

UNIVERSIDADE DO VALE DO PARAÍBA
INSTITUTO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

MARIA CLARA BARBOSA SILVA DE AZEVEDO

**TERAPIA FOTODINÂMICA COM CURCUMINA NANOENCAPSULADA COMO
FOTOSENSIBILIZADOR ASSOCIADA À TETRACICLINA NA INATIVAÇÃO DO
BIOFILME DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE À METICILINA – Estudo *in
vitro***

**PHOTODYNAMIC THERAPY WITH NANOENCAPSULATED CURCUMIN AS A
PHOTOSENSITIZER ASSOCIATED WITH TETRACYCLINE IN THE
INACTIVATION OF METHICILLIN-RESISTANT *Staphylococcus aureus* BIOFILM
– In vitro study**

SÃO JOSÉ DOS CAMPOS
2025

MARIA CLARA BARBOSA SILVA DE AZEVEDO

**TERAPIA FOTODINÂMICA COM CURCUMINA NANOENCAPSULADA COMO
FOTOSENSIBILIZADOR ASSOCIADA À TETRACICLINA NA INATIVAÇÃO DO
BIOFILME DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE À METICILINA – Estudo *in*
*vitro***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Ferreira Strixino.

Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Guerra Pinto.

São José dos Campos
2025

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO DA OBRA

Ficha catalográfica

Azevedo, Maria Clara Barbosa Silva de
Terapia fotodinâmica com curcumina nanoencapsulada como fotossensibilizador associada à tetraciclina na inativação do biofilme de staphylococcus aureus resistente à meticilina: Estudo in vitro / Maria Clara Barbosa Silva de Azevedo; orientadora, Juliana Ferreira-Strixino; co-orientadora Juliana Guerra Pinto. - São José dos Campos, SP, 2025.
1 CD-ROM, 82 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

Inclui referências

1. Engenharia Biomédica. 2. Fotoquimioterapia. 3. Curcumina. 4. Staphylococcus aureus. 5. Nanopartículas. I. Ferreira-Strixino, Juliana, orient. II. Pinto, Juliana Guerra, co-orient. III. Universidade do Vale do Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica. IV. Título.

Eu, Maria Clara Barbosa Silva de Azevedo, autor(a) da obra acima referenciada:

Autorizo a divulgação total ou parcial da obra impressa, digital ou fixada em outro tipo de mídia, bem como, a sua reprodução total ou parcial, devendo o usuário da reprodução atribuir os créditos ao autor da obra, citando a fonte.

Declaro, para todos os fins e efeitos de direito, que o Trabalho foi elaborado respeitando os princípios da moral e da ética e não violou qualquer direito de propriedade intelectual sob pena de responder civil, criminal, ética e profissionalmente por meus atos.

São José dos Campos, 29 de Julho de 2025.


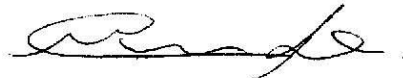

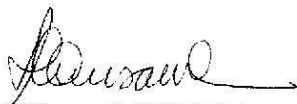
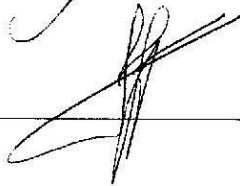


Autor(a) da Obra

MARIA CLARA BARBOSA SILVA DE AZEVEDO

“TERAPIA FOTODINÂMICA COM CURCUMINA NANOENCAPSULADA COMO FOTOSENSIBILIZADOR ASSOCIADA À TETRACICLINA NA INATIVAÇÃO DO BIOFILME DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE À METICILINA – Estudo *in vitro*.”

Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba - Univap, pela seguinte banca examinadora:

Prof.ª Dr.ª Cristina Pacheco Soares	
Prof.ª Dr.ª Juliana Ferreira Strixino	
Prof.ª Dr.ª Juliana Guerra Pinto	
Prof.ª Dr.ª Emilia Angela Lo Schiavo Arisawa	
Prof.ª Dr.ª Juliana Campos Junqueira - Unesp	

Prof.ª Dr.ª Juliana Ferreira Strixino

Diretora do IP&D – Univap

São José dos Campos, 07 de março de 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois me sustentou para chegar aqui e foi nele que encontrei paz e segurança nos momentos de dificuldade.

Agradeço aos meus pais, Soraia e Paulo Henrique pelo incansável apoio dado durante todo o período.

Agradeço às minhas orientadoras, Juliana Ferreira e Juliana Guerra, por toda dedicação, atenção e suporte, não só com o estudo, mas no meu dia a dia.

Agradeço ao laboratório PhotoBioS, que me acolheu durante anos. Agradeço especialmente a Isabelle Ribeiro por toda ajuda e parceria durante esse tempo.

A todos, minha eterna gratidão.

