos de casos não foram considerados, já que, segundo Yin<sup>8</sup>, fornecem pouca base para generalizações. Portanto, não seriam adequados para a proposta do projeto, cujo objetivo foi obter dados gerais sobre a infecção por SARM. Também não foram consideradas revisões de literatura, pois, segundo Alves-Mazzotti e Gewandsznajder<sup>9</sup>, seria aconselhável basear a revisão de literatura em fontes primárias, buscando os originais das fontes citadas nos artigos, dissertações, teses e livros consultados, evitando comentar citações de terceiros. A pesquisa foi exclusiva para a medicina humana, não considerando, portanto, casos de SARM observados em outros seres vivos, exceto pesquisas realizadas em animais como cobaias para uso humano.

As palavras-chave utilizadas para as buscas na plataforma foram: “*Staphylococcus* e Meticilina”; “*Staphylococcus* e Oxacilina”; “*Staphylococcus* e Tratamento”; “*Staphylococcus* e SARM”.

Além da busca com palavras-chave em português, foram realizadas buscas utilizando-as após tradução para o inglês: “*Staphylococcus* and Methicillin”; “*Staphylococcus* and Oxacillin”; “*Staphylococcus* and Treatment”; “*Staphylococcus* and MRSA”.

Foram analisados os 100 artigos mais relevantes reportados pelas buscas, sendo considerada a proporção de artigos para cada palavra-chave pesquisada e, em seguida, foram analisados os artigos de acordo com os critérios da metodologia chegando-se a um total de 28 artigos.

Após esta etapa, o quantitativo de artigos mais relevantes para cada palavra-chave pesquisada foi apresentado numa tabela elaborada no *software* Microsoft Excel® e, em seguida, os artigos foram analisados, sendo possível categorizá-los por características que compartilham como origem do antibiótico e utilização de forma conjugada ou monoterápica do antibiótico durante as pesquisas.

## Resultados e Discussão

As buscas realizadas na plataforma da CAPES retornaram um total 3193 publicações, considerando todas as palavras-chave pesquisadas. Alguns artigos retornados excederam o período estipulado para as publicações, porém foram selecionados devido à sua relevância. A tabela 1 apresenta o número de publicações

retornadas para cada palavra-chave pesquisada. É possível perceber, a partir da tabela 1, que o número de publicações em inglês foi bastante expressivo, correspondendo a 99,8% do total das publicações.

**Tabela 1.** Número de publicações retornadas para cada palavra-chave pesquisada nos Periódicos da CAPES.

Idioma	Palavra-chave	Número de publicações
Inglês	<i>Staphylococcus</i> and methicillin	2021
	<i>Staphylococcus</i> and treatment	452
	<i>Staphylococcus</i> and oxacillin	152
	<i>Staphylococcus</i> and MRSA	562
	<u>Subtotal</u>	3187
Português	<i>Staphylococcus</i> e metilina	5
	<i>Staphylococcus</i> e tratamento	0
	<i>Staphylococcus</i> e oxacilina	0
	<i>Staphylococcus</i> e SARM	1
	<u>Subtotal</u>	6
<b>Total</b>		<b>3193</b>

**Abreviações.** MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

Elaboração própria, 2023.

O quantitativo proporcional das publicações mais relevantes retornadas pelos periódicos da CAPES para cada palavra-chave pesquisada (tabela 2) demonstra que o número de artigos em português foi inferior, porém todas as publicações foram analisadas.

**Tabela 2.** Número de artigos mais relevantes analisados reportados pelos Periódicos da CAPES para cada palavra-chave inglesa pesquisada, mantendo-se as proporções do número de publicações apresentadas na tabela 1, considerando as porcentagens de artigos encontrados nas buscas para cada palavra-chave.

Palavra-chave	Número de publicações retornadas	Número de publicações mais relevantes
<i>Staphylococcus</i> and methicillin	2021	63
<i>Staphylococcus</i> and treatment	452	14
<i>Staphylococcus</i> and oxacillin	152	5
<i>Staphylococcus</i> and MRSA	562	18
<b>Total</b>	<b>3187</b>	<b>100</b>

**Abreviações.** MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

Elaboração própria, 2023.

Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios da metodologia (tabela 3). Neste caso, foram considerados os artigos relacionados aos estudos experimentais voltados ao tratamento de infecções causadas por SARM. Já estudos de caso, revisões literárias e artigos referentes à medicina veterinária, salvo pesquisas em animais como cobaias para uso humano, foram excluídos. Também foram descartadas as pesquisas relacionadas ao âmbito epidemiológico, à morfologia, à fisiologia, ao diagnóstico de pacientes, à contaminação de alimentos e à produção industrial de fármacos, assim como as publicações relacionadas às outras espécies de *Staphylococcus*.

**Tabela 3.** Número de artigos selecionados seguindo os critérios da metodologia.

Palavra-chave	Número de publicações mais relevantes
<i>Staphylococcus</i> and methicillin	17
<i>Staphylococcus</i> and treatment	6
<i>Staphylococcus</i> and oxacillin	1
<i>Staphylococcus</i> and MRSA	4
<b>Total</b>	<b>28</b>

Elaboração própria, 2023.

De acordo com os quantitativos de artigos retornados no banco de dados da CAPES para cada um dos oito termos de busca e de acordo com os artigos que foram selecionados para análise, seguindo os critérios estabelecidos na metodologia, foi verificado que, para as buscas realizadas em inglês, houve um importante aproveitamento de artigos por se enquadrarem aos critérios estabelecidos pela metodologia. Por outro lado, as buscas em português, não apresentaram um quantitativo relevante de artigos, porém também foram considerados. Cabe observar que o aproveitamento dos artigos foi restringido pela metodologia estabelecida, mas podem ser relevantes para outros estudos.

Considerando as características que compartilham, como origem do antibiótico e utilização de forma conjugada ou monoterápica do antibiótico durante as pesquisas, os artigos foram separados por categorias (tabela 4).

A tabela 5 apresenta os artigos agrupados por categorias e informações referentes a eles, tais como o título do artigo, autores e data de publicação.

A partir dos próximos tópicos, os artigos selecionados serão discutidos, organizando-os pelas palavras-chave que os retornaram nas buscas realizadas nos Periódicos da CAPES.

**Tabela 4.** Número de artigos selecionados por categorias

Categorias	Número de publicações mais relevantes
Uso de antibióticos sintéticos, semissintéticos e alguns de origem natural	8
Uso das propriedades antibióticas de extratos de plantas	5
Uso das propriedades antibióticas de compostos químicos	4
Uso de peptídeos antimicrobianos	3
Uso de nanopartículas	6
Uso de antibióticos conjugados às novas técnicas e aos métodos de identificação de perfis bacterianos multirresistentes	2
Total	28

Elaboração própria, 2023.

**Tabela 5.** Artigos agrupados por categorias e informações referentes aos mesmos, tais como o título do artigo, autores e data de publicação.

Categorias	Título do artigo	Autores	Data de publicação
A	In vitro susceptibility of ceftaroline against clinically important Gram-positive cocci, <i>Haemophilus</i> species and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Taiwan: results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) in 2012–2018	Jean, SS <i>et al.</i> <sup>10</sup>	20/08/2021
	Antibacterial activity and mode of action of lactoquinomycin A from <i>Streptomyces bacillaris</i>	Chung, B <i>et al.</i> <sup>11</sup>	23/03/2021
	Randomized placebo-controlled trial of topical mupirocin to reduce <i>Staphylococcus aureus</i> colonization in infants in the neonatal intensive care unit	Nelson, MU; Shaw, J; Gross, SJ <sup>12</sup>	01/09/2021
	Reduced vancomycin susceptibility, MRSA and treatment failure in pediatric <i>Staphylococcus aureus</i> bloodstream infections	Canty, E <i>et al.</i> <sup>13</sup>	01/05/2021
	Effectiveness of early switching from intravenous to oral antibiotic therapy in <i>Staphylococcus aureus</i> prosthetic bone and joint or orthopedic metalware-associated infections	Boclé, H, <i>et al.</i> <sup>14</sup>	30/03/2021
	Impact of a pharmacist-facilitated, evidence-based bundle initiative on <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia management	Kufel, WD <i>et al.</i> <sup>15</sup>	01/12/2021
	Design, synthesis, and structure–activity relationship studies of the anaephene antibiotics	Kukla, DL <i>et al.</i> <sup>17</sup>	08/06/2021
	Myricetin protects mice against MRSA-related lethal pneumonia by targeting ClpP	Jing, S <i>et al.</i> <sup>18</sup>	01/10/2021

**Tabela 5 (cont.).** Artigos agrupados por categorias e informações referentes aos mesmos, tais como o título do artigo, autores e data de publicação.

