



ENSAIO TABULEIRO DE XADREZ COMO PERSPECTIVA AO COMBATE DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE À METICILINA (MRSA): UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Tatiane Canuto Bezerra¹

tatiane.canuto@upe.br

Hyago Fernando de Barros¹

hyago.correia@upe.br

João Vitor Eloi da Silva

joao.eloi@upe.br

Juliana de Souza Henrique²

juliana.henrique@upe.br

Vladimir da Mota Silveira Filho²

vladimir.filho@upe.br

¹ Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Garanhuns, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental, Universidade de Pernambuco, Garanhuns, Brasil.

INTRODUÇÃO

O uso indiscriminado de antibióticos tem resultado na seleção de bactérias resistentes, sendo considerado um problema global em constante evolução, o que pode gerar um desafio maior ao longo do tempo e grande preocupação com a saúde pública mundial (Silvas, 2023). As bactérias do gênero *Staphylococcus*, especialmente *Staphylococcus aureus*, se destacam pela presença de fatores de virulência, como a produção de enzimas que neutralizam a ação do antibiótico e a capacidade de formar biofilme que confere adesão às superfícies possibilitando crescimento e proteção contra o sistema imune do hospedeiro (Cheung; Bae; Otto, 2021).

Dentre as cepas resistentes, *S. aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) é frequentemente associada a infecções hospitalares e comunitárias em todo o mundo (Shoaib *et al.*, 2023). Diante disso, novos estudos vêm sendo realizados para a obtenção de compostos frente às cepas bacterianas (Fernandes; Santos; Souza, 2020). Uma das fontes para novos antimicrobianos são os extratos vegetais, já que, devido a presença de metabólitos secundários, eles podem apresentar propriedades biológicas, tais como antimutagênicas, anticancerígenas, antioxidantes e anti-inflamatórias (Okwu *et al.*, 2019).

Nesse sentido, o ensaio “tabuleiro de xadrez” mostra-se uma excelente ferramenta de análise, pois permite a análise do efeito combinatório de concentrações diferentes de antimicrobianos convencionais com concentrações diferentes de extratos vegetais, melhorando a eficiência farmacológica em caso de sinergia. Além disso, permite analisar a ação antimicrobiana com a combinação entre extratos vegetais diferentes. Isso permite que haja uma redução na disseminação de cepas resistentes, mesmo em concentrações sub-mínimas, que são menos prejudiciais e mais eficazes ao tratamento (Nikolic *et al.*, 2022).

Em vista disso, este trabalho tem como objetivo identificar a análise combinatória com extratos vegetais pelo ensaio de tabuleiro de xadrez frente a cepas MRSA como alternativa natural e promissora para o tratamento de infecções bacterianas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para este trabalho, foi utilizado o método de revisão integrativa, realizado por meio de busca eletrônica, no banco de dados PubMed e na biblioteca eletrônica Scielo. Foram utilizados os seguintes descritores: *Staphylococcus aureus*, tratamento (*treatment*), extratos vegetais (*plant extracts*), MRSA e



tabuleiro de xadrez (*Checkerboard*). Os descritores foram combinados pelo operador booleano "AND". Foram selecionados apenas artigos publicados entre os anos de 2019 a 2024, nos idiomas Português e Inglês. Como critério de exclusão, foram dispensados os trabalhos apresentados na forma de resumo simples, trabalhos sem acesso livre, estudos duplicados e ainda trabalhos com a abordagem principal diferente do objetivo da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, foram encontrados 21 trabalhos, sendo 16 do PubMed e 5 do Scielo. Destes 21, foram excluídos 14 trabalhos que não abordavam o objetivo proposto e 01 trabalho duplicado. Após a leitura dos títulos e dos resumos, 6 artigos que apresentavam maior relevância nos resultados das pesquisas foram lidos na íntegra e selecionados para a amostra final desta revisão.

Os artigos analisados indicam uma frequência no uso de extratos de plantas medicinais como agentes sinérgicos na potencialização da atividade antibacteriana de antibióticos convencionais frente às cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) por meio do ensaio do tabuleiro de xadrez.

O estudo de Jeong *et al.* (2023) identificou que os extratos de *Sanguisorba officinalis* (SO) e *Uncaria gambir* (UG) mostraram uma notável sinergia, reduzindo as concentrações inibitórias mínimas (MIC) de 250 para 62,5 µg/mL e apresentando um índice de concentração inibitória fracionária (FICI) de 0,5 (valores $FICI \leq 0,5$ são considerados sinérgicos). Este efeito sinérgico foi significativamente eficaz no retardo do crescimento bacteriano de MRSA, prolongando o tempo necessário para a bactéria atingir a fase exponencial de crescimento. Corroborando com esses resultados, Vigbedor; Akoto e Neglo (2023) identificaram que o composto eriodictiol da casca *Azela africana* combinado com ciprofloxacino teve índice $FICI < 0,5$, também tendo atividade sinérgica.