TERAPIA FOTODINÂMICA COM CURCUMINA NANOENCAPSULADA COMO FOTOSSENSIBILIZADOR ASSOCIADA À TETRACICLINA NA INATIVAÇÃO DO BIOFILME DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE À METICILINA – Estudo *in vitro*

Resumo

Staphylococcus aureus resistente à metilina (MRSA) é uma bactéria Gram-positiva que constitui um dos maiores desafios para a saúde pública global, sendo sua sobrevivência potencialmente aumentada pela formação de biofilme. Isso evidencia a urgência no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, como a Terapia Fotodinâmica (TFD). O objetivo do trabalho foi analisar o efeito antimicrobiano da TFD usando a curcumina nanoencapsulada em albumina sérica bovina (BSA), podendo estar associada à tetraciclina, em biofilme de MRSA. A NanoBSA nas formas catiônica e aniônica, foi avaliada nas concentrações de 3,0, 2,0 e 1,0 x 10⁻⁶ mol.L⁻¹, assim como sua associação com tetraciclina (30 µg.mL⁻¹). A irradiação foi realizada com luz LED azul (450 nm, 93,9 mW/cm², 50 J/cm², 532 segundos). A atividade metabólica foi significativamente reduzida tanto na TFD com antibióticos (ATB) quanto sem antibióticos, contudo, no ensaio de contagem de unidades formadoras de colônias, apenas os grupos tratados com TFD associada à tetraciclina apresentaram inibição do crescimento bacteriano. A concentração de 2,0 x 10⁻⁶ mol.L⁻¹ se destacou como a mais eficaz. A combinação de TFD com antibioticoterapia apresenta potencial terapêutico promissor no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* resistente à metilina.

Palavras-chave: Terapia Fotodinâmica antimicrobiana, Biofilme, *Staphylococcus aureus*, Curcumina, Nanopartículas.

PHOTODYNAMIC THERAPY WITH NANOENCAPSULATED CURCUMIN AS A PHOTSENSITIZER ASSOCIATED WITH TETRACYCLINE IN THE INACTIVATION OF METHICILLIN-RESISTANT *Staphylococcus aureus* BIOFILM – In vitro study

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a Gram-positive bacterium that poses one of the greatest challenges to global public health, with its survival potentially increased by up to a thousand times by biofilm formation. This highlights the urgency in developing new therapeutic approaches, such as Photodynamic Therapy (PDT). The objective of this study was to analyze the antimicrobial effect of PDT using curcumin nanoencapsulated in bovine serum albumin (BSA), which may be associated with tetracycline, in MRSA biofilm. NanoBSA in cationic and anionic forms was evaluated at concentrations of 3.0, 2.0 and 1.0 x 10⁻⁶ mol. L⁻¹, as well as its association with tetracycline (30 µg.mL⁻¹). Irradiation was performed with blue LED light (450 nm, 93.9 mW/cm², 50 J/cm², 532 seconds). Metabolic activity was significantly reduced in both PDT with antibiotics (ATB) and without antibiotics; however, in the colony-forming unit counting assay, only the groups treated with PDT associated with tetracycline showed inhibition of bacterial growth. The concentration of 2.0 x 10⁻⁶ mol.L⁻¹ stood out as the most effective. The combination of PDT with antibiotic therapy has promising therapeutic potential in the treatment of infections caused by methicillin-resistant *S. aureus*.