Categorias	Título do artigo	Autores	Data de publicação
B	Integration of metabolomics and transcriptomics indicates changes in MRSA exposed to terpinen-4-ol	Cheng, F <i>et al.</i> <sup>20</sup>	04/11/2021
	Study on demethoxycurcumin as a promising approach to reverse methicillin-resistance of <i>Staphylococcus aureus</i>	Li, QQ; Kang, OH; Kwon, DY <sup>21</sup>	06/04/2021
	In vitro efficacy of <i>Azadirachta indica</i> leaf extract against methicillin resistant <i>Staphylococci</i> isolated from skin infection	Naeem, S <i>et al.</i> <sup>22</sup>	01/11/2021
	Antibacterial activity and synergy of antibiotics with sanguisorbigenin isolated from <i>Sanguisorba officinalis</i> L. against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Wang, S <i>et al.</i> <sup>23</sup>	01/03/2021
	Staphyloxanthin inhibitory potential of thymol impairs antioxidant fitness, enhances neutrophil mediated killing and alters membrane fluidity of methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Valliammai, A <i>et al.</i> <sup>24</sup>	26/07/2021
C	Methylsulfonylmethane protects against lethal dose MRSA-induced sepsis through promoting M2 macrophage polarization	Ma, W <i>et al.</i> <sup>25</sup>	01/06/2022
	Design, synthesis and evaluation of carbazole derivatives as potential antimicrobial agents	Xue, YJ <i>et al.</i> <sup>26</sup>	06/01/2021
	Antimicrobial and antibiofilm activities of Cu (II) Schiff base complexes against methicillin-susceptible and resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Chung, PY <i>et al.</i> <sup>27</sup>	24/09/2021
	Diclofenac resensitizes methicillin-resistant <i>staphylococcus aureus</i> to $\beta$ -lactams and prevents implant infections	Zhang, S <i>et al.</i> <sup>29</sup>	03/05/2021
D	Housefly phormicin inhibits <i>Staphylococcus aureus</i> and MRSA by disrupting biofilm formation and altering gene expression in vitro and in vivo	Wang, B <i>et al.</i> <sup>30</sup>	15/01/2021
	Recombinant production of Trx-Ib-AMP4 and Trx-E50-52 antimicrobial peptides and antimicrobial synergistic assessment on the treatment of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> under in vitro and in vivo situations	Satei, P <i>et al.</i> <sup>31</sup>	01/12/2021
	Potentiating effects of leaderless enterocin DD14 in combination with methicillin on clinical methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> S1 strain	Belguesmia, Y; Spano, G; Drider, D <sup>32</sup>	01/11/2021
E	Antimicrobial oxygen-loaded nanobubbles as promising tools to promote wound healing in hypoxic human keratinocytes	Banche, G <i>et al.</i> <sup>36</sup>	28/01/2022
	Nanoparticle-hydrogel systems containing platensimycin for local treatment of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Infection.	Wang, Z <i>et al.</i> <sup>37</sup>	23/09/2021
	Targeting antibacterial effect and promoting of skin wound healing after infected with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> for the novel polyvinyl alcohol nanoparticles	Wu, D <i>et al.</i> <sup>38</sup>	10/06/2021



**Tabela 5 (cont.).** Artigos agrupados por categorias e informações referentes aos mesmos, tais como o título do artigo, autores e data de publicação.

Categorias	Título do artigo	Autores	Data de publicação
E	Diethylenetriamine/NONOate-doped alginate hydrogel with sustained nitric oxide release and minimal toxicity to accelerate healing of MRSA-infected wound	Hasan, N <i>et al.</i> <sup>39</sup>	15/10/2021
	Direct interactions between cationic liposomes and bacterial cells ameliorate the systemic treatment of invasive multidrug-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infections	Guo, R <i>et al.</i> <sup>41</sup>	01/06/2021
	Eco-friendly green synthesis of ZnO/GQD nanocomposites using <i>Protopermaliopsis muralis</i> extract for their antibacterial and antibiofilm activity	Rashki, S <i>et al.</i> <sup>42</sup>	01/08/2021
F	The effect of rotating magnetic field on susceptibility profile of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains exposed to activity of different groups of antibiotics	Woroszyło, M <i>et al.</i> <sup>43</sup>	26/10/2021
	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in a Turkish hospital: characterization of clonal types and antibiotic susceptibility	Güngör, S <i>et al.</i> <sup>44</sup>	31/12/2021

**Abreviações:** MRSA. *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; CLPP: Protease Caseinólítica; M2: macrófagos anti-inflamatórios relacionados ao reparo tecidual; CU: cobre; Ib-AMP4: peptídeo antimicrobiano produzido pela espécie *Impatiens balsamina*; Trx-E50-52: bacteriocina produzida pela espécie *Enterococcus faecium*; AMP: peptídeo antimicrobiano; Trx: tiorredoxina; enterocina DD14: bacteriocina produzida pela espécie *Enterococcus faecalis* 14; ZnO: óxido de zinco; GQD: ponto quântico de grafeno

Elaboração própria, 2023.

## Uso de antibióticos sintéticos, semissintéticos e alguns de origem natural

As buscas por artigos mais relevantes utilizando os periódicos da CAPES e os termos “*Staphylococcus* and Treatment”, “*Staphylococcus* and Methicillin” e “*Staphylococcus* and Oxacillin” retornaram oito artigos que se referem ao uso de antibióticos sintéticos e outros de origem natural.

De acordo com o primeiro artigo relevanteretornado pela busca, “*In vitro* susceptibility of ceftaroline against clinically important gram-positive cocci, *Haemophilus* species and *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: results from the antimicrobial testing leadership and surveillance”, de Jean et al.,<sup>10</sup> a pneumonia adquirida na comunidade tem sido cada vez mais causada por cocos Gram-positivos multirresistentes, incluindo SARM e *Streptococcus pneumoniae* (SP). Essas bactérias não são sensíveis a muitas cefalosporinas de espectro estendido disponíveis, elevando, de forma expressiva, o

número de antibióticos utilizados durante o tratamento contra esses patógenos. Os autores realizaram testes *in vitro* para observarem a sensibilidade de cocos positivos à ceftarolina fosamil (CPT) e afirmaram que a CPT tem uma potente atividade *in vitro* não inferior ao ceftobiprole contra SARM. Durante o experimento, os autores utilizaram o método de microdiluição em caldo e expuseram cepas de SARM à CPT a uma concentração mínima de 1 a 6 mg/L e chegaram à conclusão de que 600 mg de ceftarolina intravenosa infundida em 2 horas a cada 8 horas possui um excelente potencial no tratamento contra todas as cepas de *S. aureus*.

No artigo “*Antibacterial activity and mode of action of lactoquinomycin a from Streptomyces bacillaris*”, Chung et al.<sup>11</sup> pesquisaram as propriedades antibióticas de compostos naturais produzidos por actinomicetos marinhos e chegaram à conclusão de que a Lactoquinomicina-A (LQM-A), oriunda da espécie *Streptomyces bacillaris*, exerce uma potente atividade contra SARM. Durante o ensaio de gene repórter *in vivo*, Chung et al.<sup>11</sup> verificaram que, comparado a outros compostos provenientes da mesma espécie marinha, a

LQM-A foi capaz de causar danos ao DNA bacteriano ao invés de somente inibir sua tradução, sendo, portanto, o composto marinho com maior destaque no estudo. Outra observação expressiva no experimento de Chung et al.<sup>11</sup> foi em relação à concentração inibitória mínima (CIM) de LQM-A utilizada ao longo do estudo, a qual foi de 0,25–0,5 µg/mL e que, comparada com a CIM de antibióticos importantes, – como a linezolida (CIM = 1–2 µg/mL), a daptomicina (CIM ≥ 32 µg/mL), a platensimicina (CIM = 4–8 µg/mL) e a ciprofloxacina (CIM = 0,25–>32 µg/mL) – possui um efeito mais potente contra todas as cepas de SARM.

No artigo “*Randomized placebo-controlled trial of topical mupirocin to reduce Staphylococcus aureus colonization in infants in the neonatal intensive care unit*”, Nelson et al.<sup>12</sup> avaliaram a eficácia da mupirocina tópica através de um estudo randomizado duplo-cego controlado de tratamento com mupirocina *versus* placebo em recém-nascidos colonizados por SARM e *S. aureus* sensível à meticilina (SASM) numa UTI neonatal. Durante a pesquisa, os bebês que tiveram infecção primária por SASM ou SARM, foram tratados com pomada de mupirocina ou placebo aplicado nas narinas e umbigo duas vezes ao dia num período de cinco dias. Nelson et al.<sup>12</sup> observaram que a descolonização primária ocorreu de forma significativa em bebês tratados com mupirocina. No entanto, a maioria dos bebês que permaneceram hospitalizados, desenvolveu colonização recorrente por SARM e SASM. Este público recebeu novamente o tratamento tópico com mupirocina ou placebo e foi observado que, após o tratamento, houve uma redução da bacteremia por *S. aureus*. Segundo os autores, a pomada de mupirocina possui maior efetividade em grupos de recém-nascidos vulneráveis à colonização por SARM e SASM, tais como os bebês menores ou prematuros extremos. Além disso, a pesquisa apresentou fatores que beneficiaram os resultados, tais como o tamanho da amostra com poder adequado para detectar diferenças no resultado primário e as extensas observações num período de três anos.