Já Manoraj *et al.* (2019) avaliaram o extrato vegetal de Triphala (composto do pericarpo dos frutos de *Terminalia chebula* Retz, *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. e *Emblica officinalis* L), um produto médico indígena e encontrou efeito sinérgico significativo com oxacilina contra isolados de MRSA, reduzindo a MIC de oxacilina de 4-16 µg/mL para 0,25-4 µg/mL. Por outro lado, Sharaf *et al.* (2021), ao testar o aumento do potencial antibiótico da penicilina com isolados da saponina da planta *Zygophyllum album* identificaram três combinações que apresentaram um FICI menor que 0,5: penicilina 62,5 µg para saponina 312,5 mg, 156,25 mg e 78,125 mg.

Ademais, Odongo *et al.* (2023) encontraram que extratos de plantas quenianas, como *Camelia sinensis* e *Senna didymobotrya* em combinação, também possuem forte atividade sinérgica contra MRSA, com diâmetros de zona de inibição de $19,91 \pm 0,31$ mm, MIC de 1250 µg/poço e FICI de 0,5625 a 0,625. Por fim, Neglo *et al.* (2022) observaram que os extratos de folhas de *Azadirachta indica* combinados com ampicilina e tetraciclina apresentou sinergia, enquanto o extrato das flores de *Catharanthus roseus* em combinação com ampicilina, tetraciclina e estreptomicina apresentou antagonismo e sinergia parcial frente à cepa de MRSA.

Os resultados encontrados indicam que os extratos vegetais combinados com outros extratos ou com antibióticos exibem efeitos sinérgicos, pois podem potencializar o efeito antimicrobiano, bem como facilitar a interação do antibiótico com seu sítio alvo no patógeno.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos estudos analisados, foram evidenciados a ação antimicrobiana dos extratos vegetais isolados e combinados com algum antibiótico já existente frente às cepas de MRSA. Com isso, conclui-se, que o efeito sinérgico é promissor, pois pode reduzir a dosagem necessária dos antibióticos e, consequentemente, minimizar os efeitos colaterais e a pressão seletiva que contribui para o desenvolvimento da resistência bacteriana. Esses resultados incentivam a continuidade da pesquisa com extratos vegetais, pois pode fornecer novas abordagens terapêuticas no combate às infecções causadas por microrganismos resistentes.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência bacteriana. Extrato vegetal. Antimicrobiano.



AGRADECIMENTOS

Agradecemos à UPE pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

Referências

- CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 547-569, 2021.
- FERNANDES, L. A.; SANTOS, D. W. C.; SOUZA, A. F. Utilização de extratos vegetais para análise do potencial antibacteriano. **Revista Biociências**, v. 26, n. 2, p. 37-49, 2020.
- JEONG, J. Y. *et al.* In vitro synergistic inhibitory effects of plant extract combinations on bacterial growth of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 10, p. 1491, 2023.
- MANORAJ, A. *et al.* Synergistic activity between Triphala and selected antibiotics against drug resistant clinical isolates. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, p. 1-7, 2019.
- NEGLO, D. *et al.* Antibiofilm Activity of *Azadirachta indica* and *Catharanthus roseus* and Their Synergistic Effects in Combination with Antimicrobial Agents against Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Strains and MRSA. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, n. 1, p. 9373524, 2022.
- NIKOLIC, I. *et al.* Um método de tabuleiro de xadrez otimizado para detecção de sinergia de fago-antibiótico. **Viruses**, v. 14, n. 7, p. 1542, 2022.
- ODONGO, E. A. *et al.* Evaluation of the antibacterial activity of selected Kenyan medicinal plant extract combinations against clinically important bacteria. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 23, n. 1, p. 100, 2023.
- OKWU, M. U. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and anti-MRSA activities of extracts of some medicinal plants: A brief review. **AIMS Microbiology**, v. 5, n. 2, p. 117, 2019.
- SHARAF, M. H. *et al.* New combination approaches to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 4240, 2021.
- SHOAIB, M. *et al.* MRSA compendium of epidemiology, transmission, pathophysiology, treatment, and prevention within one health framework. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 1067284, 2023.
- SILVAS, L. A. C. Resistência bacteriana, uma crise atual. **Revista espanhola de saúde pública**, v. 97, pág. e202302013-e202302013, 2023.
- VIGBEDOR, B. Y.; AKOTO, C. O.; NEGLO, D. Isolation and identification of flavanone derivative eriodictyol from the methanol extract of *Azadirachta indica* bark and its antimicrobial and antioxidant activities. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2023, n. 1, p. 9345047, 2023.