Keywords: Antimicrobial Photodynamic Therapy, Biofilm, *Staphylococcus aureus*, Curcumin, Nanoparticles.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Representação gráfica do processo para cultivo do biofilme de MRSA do presente estudo.....36
- Figura 2 – Gráfico do espectro de absorção de luz da tetraciclina após análise em espectrofotômetro UV-Vis.42
- Figura 3 – Porcentagem de atividade metabólica obtida por espectrofotometria de fluorescência no teste de Resazurin em biofilme de cepa MRSA após interação com tetraciclina nas concentrações de 120, 60, 30, 15, 7,5, 3,75 e 1,875 $\mu\text{g.mL}^{-1}$43
- Figura 4 – **A:** Porcentagem de atividade metabólica obtida por espectrofotometria de fluorescência no teste de Resazurin em biofilme da cepa MRSA usando NanoBSA catiônica e aniônica nas concentrações de 3, 2, 1, 0,5, 0,25, e 0,125 $\times 10^{-6}$ mol.L^{-1} para avaliação de alteração metabólica causada pelos fotossensibilizadores sem irradiação.....44
- Figura 5 – **A:** Micrografias obtidas por microscopia confocal de fluorescência após interação com as formulações de curcumina. **A:** internalização da NanoBSA catiônica nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L^{-1} respectivamente, em biofilme de cepa MRSA. As barras de medida possuem 5 μm . **B:** internalização da NanoBSA aniônica nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L^{-1} respectivamente, em biofilme de cepa MRSA. As barras de medida possuem 5 μm46
- Figura 6 – **A:** internalização da NanoBSA catiônica nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L^{-1} respectivamente, associadas à tetraciclina em biofilme de cepa MRSA. As barras de medida possuem 5 μm . **B:** internalização da NanoBSA aniônica nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L^{-1} respectivamente, associadas à tetraciclina em biofilme de cepa MRSA. As barras de medida possuem 5 μm47
- Figura 7 – **A:** Atividade metabólica evidenciada pelo Resazurin em biofilme de cepa MRSA tratada com TFD usando a NanoBSA catiônica e aniônica. **B:** Atividade metabólica evidenciada pelo Resazurin em biofilme de cepa MRSA tratada com TFD usando NanoBSA catiônica e aniônica associadas à tetraciclina.50
- Figura 8 – **A:** Média dos valores de UFC.mL^{-1} expressa em Log_{10} dos grupos Controle, Led e TFD da cepa de MRSA tratada com NanoBSA catiônica e aniônica nas concentrações de 3,0, 2,0 e $1,0 \times 10^{-6}$ mol.L^{-1} . **B:** Média dos valores de UFC.mL^{-1} expressa em Log_{10} dos grupos Controle, Led e TFD da cepa de MRSA tratada com NanoBSA catiônica e aniônica, 3,0, 2,0 e $1,0 \times 10^{-6}$ mol.L^{-1} , associadas à tetraciclina na concentração de 30 $\mu\text{g.mL}^{-1}$52
- Figura 9 - **A:** Quantificação da produção de espécies reativas de oxigênio em biofilme de cepa MRSA tratada com NanoBSA catiônica e aniônica em terapia fotodinâmica nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L^{-1} . **B:** Quantificação da produção de espécies reativas de oxigênio em biofilme de cepa MRSA tratada com NanoBSA catiônica e aniônica em terapia fotodinâmica, associada à tetraciclina, nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L^{-1}54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Divisão dos grupos experimentais.....	37
Tabela 2 – Medida dos halos inibitórios dos antibióticos CLO 30, NIT 300, TET 30, e VAN 30, após tratamento com terapia fotodinâmica usando NanoBSA catiônica e aniônica nas concentrações de 3,0, 2,0 e 1,0x10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1	INFECÇÕES BACTERIANAS RELACIONADAS À SAÚDE MUNDIAL	15
3.2	CARACTERÍSTICAS DE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	17
3.3	INFECÇÕES POR <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	21
3.4	BIOFILME BACTERIANO.....	23
3.5	COMPOSIÇÃO DA TETRACICLINA	25
3.6	CURCUMINA NANOENCAPSULADA COMO FOTOSSENSIBILIZADOR.....	27
3.7	MECANISMO DE AÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA.....	30
4	JUSTIFICATIVA	33
5	MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1	MANUTENÇÃO DA CEPA BACTERIANA.....	35
5.2	OBTENÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZADOR	35
5.3	FORMAÇÃO DO BIOFILME	35
5.4	GRUPOS EXPERIMENTAIS	36
5.5	ESPECTRO DE ABSORÇÃO DA TETRACICLINA	37
5.6	ATIVIDADE METABÓLICA POR RESAZURIN	37
5.7	CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA DO ANTIBIÓTICO	38
5.8	TESTE DE CITOTOXICIDADE DO FOTOSSENSIBILIZADOR PELO ENSAIO DE RESAZURIN	38
5.9	INTERNALIZAÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZADOR POR MICROSCOPIA CONFOCAL.....	39
5.10	TERAPIA FOTODINÂMICA.....	39
5.11	EFEITO INIBITÓRIO DE ANTIBIÓTICOS PRÉ E PÓS TERAPIA FOTODINÂMICA COM NANOBSA CATIÔNICA E ANIÔNICA	39
5.12	CONTAGEM DE UNIDADES FORMADORAS DE COLÔNIAS.....	40
5.13	QUANTIFICAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO	41
5.14	ANÁLISE GRÁFICA E ESTATÍSTICA	41
6	RESULTADOS	42

6.1	ESPECTRO DE ABSORÇÃO DA TETRACICLINA	42
6.2	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE METABÓLICA EM MRSA APÓS TRATAMENTO COM TETRACICLINA PARA DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA.....	42
6.3	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE METABÓLICA EM MRSA APÓS INTERAÇÃO COM NANOBSA NO ESCURO	44
6.4	AVALIAÇÃO DA INTERNALIZAÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZADOR POR MICROSCOPIA CONFOCAL	45
6.5	AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA PRÉ E PÓS TERAPIA FOTODINÂMICA	48
6.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE METABÓLICA POR RESAZURIN	49
6.7	ANÁLISE DA CONTAGEM DE UNIDADES FORMADORAS DE COLÔNIAS....	51
6.8	AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO	53
7	DISCUSSÃO	56
8	CONCLUSÃO.....	60
	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram-positiva, em formato de cocos, disposta em cachos, com diâmetro entre 0,5 e 1,5 μm . É encontrada na pele, fossas nasais e membranas mucosas de 20% a 30% da população mundial (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014; Haag; Fitzgerald; Penadés, 2019). Apesar de sua presença comensal, destaca-se como um patógeno humano e animal relevante, frequentemente associado a infecções nosocomiais, incluindo acometimentos na pele, tecidos respiratórios, ósseos, articulares, tecidos moles e endovasculares (Lowy, 1998; Grace; Fetsch, 2017). Estudos conduzidos por Riche *et al.* (2023) em um centro médico de ensino em Porto Alegre – RS relataram 928 casos de infecção por *S. aureus* entre 2014 e 2019, dos quais 26% estavam relacionados à pele e tecidos moles, 54% eram infecções nosocomiais e 22% apresentavam resistência à metilina (MRSA). Nos Estados Unidos, dados do Centro de Controle de Doenças (CDC) de 2017 indicaram 323.700 casos e 10.600 mortes por infecções hospitalares causadas por *S. aureus*, incluindo cepas de MRSA (Vanamala *et al.*, 2020). Esses achados evidenciam a relevância clínica dessa bactéria e seu impacto na saúde pública.