No artigo “*Reduced vancomycin susceptibility, MRSA and treatment failure in pediatric Staphylococcus aureus bloodstream infections*”, Canty et al.<sup>13</sup> coletaram dados epidemiológicos da redução da suscetibilidade à vancomicina (RVS) entre as infecções da corrente sanguínea causadas por *S. aureus* em bebês e crianças internadas em dois hospitais durante o período compreendido entre 2008 e 2016, cujas culturas sanguíneas positivaram para SARM. No estudo, o valor da CIM de RVS observado foi de 2 µg/mL. Os autores, através deste estudo retrospectivo, compararam a eficácia do tratamento empírico de antibióticos anti-SARM conjugados, tais como vancomicina, sulfametoxazol-trimetoprima, linezolida, doxiciclina, daptomicina, rifampicina ou clindamicina com a efetividade do tratamento monoterápico empírico com vancomicina

e chegaram à conclusão de que a antibioticoterapia empírica no combate ao SARM com antibióticos conjugados ou não com a vancomicina obteve êxito. Por outro lado, a antibioticoterapia empírica somente com a vancomicina elevou a chance de falha no tratamento de pacientes portadores de infecções causadas por SARM. Devido ao fato de ser um estudo não randomizado, os autores afirmaram que é possível que tenham ocorrido fatores que enviesaram os resultados da pesquisa.

Já no artigo “*Effectiveness of early switching from intravenous to oral antibiotic therapy in Staphylococcus aureus prosthetic bone and joint or orthopedic metalware-associated infections*”, Boclé et al.<sup>14</sup> realizaram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de comparar o efeito da troca precoce e tardia de antibiótico intravenoso para oral. Boclé et al.<sup>14</sup> coletaram dados de tratamento de 140 pacientes em um hospital universitário submetidos à cirurgia para implante de prótese ortopédica e que desenvolveram infecções ósseas ou articulares causadas por SARM, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015. Boclé et al.<sup>14</sup> observaram que grande parte deste público foi tratado durante 5 dias ou menos com antibióticos antiestafilocócicos intravenosos e, após esse período, a antibioticoterapia intravenosa foi substituída pela oral com administração de rifampicina combinado com ofloxacina ou sulfametoxazol. Segundo as considerações de Boclé et al.<sup>14</sup>, o estudo possui limitações já que, diferente do trabalho de Nelson et al.<sup>12</sup>, o tamanho da amostragem foi pequeno e a pesquisa tratou de um estudo retrospectivo não randomizado, o que pode ter enviesado os resultados já que, possivelmente, houve seleção de pacientes submetidos à antibioticoterapia intravenosa por um período maior devido à gravidade da infecção ou menor eficácia do tratamento cirúrgico. Apesar das limitações, os autores concluíram que houve uma baixa taxa de falha no tratamento dos pacientes submetidos à mudança precoce da via de administração dos antibióticos. Boclé et al.<sup>14</sup> concluíram que sua pesquisa pode ser um acréscimo às evidências de alto sucesso no tratamento de pacientes portadores de infecções de cirurgias para implantes protéticos causadas por SARM ou em infecções associadas a peças metálicas ou ortopédicas.

Segundo o artigo, “*Impact of a pharmacist-facilitated, evidence-based bundle initiative on Staphylococcus aureus bacteremia management*”, Kufel et al.<sup>15</sup> realizaram um estudo em pacientes adultos com o quadro de bacteremia por *S. aureus* (SAB) antes e após a implementação de uma iniciativa de pacote baseado em evidências (EBB) facilitada por farmacêuticos. Neste EBB foram incluídos cinco elementos fundamentais: a consulta de doença infecciosa comum (IDC), antibióticos definitivos oportunos com início de antibioticoterapia em até 24 horas após positividade da hemocultura para *S. aureus* resistente ou sensível à meticilina, controle

de origem, ecocardiografia e hemoculturas repetidas a cada 48 horas. Em relação à antibioticoterapia definitiva oportuna, a cefazolina e a oxacilina foram as opções apropriadas de tratamento definitivo para bacteremia por SARM, sendo administrado 2 g de cefazolina por via intravenosa a cada 8 horas ou 6 g de infusão contínua, ou oxacilina 2 g por via intravenosa a cada 4 horas ou 12 g em infusão contínua durante 24 horas. No entanto, a cefazolina se destacou por sua eficácia e menor efeito adverso, sendo o antibiótico recomendado pelo farmacêutico que participou dos estudos. Isto resultou num maior aumento na utilização da cefazolina e redução da oxacilina no combate ao SARM após a iniciativa<sup>15</sup>.

A pesquisa de Kufel et al.<sup>15</sup>, também apresentou limitações semelhantes ao estudo de Boclé et al.<sup>14</sup> já que se tratava de um estudo quase-experimental. Segundo Eliopoulos<sup>16</sup> apud Kufel et al.<sup>15</sup>, referências que embasaram os autores, o estudo quase-experimental do tipo antes e depois de um único centro, inclui limitações inerentes ao desenho antes e depois e generalização geral.

Segundo o artigo, “*Design, synthesis, and structure–activity relationship studies of the anaefene antibiotics*”, de Kukla et al.<sup>17</sup>, os anaefenos são compostos que fazem parte da família dos alquilfenóis. Durante o estudo, os autores, através da síntese e caracterização de 18 análogos de produtos naturais de anaefeno, verificaram que estes possuem atividades antimicrobianas variadas contra SARM e SARM. Após a síntese e avaliação da CIM, Kukla et al.<sup>17</sup> verificaram que o composto 3-(undec-1-in-1-il) fenol (7) com valores de CIM de 4 µg/mL contra SARM e 2 µg/mL contra SARM obteve potente atividade antibacteriana, sendo esta apenas duas vezes mais fraca que a do antibiótico linezolida. Entre os dezoito compostos sintetizados, o composto 3-(undec-1-in-1-il) fenol (7) se destacou na pesquisa de Kukla et al.<sup>17</sup> já que, ao manterem o alcino interno sem insaturações adicionais na cadeia alquil, observaram que houve maior potencialidade na atividade antibacteriana.

Já no artigo “*Myricetin protects mice against MRSA-related lethal pneumonia by targeting ClpP*”, Jing et al.<sup>18</sup>, através de testes *in vitro* e *in vivo*, confirmaram que a miricetina (Myr) é um flavonoide capaz de bloquear a protease caseinolítica P (CLpP). Segundo os autores, a CLpP é uma enzima identificada como um dos principais fatores de virulência expressos por *S. aureus*, desempenhando um papel importante na patogenicidade bacteriana. De acordo com Wang et al.<sup>19</sup> apud Jing et al.<sup>18</sup>, referências que embasaram o estudo, além de ser um fator de virulência bacteriana, a ClpP participa do estágio inicial de adesão do biofilme bacteriano e facilita a sua formação. Jing et al.<sup>18</sup> observaram durante o estudo que a miricetina foi efetivamente capaz de inibir a CLpP. Outro ponto

relevante é que, ao tratarem camundongos portadores de infecção letal por pneumonia causada por SARM com a miricetina associada à oxacilina, Jing et al.<sup>18</sup> puderam verificar que a miricetina foi capaz de melhorar a suscetibilidade de SARM à oxacilina ao potencializar o efeito terapêutico do antibiótico no combate à infecção bacteriana. Os autores, portanto, revelaram através deste experimento, que a miricetina é um excelente candidato a medicamento para desenvolvimento posterior.

## Uso das propriedades antibióticas de extratos de plantas

A busca por artigos mais relevantes utilizando os periódicos da CAPES e os termos “*Staphylococcus and Methicillin*” retornou cinco artigos que se referem aos novos achados quanto ao uso das propriedades antibióticas de extratos de plantas de forma monoterápica ou conjugada com antibióticos no combate às infecções causadas por SARM.