A resistência bacteriana representa um dos maiores desafios da saúde pública global, comprometendo a qualidade de vida e gerando altos custos para os sistemas de saúde, tanto públicos quanto privados (Costa; Silva Júnior, 2017). Um fator determinante para essa resistência é a formação de biofilmes, estruturas compostas por comunidades de microrganismos envoltas por uma matriz extracelular autossintetizada, conferindo proteção e estabilidade às bactérias. Essa matriz, composta por polímeros como peptídeos, polissacarídeos, ácidos nucleicos e lipídios, permite a adesão a superfícies bióticas e abióticas (Songca; Adjei, 2022). A presença de biofilmes aumenta a resistência das bactérias em até mil vezes em comparação com células planctônicas, tornando-as mais resistentes tanto aos antibióticos quanto às defesas do hospedeiro (Vanamala *et al.*, 2020; Songca; Adjei, 2022). Diante dessa elevada resistência, novas abordagens terapêuticas vêm sendo investigadas, incluindo a Terapia Fotodinâmica (TFD), que tem demonstrado resultados promissores no combate a infecções bacterianas (Songca; Adjei, 2022).

A TFD baseia-se na interação de luz com comprimento de onda específico, um fotossensibilizador (FS) e oxigênio molecular, resultando na geração de espécies

reativas de oxigênio (ERO). Entre essas espécies, destaca-se o oxigênio singlete, altamente reativo e capaz de oxidar rapidamente componentes biológicos próximos, promovendo danos estruturais à parede celular bacteriana, membranas lipídicas, enzimas e ácidos nucleicos (Frota, 2013; Mahmoudi *et al.*, 2018; Babinski *et al.*, 2022).

No contexto da TFD, a curcumina surge como um fotossensibilizador promissor devido às suas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Extraída do rizoma de *Curcuma longa*, sua eficácia antimicrobiana pode ser potencializada pela irradiação, resultando em efeitos citotóxicos em concentrações micromolares (Sueth-Santiago *et al.*, 2015; Babinski *et al.*, 2022). No entanto, sua baixa estabilidade e biodisponibilidade limitam sua aplicação, levando ao desenvolvimento de estratégias como o nanoencapsulamento. A nanotecnologia, especialmente as nanopartículas poliméricas biodegradáveis, tem demonstrado grande potencial para aprimorar a absorção, distribuição e eficácia de fármacos, reduzindo seus efeitos colaterais (Tian *et al.*, 2013; Murillo, 2016).

Além da utilização isolada da TFD, estudos recentes têm explorado sua associação com antibióticos, como a tetraciclina, um agente bacteriostático de amplo espectro derivado de *Streptomyces* spp. Esse antibiótico se destaca por seu baixo custo, baixa toxicidade e eficácia contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Pereira-Maia *et al.*, 2010; Vicente; Pérez-Trallero, 2010). Estratégias combinadas, como o uso da TFD associada a antimicrobianos convencionais, representam uma abordagem inovadora para o enfrentamento de infecções resistentes, contribuindo para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas no âmbito da saúde pública e hospitalar.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o efeito antimicrobiano da TFD usando a curcumina encapsulada em nanopartículas de albumina sérica bovina (BSA), podendo estar associada à tetraciclina, em biofilme de *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Analisar, por meio da Microscopia Confocal, a internalização do fotossensibilizador curcumina, nanoencapsulada em BSA catiônica e aniônica, e associada à tetraciclina;
2. Avaliar a atividade metabólica do biofilme com o ensaio de resazurin;
3. Avaliar a inibição do crescimento do microrganismo com contagem das Unidades Formadoras de Colônia (UFC/mL);
4. Realizar a quantificação da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO);

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INFECÇÕES BACTERIANAS RELACIONADAS À SAÚDE MUNDIAL

Um dos grandes problemas na saúde pública mundial, causando aumento no impacto econômico e social, são as infecções nosocomiais, classificadas como Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Estas infecções são contraídas em ambiente hospitalar, sendo importantes no conhecimento epidemiológico, por estarem relacionadas a alta morbidade e mortalidade (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014; Lemiech-Mirowska *et al.*, 2021).

Países desenvolvidos com sistemas de saúde bem estruturados têm maior acesso a fármacos de segunda e terceira geração devido ao melhor financiamento desses serviços. No entanto, mesmo nesses países, os índices de mortalidade associados a infecções bacterianas resistentes permanecem elevados, evidenciando a ausência de tratamentos totalmente seguros e eficazes disponíveis atualmente no mercado (O'Neil, 2014). Por outro lado, os países de baixa e média renda são os mais impactados pela resistência microbiana, tanto de forma direta quanto indireta, enfrentando desafios ainda maiores no combate a esse problema (O'Neil, 2016).

A resistência microbiana pode ser consequência do uso descontrolado de antibióticos, tanto em humanos quanto em animais, e acomete todos os países do mundo, desenvolvidos ou em desenvolvimento, gerando problemas de saúde e elevados gastos públicos (Santos, 2004; Silva; Rodrigues; Silva, 2020). O consumo de antibióticos no mundo cresceu cerca de 40% entre 2000 e 2010, sendo os países do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) responsáveis por 3/4 deste aumento (O'Neil, 2014).