No primeiro artigo retornado de acordo com a relevância, “*Integration of metabolomics and transcriptomics indicates changes in MRSA exposed to terpinen-4-ol*”, Cheng et al.<sup>20</sup> realizaram análises de metabolômica e transcriptômica através de cultura de SARM cujos resultados obtidos demonstraram que o terpinen-4-ol, obtido das folhas, galhos e casca de *Melaleuca artemifolia* foi capaz de impedir o crescimento do biofilme de SARM ao inibir a biossíntese de DNA e RNA em um período de 2 horas após à exposição da bactéria ao produto natural, afetando o metabolismo de purinas e pirimidinas. Os autores também constataram, durante a pesquisa, que alguns genes diferenciais que desempenham papéis importantes na síntese de DNA e na produção de eDNA (subunidade da DNA polimerase III) a partir do biofilme exposto ao terpinen-4-ol também sofreram significativa redução em comparação com o controle. Os valores utilizados de CIM e a Concentração Bactericida Mínima (CBM) foram de 0,08% a 0,32%; e foi observado que, o terpinen-4-ol, numa concentração de 0,32%, é capaz de eliminar todas as bactérias e destruir os biofilmes, demonstrando que o produto natural possui propriedades antibacterianas<sup>20</sup>.

Pelas referências do segundo artigo retornado pela busca, “*Study on Desmethoxycurcumin as a promising approach to reverse methicillin-resistance of Staphylococcus aureus*”, Li et al.<sup>21</sup> forneceram evidências de que o composto natural demetoxicurcumina, um análogo natural da curcumina, possui um efeito antibacteriano significativo e efeito sinérgico com o antibiótico β-lactâmico gentamicina. Durante a pesquisa, utilizaram como método, a microdiluição em caldo com CIM de 62,5 µg/l de demetoxicurcumina contra as cepas de SARM. Como resultado da pesquisa realizada



*in vitro*, a demetoxicurcumina dificultou a tradução de proteínas de ligação à penicilina 2a (PBP2a) e da enterotoxina estafilocócica e, assim como o produto natural Terpinen-4-ol, estudado por Cheng et al.<sup>20</sup>, a demetoxicurcumina pesquisado por Li et al.<sup>21</sup> reduziu a transcrição de genes relacionados, o que demonstrou que a substância tem potencial para o tratamento de infecções por SARM.

Já o terceiro artigo mais relevante, “*In vitro efficacy of Azadirachta indica leaf extract against methicillin resistant Staphylococci isolated from skin infection*”, Naeem et al.,<sup>22</sup> após analisarem, *in vitro*, as propriedades antimicrobianas do extrato da folha de *Azadirachta indica*, concluíram que a planta possui eficácia no tratamento de infecções cutâneas causadas por SARM e *Staphylococcus epidermidis* resistente à metilicina (SERM). Em sua pesquisa, Naeem et al.<sup>22</sup> investigaram a folha de *Azadirachta indica* através de espectroscopia e analisaram que o extrato vegetal contém azadiractina e nimbolinina, potentes tetranotriterpenoides. Os autores concluíram que, tanto o sabão quanto o sabonete líquido contendo extrato da folha de *A. indica* podem ser utilizados como remédios caseiros alternativos para infecções cutâneas desenvolvidas por SARM.

De acordo com os resultados do quarto artigo mais relevante, “*Antibacterial activity and synergy of antibiotics with sanguisorbigenin isolated from Sanguisorba officinalis L. against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*”, Wang et al.<sup>23</sup> avaliaram a atividade antibacteriana e a sinergia da sanguisorbigenina (SGB) da raiz seca de *Sanguisorba officinalis* L. combinado com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos contra SARM em nível molecular. Durante a pesquisa, Wang et al.<sup>23</sup>, para analisarem a propriedade antibacteriana do extrato da planta, utilizaram seis cepas de referência e isolados clínicos e o método de microdiluição em caldo. Já os efeitos sinérgicos foram determinados a partir do método de ensaio quadriculado. Para análise do mecanismo sinérgico, realizaram o nível de proteína de ligação à penicilina 2a pelo método *western blot*. Através do RT-PCR quantitativo, Wang et al.<sup>23</sup> analisaram a expressão do gene *mecA*. O valor do CIM de SGB utilizado contra as seis cepas de *S. aureus* foi aproximadamente de 12,5–50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Wang et al.<sup>23</sup> concluíram que houve sinergia ao menos parcial quando o extrato da planta foi combinado com antibióticos. Analisaram também que, assim como a demetoxicurcumina pesquisada por Li et al.<sup>21</sup>, a sanguisorbigenina teve influência sobre a proteína de ligação à penicilina nas cepas de SARM sendo capaz de provocar importante redução no nível proteico e de reduzir a expressão do gene *mecA*. Esta pesquisa demonstrou que a SGB possui uma expressiva capacidade como agente antibacteriano natural contra *S. aureus* resistente à metilicina e pode contribuir como modulador excepcional de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.

No quinto artigo retornado pela busca,

“*Staphyloxanthin inhibitory potential of thymol impairs antioxidant fitness, enhances neutrophil mediated killing and alters membrane fluidity of methicillin resistant Staphylococcus aureus*”, Valliammai et al.<sup>24</sup>, através de sua pesquisa, demonstraram que o timol é uma potencial alternativa aos antibióticos para combater infecções por SARM e que também pode ser usado como adjuvante em tratamentos antimicrobianos. O timol é um constituinte do óleo essencial proveniente de plantas como o tomilho e o orégano e possui propriedades antibacterianas<sup>24</sup>. Ele é capaz de inibir a produção do pigmento estafiloxantina por algumas cepas de *S. aureus*<sup>24</sup>. A estafiloxantina é capaz de tornar a membrana do SARM mais rígida e resistente além de fornecer resistência bacteriana contra a morte celular mediada por neutrófilos do hospedeiro e fornecer resistência às espécies de SARM reativas de oxigênio, já que este pigmento possui propriedade antioxidante<sup>24</sup>. A pesquisa executada através de ensaio de depuração imune inata *ex vivo* utilizando sangue total humano e neutrófilos, além de ensaios de susceptibilidade à oxidantes, demonstraram que a redução da estafiloxantina pelo timol foi capaz de reduzir a capacidade da estafiloxantina de proteger o SARM do stress oxidativo provocado pelos neutrófilos, além de aumentar a morte bacteriana mediada por essas células de defesa. Já a pesquisa *in vitro*, demonstrou que o timol, ao inibir a produção da estafiloxantina pelo SARM, fez com que houvesse um aumento da fluidez da membrana bacteriana e maior susceptibilidade das células do SARM ao antibiótico Polimixina B.

De acordo com os artigos encontrados, os extratos de plantas possuem propriedades antibióticas que atuam de forma a incapacitar os mecanismos de resistência do SARM aos antibióticos, tais como alterar o sítio de ligação dos antimicrobianos e alterar a permeabilidade das membranas celulares bacterianas.

## Uso das propriedades antibióticas de compostos químicos

A busca por artigos mais relevantes utilizando os periódicos da CAPES e os termos “*Staphylococcus* and MRSA” e “*Staphylococcus* and Methicillin” retornou quatro artigos que se referem ao uso das propriedades antibióticas de compostos químicos.

No primeiro artigo, “*Methylsulfonylmethane protects against lethal dose MRSA-induced sepsis through promoting M2 macrophage polarization*”, Ma et al.<sup>25</sup>, através de teste *in vivo* e *in vitro* em camundongos e modelos celulares infectados por SARM, respectivamente, pesquisaram a atividade antibacteriana do metilsulfonilmetano (MSM). O MSM, também conhecido como dimetilsulfona e metilsulfona, é um composto orgânico que fornece

enxofre para a síntese de cisteína e metionina e é encontrado naturalmente em pequenas quantidades em uma variedade de frutas, vegetais, grãos e leite não pasteurizado<sup>25</sup>. Ma et al.<sup>25</sup> observaram que a infecção dos camundongos por SARM havia desencadeado a secreção rápida das citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-6, IL-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha$  por macrófagos M1 e mediante o tratamento com MSM os níveis dessas mesmas citocinas reduziram. Já as citocinas anti-inflamatórias secretadas por macrófagos M2, tais como IL-10, aumentaram. Uma vez que o MSM reduziu os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias, ou seja, citocinas que amplificam a inflamação e aumentou os níveis de citocinas anti-inflamatórias capazes de promover a manutenção da homeostase tecidual, a imunomodulação e a tolerância imunológica, Ma et al.<sup>25</sup> verificaram que o composto orgânico foi capaz de diminuir a resposta inflamatória contra a infecção por SARM, protegendo os camundongos contra a sepse letal induzida pelo patógeno e concluíram que o MSM é um potente agente terapêutico contra o SARM.

Já no artigo “*Design, synthesis, and evaluation of carbazole derivatives as potential antimicrobial agents*” de Xue et al.<sup>26</sup> foram projetadas e sintetizadas cinco séries de derivados do carbazol contendo aminoguanidina, dihidrotriazina, tiossemicarbazida, semicarbazida ou fração isonicotínica objetivando a avaliação de suas propriedades antimicrobianas através de ensaios de atividade enzimática *in vitro* e simulação de acoplamento. Dentre os compostos sintetizados pelos pesquisadores, os compostos da série 8 como o composto 6-(9-(2,4-Diclorobenzil)-9H-carbazol-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-3,6-di-hidro-1,3,5-triazina-2,4-diamina (8f) com o valor de CIM de 0,05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , foram os que mais apresentaram atividade antibacteriana significativa contra SARM. Segundo Xue et al.<sup>26</sup> estes compostos contendo uma fração de dihidrotriazina têm a capacidade de inibir a atividade da enzima redutase dihidrofolato (DHFR), necessária para o crescimento e multiplicação de todos os organismos, inclusive as bactérias, o que poderia explicar a eficácia de suas propriedades antibacterianas. Sendo assim, os autores concluíram, através de suas pesquisas, que o potencial clínico dos compostos derivados do carbazol poderia ser ainda mais explorado no futuro como agentes terapêuticos antimicrobianos.

O próximo artigo mais relevante retornado pela busca, “*Antimicrobial and antibiofilm activities of Cu (II) Schiff base complexes against methicillin-susceptible and resistant Staphylococcus aureus*” de Chung et al.<sup>27</sup> objetivou testar as atividades antimicrobianas e antibiofilmes de dois complexos de cobre derivados da base de Schiff (SBDs) individualmente, e em combinação com oxacilina (OXA) e vancomicina (VAN) contra cepas de SARM. De acordo com os autores, são necessárias novas estratégias no combate

ao SARM e, dentre estas, a descoberta e a utilização de compostos químicos estranhos às bactérias. Chung et al.<sup>27</sup> afirmam que as bases de Schiff são produtos de condensação de aminas primárias e aldeídos ou cetonas que têm sido frequentemente utilizados na preparação de complexos. Tendo como referência Raman et al.<sup>28</sup> apud Chung et al.<sup>27</sup>, os autores utilizaram o cobre complexando-o com os ligantes de SBD e, ao avaliarem as propriedades antimicrobianas destes compostos, verificaram que os mesmos demonstraram atividades satisfatórias contra SARM, dentre estas, a interferência na síntese da parede celular, a desativação de enzimas celulares, desnaturação de proteínas no organismo e formação de ligação de hidrogênio através do grupo azometina com o centro ativo da célula constituintes do organismo. De acordo com Chung et al.<sup>27</sup>, o complexo de cobre associado aos compostos também obteve um efeito sinérgico satisfatório com os antibióticos OXA e VAN, já que possibilitou o aumento da porosidade da parede celular bacteriana facilitando a entrada dos antibióticos nas células bacterianas. Sendo assim, os autores concluíram que o cobre complexado aos ligantes de SBD tem potencial contra infecções causadas por SARM.

No artigo “*Diclofenac Resensitizes methicillin-resistant Staphylococcus aureus to  $\beta$ -lactams and prevents implant infections*”, Zhang et al.<sup>29</sup> pesquisaram, através de testes *in vitro* e *in vivo*, o efeito sinérgico entre o diclofenaco e o antibiótico  $\beta$ -lactâmico, oxacilina contra infecções causadas por SARM. De acordo com os resultados do teste *in vitro*, a conjugação do diclofenaco com CIM no valor de 31,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  com a oxacilina com CIM no valor de 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  foi capaz de inibir o biofilme de SARM. Já no teste *in vivo* realizado com camundongos tratados com baixas doses de oxacilina conjugada ao diclofenaco, Zhang et al.<sup>29</sup> observaram que houve um menor número de microabscessos causados por SARM comparados aos camundongos que não tiveram o mesmo tratamento. Zhang et al.<sup>29</sup> afirmaram, mediante suas pesquisas, que o diclofenaco foi capaz de reduzir a expressão de genes e proteínas que estão relacionadas à resistência de SARM aos  $\beta$ -lactâmicos e à biossíntese de peptidoglicanos além de afetar o metabolismo energético, a virulência bacteriana e de inibir a formação de biofilme. Os resultados de Zhang et al.<sup>29</sup> mostraram que o diclofenaco, associado aos antibióticos convencionais como a oxacilina, pode contornar o desenvolvimento da resistência de SARM às drogas já que possibilita uma antibioticoterapia com dosagens mais baixas, reduzindo a capacidade de mutação da resistência bacteriana. Além disso, os autores concluíram que a associação do diclofenaco com a oxacilina pode reduzir bastante a dependência de antibióticos glicopeptídeos, como vancomicina e teicoplanina. A pesquisa de Zhang et al.<sup>29</sup>, assim como a pesquisa de Chung et al.<sup>27</sup> demonstrou que a

associação de compostos químicos como o diclofenaco e os complexos de cobre ao antibiótico oxacilina pode promover um resultado terapêutico mais eficaz.

## Uso de peptídeos antimicrobianos

A busca por artigos mais relevantes utilizando os periódicos da CAPES e os termos “*Staphylococcus* and Methicillin” e “*Staphylococcus* and MRSA” retornou três artigos que se referem ao uso de peptídeos bacterianos no combate à resistência de SARM à antibioticoterapia. No primeiro artigo, “*Housefly Phormicin inhibits Staphylococcus aureus and MRSA by disrupting biofilm formation and altering gene expression in vitro and in vivo*”, de Wang et al.<sup>30</sup>, foi analisada a eficácia dos peptídeos derivados da formicina produzida pela espécie *Musca domestica* contra SARM através dos testes *in vitro* e *in vivo*. No artigo “*Recombinant production of Trx-Ib-AMP4 and Trx-E50-52 antimicrobial peptides and antimicrobial synergistic assessment on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus under in vitro and in vivo situations*” Satei et al.<sup>31</sup> estudaram os efeitos sinérgicos dos peptídeos antimicrobianos (AMPs) Trx-E50-52 e Trx-Ib-AMP4 recombinados. Já no artigo “*Potentiating effects of leaderless enterocin DD14 in combination with methicillin on clinical methicillin-resistant Staphylococcus aureus S1 strain*”, Belguesmia, Y.; Spano, G.; Drider, D.<sup>32</sup> estudaram os efeitos da enterocina DD14 (EntDD14), uma bacteriocina sem líder, ou seja, ativa logo após a sua tradução, conjugada com o antibiótico metilicina.

De acordo com o primeiro artigo mais relevante retornado pela busca, a formicina é uma defensina oriunda do sistema imunológico inato da espécie *Musca domestica* e pertence a uma grande família de peptídeos antimicrobianos com representantes em plantas, insetos e mamíferos denominada defensinas<sup>33,30</sup>. Durante o experimento *in vivo* e *in vitro*, para avaliarem as atividades antibacterianas e anti-biofilme da formicina e seus mecanismos moleculares, Wang et al.<sup>30</sup> infectaram larvas da espécie *Hermetia illucens* e feridas de camundongos com SARM. Os resultados obtidos após o tratamento dos animais com a formicina produzida pela espécie *M. domestica* comprovaram que esta teve a capacidade de promover a cicatrização das feridas dos camundongos, inibir a formação do biofilme de SARM, possibilitar a sobrevivência das larvas infectadas e alterar a expressão de genes envolvidos na via de formação e virulência do biofilme de SARM<sup>30</sup>.

Segundo o artigo de Satei et al.<sup>31</sup>, os AMPs Trx-E50-52 e Trx-Ib-AMP4 são gerados por bactérias e possuem vários alvos celulares permitindo que o desenvolvimento da resistência bacteriana contra AMPs se torne muito mais difícil quando comparado ao desenvolvimento da resistência bacteriana aos

antibióticos que comumente têm um único alvo. Satei et al.<sup>31</sup> utilizaram os recombinantes Trx-E50-52 e Trx-Ib-AMP4 em ratos e observaram que o efeito sinérgico desses peptídeos foi significativo para o tratamento de feridas infectadas por SARM, concluindo que os resultados do experimento colocam os AMPs no centro das considerações como possíveis substitutos dos antibióticos convencionais.

Já no artigo “*Potentiating effects of leaderless enterocin DD14 in combination with methicillin on clinical methicillin-resistant Staphylococcus aureus S1 strain*” Belguesmia et al.<sup>32</sup> pesquisaram a ação antimicrobiana da enterocina DD14 (EntDD14) contra SARM. Segundo Pérez-Ramos et al.<sup>34</sup>, a EntDD14 é uma bacteriocina sem líder de dois peptídeos produzida pela cepa *Enterococcus faecalis* 14, previamente isolada do mecônio e que é capaz de agir contra bactérias Gram-positivas. Belguesmia et al.<sup>32</sup>, através do resultado dos testes *in vitro*, chegaram à conclusão de que o uso da EntDD14 associada com a metilicina foi capaz de reduzir a formação de biofilme de *S. aureus* da estirpe S1 em cerca de 30%, além de causar impacto na expressão dos principais genes envolvidos na formação do biofilme e o uso somente da EntDD14 mostrou resultados semelhantes. Porém, o conjugado de peptídeos com o antibiótico não foi capaz de afetar a estirpe MRSA USA300, cepa que também foi testada ao longo da pesquisa e que, de acordo Higuchi et al.<sup>35</sup> *apud* Belguesmia et al.<sup>32</sup>, autores que embasaram o estudo, exibe uma forte resiliência e versatilidade para a maioria dos antibióticos usados clinicamente, evidenciando que a resposta da combinação da EntDD14 com a metilicina é dependente do tipo de cepa de SARM.