O'Neill, em 2014 e 2016, relatou dados passados e projetou dados futuros ligados a resistência antimicrobiana. Segundo ele, as consequências desta resistência já estão difundidas no mundo, estando ligadas a aproximadamente 50 mil mortes por ano apenas nos EUA e na Europa, e a 700 mil pessoas no mundo todo. Estimou que até o ano de 2050, serão gastos 100 trilhões de dólares com tratamentos e cerca de 10 milhões de indivíduos morrerão decorrente de infecções resistentes a cada ano, superando o número de mortes por câncer, com redução de 2 a 3,5% no Produto Interno Bruto (PIB), caso não haja disseminação de novas metodologias terapêuticas.

Durante a pandemia pelo Coronavírus no ano de 2020, Tedros Adhanom Ghebreyessus, chefe da OMS, declarou que “o fenômeno mundial da resistência antimicrobiana é tão perigoso quanto uma pandemia, ameaça destruir um século de progresso médico”, e afirmou que “a resistência aos antimicrobianos não parece tão urgente como uma pandemia, mas é igualmente perigosa” (Oliveira; Pereira; Zamberlam, 2020).

Durante muitas décadas houve notificações no mundo de surtos epidêmicos causados por *S. aureus*, presente em clínicas, hospitais, centros de atenção e comunidade (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014). Essa é uma cepa de grande relevância em infecções nosocomiais, uma vez que está relacionada ao alto número de internações que aumentam a mortalidade e os custos de saúde (Ahmad-Mansour *et al.* 2021).

Com o advento da resistência à meticilina pela espécie *S. aureus*, aumentando sua virulência e patogenicidade, os ambientes comunitários e hospitalares tornaram-se ainda mais susceptíveis a estas infecções, desencadeando maiores problemas aos centros de saúde para tratamento (Ahmad-Mansour *et al.* 2021).

No final da década de 1990, houve um aumento significativo nos casos de infecções por MRSA adquiridas na comunidade, afetando indivíduos saudáveis e sem fatores de risco tradicionais. Atualmente, esse isolado continua sendo relevante no cenário global, consolidando-se como importante patógeno oportunista. Sua presença é particularmente notável em hospitais dos Estados Unidos, da Europa e da Ásia (Ahmad-Mansour *et al.* 2021). No ano de 2013, segundo dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, 80 mil pessoas foram acometidas por MRSA (Kawada-Matsuo; Le; Komatsuzawa, 2021).

Em 2023, Fassbind e seus colaboradores publicaram estudo da análise de prontuários de hospital pediátrico do sul do Brasil, relacionados com infecção por *S. aureus*, coletados entre 2013 e 2020. Dentre os 563 pacientes, 280 adquiriram a infecção na comunidade, sendo a cepa MRSA responsável por 46,1%. Nas demais infecções, adquiridas em ambiente hospitalar, 8,1% foram ocasionados por MRSA.

Este estudo possibilitou em paralelo a análise dos sítios comuns de infecções, concluindo que a cepa MRSA foi prevalente em infecções respiratórias e intra-abdominais quando adquiridas na comunidade, e relacionada às infecções de pele,

tecidos moles e respiratórios quando associada aos ambientes de assistência à saúde (Fassbind *et al.*, 2023).

S. aureus resistente à metilina foi notada em mais de 10% das infecções na corrente sanguínea em 15 países europeus, sendo a taxa de resistência aproximada de 50% em diversos destes países. Nota-se que a resistência aos antibióticos é globalizada, não conseguindo ser resolvido por apenas um país ou continente, uma vez que estes estão interconectados por meio da migração contínua das pessoas (O'Neil, 2014; 2016).

Devido ao crescente risco das infecções resistentes, organizações nacionais de Portugal, como a Direção Geral de Saúde, e internacionais, como a Comissão Europeia e a Organização Mundial de Saúde (OMS), desenvolveram sistemas de vigilância e controle da resistência bacteriana, sendo eles: Programa de Prevenção e Controle de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (Portugal) e Sistema Europeu de Vigilância da Resistência Microbiana (Europa) (Loureiro *et al.*, 2016).

3.2 CARACTERÍSTICAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

O gênero *Staphylococcus* possui 53 espécies, sendo cocos Gram-positivos, com diâmetro variando de 0,5 a 1,5 μm , podendo ser apresentado de forma isolada, aos pares, em tetrade, cadeias curtas e em cacho. São bactérias anaeróbias facultativas, não esporuladas, imóveis e muitas espécies são capazes de reverter o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio livre por meio da enzima catalase (Kloss; Schleir; Goirtz, 1992; Kuroda *et al.*, 2001).

Algumas das espécies de *Staphylococcus* apresentam patogenicidade quando o hospedeiro possui predisposição à infecção e é imunossuprimido. Diferentes áreas poderão ser infectadas no hospedeiro, definidas pela espécie infectante, sendo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus lugdunensis* as de maior importância clínica na colonização humana (Kloss; Schleir; Goirtz, 1992; Kloss; Bamerman, 1995; Asgeirsson; Thalme; Weiland, 2018; Sato *et al.*, 2019).