## Uso de nanopartículas

Em relação à utilização de nanopartículas como terapia no tratamento de infecções causadas por SARM, a busca realizada nos periódicos da CAPES utilizando os termos “*Staphylococcus* and MRSA”, “*Staphylococcus* and Methicillin” e “*Staphylococcus* and Treatment” retornou seis artigos mais relevantes.

O artigo “*Antimicrobial oxygen-loaded nanobubbles as promising tools to promote wound healing in hypoxic human keratinocytes*” de Banche et al.<sup>36</sup>, sugere que nanobolhas carregadas de oxigênio (OLBNs) com invólucro de quitosana e perfluoropentano auxiliam no processo de cicatrização de feridas ulceradas, por oxigenar os tecidos lesionados, e possuem ação antimicrobiana em feridas infectadas por SARM, promovida pelas cascas de quitosana. De acordo com Banche et al.<sup>36</sup>, as nanobolhas foram preparadas como nanossuspensões aquosas e foram fabricadas com oxigênio no núcleo. Já a quitosana foi escolhida como componente do invólucro polissacarídeo



e o perfluoropentano foi adicionado no núcleo devido à sua capacidade de se ligar e liberar o oxigênio em tecidos hipóxicos onde o processo de cicatrização de feridas ulceradas é comprometido. Segundo os resultados dos testes *in vitro* realizados por Banche et al.<sup>36</sup>, o crescimento do biofilme de SARM incubado com OLBNs com casca de quitosana a 37 °C, em condições estéreis e tempo de incubação de 24 horas, apresentou uma inibição significativa após o período de seis horas de incubação. Banche et al.<sup>36</sup> concluíram que, por serem atóxicas e de baixo custo, as OLBNs com casca de quitosana e perfluoropentano podem ser um tratamento inovador e promissor de feridas crônicas infectadas por SARM.

Já no artigo intitulado “*Nanoparticle-hydrogel systems containing platensimycin for local treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*”, Wang et al.<sup>37</sup> pesquisaram a eficácia do hidrogel-nanopartículas contendo platensimicina [NP-gel (PTM)] no tratamento de feridas infectadas por SARM. Segundo os autores, a platensimicina tem ação antibiótica, inibindo as enzimas que sintetizam ácidos graxos bacterianos, componentes essenciais para a formação dos fosfolípidios que compõem a membrana destes patógenos. Os resultados dos testes *in vitro* realizados por Wang et al.<sup>37</sup> evidenciaram que o NP-gel (PTM), assim como as OLBNs com casca de quitosana estudadas por Banche et al.<sup>36</sup> inibiu o crescimento do biofilme de SARM. Já os resultados dos testes *in vivo* realizados em feridas subcutâneas de camundongos infectadas por SARM, evidenciaram que o NP-gel (PTM) foi capaz de agir contra a bactéria e acelerar a cicatrização da ferida de forma mais eficaz do que o antibiótico mupirocina.

Outro artigo relevante retornado durante a busca e que, assim como o artigo de Banche et al.<sup>3</sup>, menciona a quitosana para o desenvolvimento de nanopartículas devido à sua ação antibacteriana, é o artigo de Wu et al.<sup>38</sup>, intitulado “*Targeting antibacterial effect and promoting of skin wound healing after infected with methicillin-resistant Staphylococcus aureus for the novel polyvinyl alcohol nanoparticles*”. Wu et al.<sup>38</sup> desenvolveram uma nova fórmula de nanopartículas compostas de quitosana e poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), carregadas com brometo de benzalcônio (BZK). Segundo eles, as nanopartículas de BZK contêm íons surfactantes capazes de destruir a membrana celular bacteriana, possuindo propriedade bactericida contra SARM. De acordo com os resultados das análises *in vitro*, foi possível afirmar que as nanopartículas de BZK apresentaram concentração CIM de 3,33 µg/mL com maior efetividade sobre a formação de biofilme de SARM, quando comparada com a solução aquosa contendo somente BZK. Quanto aos resultados das análises *in vivo* realizadas em feridas cutâneas de camundongos infectadas por SARM e tratadas durante

quatorze dias com 5 mg/mL de nanopartículas de BZK, Wu et al.<sup>38</sup> afirmaram que o processo de cicatrização foi mais acelerado se comparado à solução aquosa de BZK numa mesma concentração. Portanto, Wu et al.<sup>38</sup> concluíram, através dos testes *in vitro* e *in vivo*, que as nanopartículas de BZK revestidas com PLGA e quitosana, possuem significativa ação antibacteriana contra SARM.

No artigo intitulado “*Diethylenetriamine/NONOate-doped alginate hydrogel with sustained nitric oxide release and minimal toxicity to accelerate healing of MRSA-infected wounds*”, Hasan et al.<sup>39</sup> sintetizaram e pesquisaram, por meio de testes *in vitro* e *in vivo*, a ação antibacteriana do hidrogel alginato-dietilenotriamina/NONOato (Alg-DETA/NO) contra SARM. Segundo Hasan et al.<sup>39</sup>, o óxido nítrico (NO) é uma pequena molécula com ação antibacteriana, porém, por ser um gás e ter meia-vida curta, foi utilizado, durante a pesquisa o NONOato de dietilenotriamina (DETA) já que este é um doador de NO que possui meia-vida longa podendo produzir NO continuamente no local de feridas infectadas por SARM. Já o alginato, de acordo com Bernkop-Schnürch et al.<sup>40</sup> é um polímero mucoadesivo e possui a vantagem de ser biodegradável sendo, portanto, utilizado na composição do hidrogel. De acordo com os resultados *in vitro*, Hasan et al.<sup>39</sup> concluíram que o alginato com liberação de NO foi capaz de exibir um efeito bactericida potente eliminando um número significativo de SARM e apresentando insignificante citotoxicidade. Quanto aos resultados do teste *in vivo* realizado em feridas de camundongos infectadas por SARM e tratadas com o Alg-DETA/NO, estes foram semelhantes aos encontrados por Wang et al.<sup>37</sup> em seu estudo sobre a ação antibacteriana do NP-gel (PTM) e de Wu et al.<sup>38</sup> em sua pesquisa sobre as nanopartículas de BZK revestidas com PLGA e quitosana, visto que, além da efetiva ação bacteriana, houve a aceleração da cicatrização no local. Portanto, segundo Hasan et al.<sup>39</sup>, os resultados demonstraram que o Alg-DETA/NO é um hidrogel seguro e com ação eficaz que pode ser utilizado na terapia de feridas infectadas por SARM.

Já no artigo “*Direct interactions between cationic liposomes and bacterial cells ameliorate the systemic treatment of invasive multidrug-resistant Staphylococcus aureus infections*”, Guo et al.<sup>41</sup> afirmaram, assim como no artigo de Li et al.<sup>21</sup>, “*Study on Desmethoxycurcumin as a promising approach to reverse methicillin-resistance of Staphylococcus aureus*”, que a curcumina possui propriedades antibióticas. Assim, Guo et al.<sup>41</sup> construíram lipossomas catiônicos para encapsularem a curcumina (C-LS/Cur) e pesquisarem a eficácia da ação antibacteriana do C-LS/Cur através de testes *in vitro* e *in vivo*. Guo et al.<sup>41</sup> afirmaram que os lipossomas catiônicos são utilizados como transportadores de drogas até o seu alvo e, em seguida, eles as liberam. De acordo com os resultados do teste *in vitro* e do teste *in*



vivo realizado em camundongos infectados por SARM e tratados com 50 mg/kg de C-LS/Cur intravenoso, Guo et al.<sup>41</sup> concluíram que a ligação eletrostática entre os lipossomas e as bactérias obteve alta afinidade já que, os lipossomas catiônicos (CLS), tendo a superfície carregada positivamente, possui a capacidade de se ligar às superfícies celulares bacterianas com cargas negativas, possibilitando a entrada da curcumina (Cur) encapsulada em CLS no interior destas células e, desta forma, promover a morte dos patógenos devido ao acúmulo de Cur liberado no meio intracelular. Sendo assim, ao compararem a curcumina encapsulada em lipossomas aniônicos (A-LS/Cur), isto é, lipossomas com carga neutra, também utilizados na pesquisa, com o C-LS/Cur, Guo et al.<sup>41</sup> chegaram à conclusão de que o C-LS/Cur apresentou melhor eficácia contra *S. aureus* resistente à metilicina tendo, portanto, grande potencial na terapia contra SARM.

No artigo “*Eco-friendly green synthesis of ZnO/GQD nanocomposites using Protopermeliosis muralis extract for their antibacterial and antibiofilm activity*”, Rashki et al.<sup>42</sup> afirmaram que o líquen, *Protopermeliosis muralis*, possui propriedades antibióticas e antibiofilme. Sendo assim, desenvolveram um nanocompósito ligando *P. muralis* aos nanocarreadores como óxido de zinco/ponto quântico de grafeno (ZnO/GQD). Segundo Rashki et al.<sup>42</sup>, o emprego de nanopartículas e sistemas de liberação de fármacos é capaz de proteger o fármaco contra a degradação e ataque enzimático, aumentar sua meia vida e potencializar sua ação antibiofilme. De acordo com os resultados dos testes *in vitro*, chegaram à conclusão de que o nanocompósito *P. muralis*/ZnO/GQD, numa CIM de 500 µg/mL, foi capaz de inibir o crescimento de cepas de SARM assim como inibir completamente a formação do biofilme, demonstrando que a fórmula *P. muralis*/ZnO/GQD possui efetiva ação antibacteriana contra infecções causadas por SARM.

## Uso de antibióticos conjugados às novas técnicas e aos métodos de identificação de perfis bacterianos multirresistentes

A busca por artigos mais relevantes utilizando os periódicos da CAPES e os termos “*Staphylococcus* and *Methicillin*” retornou dois artigos relacionados com o uso de novas técnicas associadas aos antibióticos.

De acordo com o primeiro artigo retornado, “*The effect of rotating magnetic field on susceptibility profile of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains exposed to activity of different groups of antibiotics*”, de Woroszyło et al.<sup>43</sup>, os campos magnéticos (FMs) atuam sobre moléculas eletricamente carregadas, tais como as moléculas de antibióticos. Sendo assim, Woroszyło et al.<sup>43</sup> analisaram, através de testes *in vitro*, que o campo magnético rotativo (RMF) é capaz

de provocar alterações na suscetibilidade de cepas de SARM expostas a diferentes classes de antibióticos, entre estes, os β-lactâmicos, representados, no estudo, pela cefoxitina e amoxicilina; os aminoglicosídeos, representados pela gentamicina; as lincosamidas, representadas pela clindamicina; as quinolonas, representadas pela ciprofloxacina; os macrolídeos, representados pela eritromicina; as tetraciclina, representadas pela tetraciclina e os glicopeptídeos, representados por teicoplanina. Durante o experimento, as cepas de SARM foram cultivadas com os antibióticos e foram submetidas à exposição ao RMF durante um período de doze horas. Woroszyło et al.<sup>43</sup> concluíram, de acordo os resultados do teste de difusão que, entre todos os antibióticos utilizados na pesquisa, a cefoxitina, numa CIM de 30 µg/disco conjugada à aplicação de RMF, foi a que demonstrou o resultado mais expressivo aumentando a sensibilidade de todas as cepas de SARM, justificado pelo fato de que o RMF atua na parede celular bacteriana, tornando mais potente o efeito da cefoxitina, cujo local alvo do mecanismo de ação também é a parede celular bacteriana. Resultado semelhante ocorreu com o β-lactâmico amoxicilina conjugado com o ácido clavulânico numa CIM de 20/10 µg/disco. Woroszyło et al.<sup>43</sup> ainda ressaltaram que a amoxicilina, associada a um inibidor de β-lactamases como o ácido clavulânico e exposta ao RMF, foi capaz de inibir, com maior efetividade, o crescimento de biofilmes de SARM quando comparada à utilização somente da amoxicilina. Woroszyło et al.<sup>43</sup> concluíram que sua pesquisa pode ser considerada um importante passo para a aplicação de FMs em futuras práticas clínicas para combater infecções causadas por SARM.

Já Güngör et al.<sup>44</sup>, em seu artigo intitulado “*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a Turkish hospital: characterization of clonal types and antibiotic susceptibility*”, estudaram as relações clonais de cepas de SARM e sua suscetibilidade aos antibióticos. As cepas foram obtidas de oitenta pacientes internados em um hospital da Turquia, em distintas unidades de terapia intensiva (UTI), durante o período compreendido entre 1º de fevereiro de 2019 e 1º de fevereiro de 2020. Foi constatado, através do método de eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE) e tipagem de sequência de multilocus (MLST), que todas as cepas de SARM, coletadas das diferentes UTIs, eram oriundas da linhagem ST239, que é uma das variantes de SARM mais amplamente distribuídas em todo o mundo. De acordo com as análises da suscetibilidade antibiótica, uma parcela significativa destas cepas apresentou mecanismo de resistência ao trimetoprim-sulfametoxazol, ao passo que todas as cepas foram sensíveis à linezolida e à vancomicina.

Assim, enquanto Woroszyło et al.<sup>43</sup> testaram o RMF para potencializar o efeito dos antibióticos no

combate ao SARM, Güngör *et al.*<sup>44</sup> demonstraram que métodos, tais como o PFGE e o MLST, auxiliam a identificar, precocemente, perfis bacterianos resistentes aos antibióticos, beneficiando a prevenção de infecções hospitalares.

## Conclusão

Tendo em vista os resultados apresentados, conclui-se que, entre os tratamentos utilizados atualmente, o emprego de nanopartículas conjugadas aos antibióticos para contornar a multirresistência do *S. aureus* à antibioticoterapia convencional, se destacou pelo fato de promover grandes vantagens, tais como proteger o fármaco contra o ataque das enzimas bacterianas e contra a degradação, aumentar a sua meia vida e potencializar a sua ação antibacteriana<sup>42</sup>. Enfatiza-se a terapia à base de curcumina, um extrato de planta com propriedades antibióticas, transportado por lipossomas catiônicos, a qual promoveu a morte de SARM à medida em que houve um aumento da concentração de curcumina liberada pelos lipossomas no interior da célula bacteriana<sup>41</sup>.

Outro tratamento diverso da terapia à base de nanopartículas, porém que se destacou ante os resultados apresentados, foi a terapia à base do produto natural, Lactoquinomicina-A, pois além de inibir o crescimento do biofilme de SARM, foi capaz de causar danos à parede bacteriana, eliminando totalmente o patógeno. O tratamento se destacou, sobretudo, por possuir maior efetividade do que os antibióticos convencionais, tais como a daptomicina, a platensimicina, a ciprofloxacina e a linezolida<sup>11</sup>.

Em suma, apesar de grande parte dos antibióticos convencionais disponíveis atualmente não possuírem uma grande eficácia no tratamento das infecções causadas por SARM, a ciência contemporânea tem buscado novos recursos que possam potencializar o efeito da antibioticoterapia com o objetivo de fazer com que o resultado terapêutico se torne mais efetivo.

## Referências

1. Pasteur I. Staphylococcus aureus: A new mechanism involved in virulence and antibiotic resistance. [Internet]. ScienceDaily. 2018 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/03/180323093736.htm>
2. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Investigação e controle de bactérias multirresistentes. [http://anvisa.gov.br/servicos/controle/reniss/manual%20controle\\_bacterias.pdf](http://anvisa.gov.br/servicos/controle/reniss/manual%20controle_bacterias.pdf). 2007.
3. Gelatti LC, Bonamigo RR, Becker AP, D'Azevedo PA. Staphylococcus aureus resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. An Bras Dermatol [Internet]. 2009 Oct;84(5):501–6. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962009000500009&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000500009&lng=pt&tlng=pt)