Visualmente, as colônias de *S. aureus* se apresentam lisas, brilhantes, de consistência cremosa com bordas regulares e cor amarela. Quando cultivadas em ágar sangue, é possível notar a produção de β -hemólise ou até a hemólise total. Além dessas características, *S. aureus* apresenta coagulase, sendo um fator importante

para a diferenciação de outras espécies do gênero *Staphylococcus* (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014; Sato *et al.*, 2019; Kwiecinski; Horswill, 2020).

A identificação de *S. aureus* é feita por meio de uma sequência de exames, a iniciar pela coloração de Gram, sendo possível identificar sua morfologia, agrupamento e classificar como Gram-positiva. Posteriormente são feitos os testes de catalase e coagulase, fermentação de glicose e fermentação do manitol. Outro método de identificação, porém de custo mais elevado e técnica mais elaborada, seria a realização da técnica molecular da reação em cadeia da polimerase (PCR) e a PCR em tempo real (Vivoni; Moreira, 2005; Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014).

S. aureus é uma bactéria presente na microbiota normal dos humanos, colonizando as regiões: perianal, pele, cordão umbilical e algumas vezes o trato gastrointestinal após o nascimento. Nos adultos, se comporta como um colonizador assintomático na região das narinas de aproximadamente 30% dos indivíduos, área que permite a disseminação facilitada deste patógeno oportunista (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014; Kwiecinski; Horswill, 2020). Frequentemente está associada à colonização em diferentes pacientes hospitalares, como os que realizam hemodiálise, que possuem lesões cutâneas e diabéticos tipo I (Archer *et al.*, 2011; Zhu *et al.*, 2023).

Essa espécie possui diversos componentes celulares importantes para a compreensão do seu mecanismo de aderência e resistência, que ocorrem na colonização do hospedeiro, como por exemplo: *quórum-sensing* (QS), cápsula, enzimas e toxinas.

O QS é o sistema responsável por controlar a fisiologia e os fatores de virulência da bactéria na fase infectante da cepa, regulando a expressão das toxinas e a degradação de exoenzimas, como as proteases (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014). Este sistema é iniciado após a concentração de início do peptídeo autoindutor (AIP) atingir determinada densidade celular, sendo este codificado e gerado pelo *operon agr* (Lister; Horswill, 2014; Jenul; Horswill, 2019).

A cápsula é constituída de polissacarídeos, chamada de cápsula mucoide, e é de grande importância para a bactéria por facilitar a aderência à outras células, atuando juntamente às adesinas intercelulares, além de proteger contra a fagocitose

(Watts *et al.*, 2005). Por sua vez, o ácido lipoteicóico e o peptidoglicano também são componentes importantes na aderência celular, contudo estão presentes na parede celular (Patti; Allen; McGavin, 1994; Roche *et al.*, 2003).

Esta espécie possui uma grande quantidade de proteínas de superfície, denominadas componentes microbianos de superfície, que desempenham diversas funções na patogênese, tais como a ligação nos tecidos do hospedeiro, a facilitação na internalização bacteriana e escape do sistema imune, uma vez que interferem no reconhecimento dos receptores leucocitários (Otto, 2013). O mecanismo de ação destas proteínas ocorre mediante a ligação destas na matriz extracelular do hospedeiro, tal como componentes do plasma (Mazmanian *et al.*, 1999). Por mais que estas proteínas sejam importantes na patogênese, não são consideradas toxinas (Otto, 2013).

Metade do peso seco da parede celular é peptidoglicano, que possui algumas propriedades importantes, além de ser responsável pela resistência e tolerância osmótica da célula. As propriedades de interesse estão relacionadas com o sistema imune, pois irão induzir a produção de interleucina-1 (IL-1) pelos monócitos, estimular a quimiotaxia e agregação dos leucócitos, ativando o sistema complemento e induzindo a produção de anticorpos opsonizantes (Deleo; Diep; Otto, 2009). As mudanças na síntese do peptidoglicano indicam a resposta de resistência desta espécie bacteriana frente ao antibiótico (Lencastre; Oliveira; Tomasz, 2007).

O ácido teicoico, também presente na parede celular, tem capacidade de estimular a produção de anticorpos e desempenha função de mediador na ligação entre *Staphylococcus aureus* e superfícies mucosas (Moreillon; Que; Glauser, 2005; Crossley *et al.*, 2009).

As enzimas produzidas por *S. aureus* fazem parte dos componentes celulares de importância clínica. Esta espécie produz exoenzimas e proteínas de membranas ativas, como as hemolisinas e leucocidinas (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014).

Outra enzima produzida por esta espécie é a coagulase, útil na diferenciação de outras espécies de mesmo gênero e está vinculada a virulência, podendo apresentar-se de duas formas distintas como coagulase ligada, sendo um fator de agregação, ou a coagulase livre (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014; Kwiecinski; Horswill, 2020). A coagulase ligada, assim como o fator

de von Willebrand, está associada a conversão do fibrinogênio em fibrina, favorecendo a formação de coágulos, inibindo a fagocitose e propiciando a formação de abscessos e sepse (Cheng *et al.*, 2010; Thomer; Schneewind; Missiakas, 2013; Kwiecinski; Horswill, 2020), além de agir na adesão da cepa em catéteres e na formação do biofilme bacteriano (Otto, 2013; Vanassche *et al.*, 2013).