4. Araújo J, Galdino M, Amaral S. MRSA of Community origin. Residência Pediátrica [Internet]. 2011;1(2):39–40. Available from: <http://residenciapediatrica.com.br/detalhes/24/mrsa-de-origem-comunitaria>
5. Williams J.  $\beta$ -lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors. International Journal of Antimicrobial Agents. 1999;12:3–7.
6. Zimerman RA. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. [Internet]. Secretaria de Ciências, tecnologia e insumos estratégicos/MS. 2010 [cited 2022 Mar 23]. Available from: [https://www.paho.org/bra/dmdocuments/uso\\_indiscriminado\\_antimicrobianos.pdf](https://www.paho.org/bra/dmdocuments/uso_indiscriminado_antimicrobianos.pdf)
7. Silva AM da, Carvalho MJ de, Canini SRM da S, Cruz ED de A, Simões CLAP, Gir E. Methicillin resistant Staphylococcus aureus: knowledge and factors related to the nursing team's adherence to preventive measures. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 2010 Jun;18(3):346–51. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692010000300008&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692010000300008&lng=en&tlng=en)
8. Yin RK. Estudo de caso: planejamento e métodos. 4th ed. Porto Alegre: Bookman; 2010. 248 p.
9. Alves-Mazzotti AJ, Gewandsznajder FO. O método nas ciências naturais e sociais: pesquisa quantitativa e qualitativa. São Paulo: Pioneira.; 1998. 179–188 p.
10. Jean SS, Lee WS, Ko WC, Hsueh, PR. In vitro susceptibility of ceftaroline against clinically important gram-positive cocci, Haemophilus species and Klebsiella pneumoniae in Taiwan: results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS). J Microbiol Immunol Infect. 2021;54(4):627–31.
11. Chung B, Kwon OS, Shin J, Oh KB. Antibacterial activity and mode of action of lactoquinomycin A from Streptomyces bacillaris. Mar Drugs. 2021;19(1):7.
12. Nelson MU, Shaw J, Gross SJ. Randomized placebo-controlled trial of topical mupirocin to reduce Staphylococcus aureus colonization in infants in the neonatal intensive care unit. The Journal of Pediatrics. 2021;236:70–7.
13. Canty E, Carnahan B, Curley T, Anusinha E, Hamdy RF, Ericson JE. Reduced vancomycin susceptibility, MRSA and treatment failure in pediatric Staphylococcus aureus bloodstream infections. Pediatr Infect Dis J. 2021;40(5):429–33.
14. Boclé H, Lavigne JP, Cellier N, Crouzet J, Kouyoumdjian P, Sotto A et al. Effectiveness of early switching from intravenous to oral antibiotic therapy in Staphylococcus aureus prosthetic bone and joint or orthopedic metalware-associated infections. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):1–7.
15. Kufel WD, Mastro KA, Steele JM, Wang D, Riddell SW, Paolino KM et al. Impact of a pharmacist-facilitated, evidence-based bundle initiative on Staphylococcus aureus bacteremia management. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021;101(4):115–535.
16. Eliopoulos GM, Harris AD, Bradham DD, Baumgarten M, Zuckerman IH, Fink JC et al. The use and interpretation of quasi-experimental studies in infectious diseases. Clin Infect Dis. 2004;38(11):1586–91.
17. Kukla DL, Canchola J, Rosenthal JD, Mills JJ. Design, synthesis, and structure–activity relationship studies of the anaephene antibiotics. Chem Biol Drug Des. 2021;98(2):295–304.
18. Jing S, Wang L, Wang T, Fan L, Chen L, Xiang H et al. Myricetin protects mice against MRSA-related lethal pneumonia by targeting ClpP. Biochemical Pharmacology. 2021;192:114–753.
19. Wang C, Li M, Dong D, Wang J, Ren J, Otto M et al. Role of ClpP in biofilm formation and virulence of Staphylococcus epidermidis. Microbes Infect. 2007;9(11):1376–83.
20. Cheng F, Mo Y, Chen K, Shang X, Yang Z, Hao B et al. Integration of metabolomics and transcriptomics indicates changes in MRSA exposed to terpinen-4-ol. BMC Microbiol. 2021;21(1):1–12.
21. Li QQ, Kang OH, Kwon DY. Study on demethoxycurcumin as a promising approach to reverse methicillin-resistance of Staphylococcus aureus. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3778.
22. Naeem S, Siddique AB, Zahoor MK, Muzammil S, Nawaz Z, Waseem M et al. In vitro efficacy of Azadirachta indica leaf extract against methicillin

- resistant Staphylococci isolated from skin infection. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;34.
23. Wang S, Luo J, Liu XQ, Kang OH, Kwon DY. Antibacterial activity and synergy of antibiotics with sanguisorbigenin isolated from *Sanguisorba officinalis* L. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lett Appl Microbiol*. 2021;72(3):238–44. 24.
24. Valliammai A, Selvaraj A, Muthuramalingam P, Priya A, Ramesh M, Pandian SK. Staphyloxanthin inhibitory potential of thymol impairs antioxidant fitness, enhances neutrophil mediated killing and alters membrane fluidity of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;141:111–933.
25. Ma W, Ao S, Zhou J, Li J, Liang X, Yang X et al. Methylsulfonylmethane protects against lethal dose MRSA-induced sepsis through promoting M2 macrophage polarization. *Molecular Immunology*. 2022;146:69–77.
26. Xue YJ, Li MY, Jin XJ, Zheng CJ, Piao HR. Design, synthesis and evaluation of carbazole derivatives as potential antimicrobial agents. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36(1):296–307.
27. Chung PY, Khoo REY, Liew HS, Low ML. Antimicrobial and antibiofilm activities of Cu (II) Schiff base complexes against methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):1–11.
28. Raman N, Joseph J, Sakthivel A, Jeyamurugan, R. Synthesis, structural characterization and antimicrobial studies of novel Schiff base copper (II) complexes. *J Chil Chem Soc*. 2009;54(4):354–7.
29. Zhang S, Qu X, Tang H, Wang Y, Yang H, Yuan W et al. Diclofenac resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to  $\beta$ -lactams and prevents implant infections. *Adv Sci*. 2021;8(13):210–681.
30. Wang B, Yao Y, Wei P, Song C, Wan S, Yang S et al. Housefly phormicin inhibits *Staphylococcus aureus* and MRSA by disrupting biofilm formation and altering gene expression in vitro and in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;167:1424–34.
31. Satei P, Ghaznavi-Rad E, Fahimirad S, Abtahi H. Recombinant production of Trx-Ib-AMP4 and Trx-E50-52 antimicrobial peptides and antimicrobial synergistic assessment on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* under in vitro and in vivo situations. *Protein Expression and Purification*. 2021;188:105–949.
32. Belguesmia Y, Spano G, Drider D. Potentiating effects of leaderless enterocin DD14 in combination with methicillin on clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* S1 strain. *Microbiol Res*. 2021;252:126–864.
33. Wang X, Gao S, Hao Z, Tang T, Liu F. Involvement of TRAF6 in regulating immune defense and ovarian development in *Musca domestica*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;153:1262–1271.
34. Pérez-Ramos A, Ladjouzi R, Mihasan M, Teiar R, Benachour A, Drider D. Advances in Characterizing the Transport Systems of and Resistance to EntDD14, A Leaderless Two-Peptide Bacteriocin with Potent Inhibitory Activity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1517.
35. Higuchi W, Takano T, Iwao Y, Yabe S, Razvina O, Nishiyama A et al. Emergence of the community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in a Japanese child, demonstrating multiple divergent strains in Japan. *J Infect Chemother [Internet]*. 2010;16(4):292–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X10705948>
36. Banche G, Allizond V, Mandras N, Finesso N, Luganini A, Genova T et al. Antimicrobial oxygen-loaded nanobubbles as promising tools to promote wound healing in hypoxic human keratinocytes. *Toxicology Reports*. 2022;9:154–62.
37. Wang Z, Liu X, Duan Y, Huang Y. Nanoparticle-hydrogel systems containing platensimycin for local treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Mol Pharm*. 2021;18(11):4099–110.
38. Wu D, Wei D, Du M, Ming S, Ding Q, Tan R. Targeting antibacterial effect and promoting of skin wound healing after infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* for the novel polyvinyl alcohol nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2021;16:4031.
39. Hasan N, Lee J, Kwak D, Kim H, Saparbayeva A, Ahn HJ et al. Diethylenetriamine/NONOate-doped alginate hydrogel with sustained nitric oxide release and minimal toxicity to accelerate healing of MRSA-infected wounds. *Carbohydrate Polymers*. 2021;118–387.
40. Bernkop-Schnürch A, Kast CE, Richter MF. Improvement in the mucoadhesive properties of alginate by the covalent attachment of cysteine. *Journal of Controlled Release*. 2001; 71 (3): 277–285.
41. Guo R, Liu Y, Li K, Tian B, Li W, Niu S et al. Direct interactions between cationic liposomes and bacterial cells ameliorate the systemic treatment of invasive multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2021;34:102–382.
42. Rashki S, Alshamsi HA, Amiri O, Safardoust-Hojaghan H, Salavati-Niasari M, Nazari-Alam A et al. Eco-friendly green synthesis of ZnO/GQD nanocomposites using *Protopermaliopsis muralis* extract for their antibacterial and antibiofilm activity. *Journal of Molecular Liquids*. 2021;335:116–95.
43. Woroszyło M, Cieciewska-Juško D, Junka A, Wardach M, Chodaczek G, Dudek B et al. The effect of rotating magnetic field on susceptibility profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains exposed to activity of different groups of antibiotics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11551.
44. Güngör S, Karagöz A, Koçak N, Arslantaş T. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Turkish hospital: characterization of clonal types and antibiotic susceptibility. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(12):1854–60.