A enzima catalase por sua vez é capaz de converter o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio livre, protegendo o microrganismo da fagocitose, e atua juntamente a hialuronidase, enzima responsável pela degradação do ácido hialurônico presente no tecido conjuntivo, facilitando a disseminação da bactéria (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014).

Assim como a catalase e a hialuronidase, diversas enzimas secretadas por *S. aureus* atuam na degradação de moléculas do hospedeiro ou na interferência com as cascatas metabólicas e de sinalização celular. Entre as enzimas descritas, estão as proteases. Algumas delas, com ação parcialmente inespecífica, degradam as proteínas do hospedeiro, causando destruição tecidual, mas também podem afetar de maneira mais específica certos processos biológicos (Otto, 2013; Cheung; Bae; Otto, 2021).

A enzima penicilinase, caracterizada como uma β -lactamase, é produzida por cepas de *S. aureus* que inativa a penicilina por meio da hidrólise do anel β -lactâmico, constituindo umas das causas de resistência ao antibiótico penicilina. (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014).

As toxinas são proteínas extracelulares adicionais produzidas por *S. aureus* que agem distante do foco infeccioso interferindo diretamente no hospedeiro, sendo consideradas um fator de virulência bacteriano (Otto, 2013; Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014). São classificadas em três categorias, as toxinas que danificam a membrana, toxinas que interferem na função do receptor e enzimas secretadas (Otto, 2013).

Diversas toxinas são descritas como citolíticas, uma vez que formam poros nas membranas, induzindo a saída de metabólitos e moléculas vitais. Dentre as toxinas citolíticas, as hemolisinas destroem os glóbulos vermelhos, e as leucotoxinas agem sobre os glóbulos brancos (Otto, 2013).

Por sua vez, as enterotoxinas agem no sistema digestivo, mais especificamente na região intestinal, causando diarreia e vômito (Hennekinne; De Buyser; Dragacci, 2012).

Dentre as toxinas que elevam a patogenicidade das bactérias, a cepa MRSA apresenta algumas que não foram encontradas na forma não resistente de *S. aureus*, como a toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1), hemolisinas, leucodina de Pantón-Valentine (PVL), toxinas esfoliativas (ETs) e inibidores da diferenciação de células epidérmicas (EDINs) (Ahmad-Mansour *et al.* 2021).

3.3 INFECÇÕES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

A infecção é iniciada com a invasão bacteriana às células do hospedeiro, por meio da ligação das proteínas de superfície da bactéria ao tecido (Grundmeier *et al.*, 2010; Foster *et al.*, 2014; Foster, 2016). Em seguida, as bactérias produzem suas toxinas que irão destruir as células e favorecer a disseminação (Löffler; Tuchscher, 2021).

S. aureus tem diversos fatores de virulência e estratégias de infecção, presentes em elementos genéticos móveis, como em plasmídeos, podendo passar por transferência horizontal a outras cepas (Otto, 2013), e por isso apresentam variadas complicações decorrentes da infecção (Lowy, 1998; Gordon; Lowy, 2008; Laabei *et al.*, 2015; Löffler; Tuchscher, 2021).

As doenças causadas pela infecção por *S. aureus* acometem animais e humanos, sendo exemplos a intoxicação alimentar, produzindo enterotoxinas, lesões brandas como a lesão cutânea leve, acne, furúnculos, e até causas mais severas, como pneumonia, osteomielite, endocardite, septicemia, meningite, síndrome do choque tóxico, e síndrome da pele escaldada (Lowy, 1998; Manders, 1998; Foster, 2004; Otto, 2013; Kawada-Matsuo; Le; Komatsuzawa, 2021; Löffler; Tuchscher, 2021).

As infecções de pele, embora sejam autolimitadas, podem se tornar portas de entrada dos patógenos infectantes (Kwiecinski; Horswill, 2020), por meio da formação de vesículas pustulosas que se propagam aos tecidos vizinhos podendo atingir os tecidos subcutâneos, dando origem a bacteremia (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014).

A endocardite, caracterizada pela infecção presente na válvula cardíaca, mitral e aórtica, está fortemente atrelada à altas taxas de morbidade e mortalidade, uma vez que está presente em região sensível e sujeita à ocorrência de insuficiência cardíaca, embolismo séptico e outras complicações (Archer *et al.*, 2011; Khaledi *et al.*, 2022).

A endocardite e as infecções metastáticas são complicações do quadro de bacteremia, a relação entre eles está presente em 5 a 20% dos pacientes (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014; Turner *et al.*, 2022). A bacteremia, por sua vez, caracteriza-se pela presença do patógeno na corrente sanguínea, que coloca *S. aureus* como um dos principais agentes causadores desta doença (Kern; Rieg, 2020), e é reconhecida pela alta taxa de mortalidade mesmo com o tratamento adequado aos pacientes, podendo levar à sepse. Os casos de bacteremia aumentaram nos últimos anos em países desenvolvidos (Kwiecinski; Horswill, 2020; García Fenoll *et al.*, 2022).

A espécie bacteriana *S. aureus* é responsável por causar diversas doenças oculares, como a conjuntivite e a endoftalmite (Leid, 2002; Murugan *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2023). Em isolados de amostras de pacientes acometidos com alguma patologia grave, a cepa mais comum encontrada foi a MRSA, enquanto as cepas não resistentes estiveram presentes nos acometimentos mais brandos (Archer *et al.*, 2011).

Além das infecções retratadas, *S. aureus* também está relacionado a infecções de próteses articulares, e é o principal agente infeccioso causador da bursite e artrite séptica (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014; Otto, 2018). As infecções crônicas nestas próteses são decorrentes da formação do biofilme, encontrado frequentemente em fios, pinos, placas, hastes e outras estrutura (Costerton; Montanaro; Arciola, 2005; Archer *et al.*, 2011).

Assim como as próteses articulares, outros dispositivos médicos implantados têm a sua funcionalidade afetada pela colonização desta cepa, como os *stents*, ventiladores, catéteres intravenosos, bombas de infusão, desfibriladores, marca-passo, implantes estéticos e outros (Costerton; Montanaro; Arciola, 2005; Baldoni *et al.*, 2009; Archer *et al.*, 2011; Otto, 2018). Esta colonização ocorre, pois, as proteínas do paciente envolvem os dispositivos após a implantação, servindo como ligantes com as proteínas da superfície bacteriana (Lister; Horswill, 2014).

3.4 BIOFILME BACTERIANO

O biofilme é definido como um aglomerado de bactérias que se ligam formando uma comunidade, envoltas por uma matriz extracelular polimérica que protege estas células (Cervantes-García; García-González; Salazar-Schettino, 2014; Vanamala et. al. 2020).

A capacidade de formação do biofilme é considerada um fator importante de virulência para as bactérias, uma vez que esta estrutura auxilia na adesão e colonização de diversas estruturas como catéteres, sondas, próteses, além de conferir resistência ao sistema imunológico do hospedeiro (Lister; Horswill, 2014; Otto, 2018).

A espessura do biofilme pode variar de uma camada única de células, até uma comunidade numerosa, podendo ser potencializado pelas condições ambientais em que está inserido. O biofilme possui expressão gênica e produção de proteínas modificada, interferidos pelos gradientes de oxigênio, nutrientes disponíveis e aceptores de elétrons (Archer *et al.*, 2011).

Diferentes proteínas têm tido destaque por participarem no desenvolvimento do biofilme microbiano, tais como: proteína A, que está associada à superfície; proteínas de ligação ao fibrinogênio (FnBPA e FnBPB); SasG, proteína da superfície de *S. aureus*; fator de aglomeração B e proteína associada ao biofilme (Bap) (Lister; Horswill, 2014).

A matriz do biofilme é composta de polissacarídeos, proteínas e DNA extracelular, variando suas quantidades de acordo com a cepa formadora. Os microrganismos presentes nessas comunidades se beneficiam de vários fatores, pois além da proteção, a matriz é capaz de absorver e concentrar nutrientes como carbono, nitrogênio e fosfato (Archer *et al.*, 2011; Khalek; Abdelhameed; Gaber, 2024). Um dos principais constituintes desta matriz é o polissacarídeo adesina intracelular (PIA), também conhecido como N-acetil-glucosamina polimérica (PNAG), que tem função na integridade da estrutura dos biofilmes (O'gara, 2007").

Os estágios de desenvolvimento do biofilme são separados em três etapas, a fixação inicial, maturação do biofilme e dispersão. A fixação inicial compreende ao processo de ligação à superfície por meio das proteínas de superfície da bactéria, ligando-se de forma irreversível. A maturação, por sua vez, é a fase de divisão celular e produção da matriz extracelular polimérica. Por fim a fase de dispersão é quando há

o acúmulo de células e elas se reativam em um estado planctônico, ocorrendo por meio da produção de exoenzimas e surfactantes, que irão degradar a matriz extracelular liberando essas células que poderão semear novos focos infecciosos ou mediar uma infecção aguda (Lister; Horswill, 2014; Otto, 2018).

Durante o processo de formação e maturação, as bactérias produzem fatores extracelulares que induzem a resposta imune inflamatória do tipo Th1 do hospedeiro, evitando que o tipo Th2, que é mais eficiente, seja ativado (Prabhakara *et al.*, 2011).

A fase de dispersão tem atraído a atenção de pesquisadores, uma vez que degradada a matriz, colocaria as células em exposição estando vulneráveis ao sistema imunológico e à antibioticoterapia, visto que, assumem novamente o padrão de sensibilidade aos antibióticos (Lister; Horswill, 2014; Otto, 2018).

O biofilme funciona como uma barreira de proteção à célula, diminuindo a velocidade de infiltração dos agentes (Xu; Mcfeters; Stewart, 2000; Du *et al.*, 2023). Muitos dos ativos antimicrobianos são neutralizados ainda na superfície do biofilme, não conseguindo penetrar e gerar dano celular (Archer *et al.*, 2011; SILVA, 2019). Em estudo realizado por Singh e seus colaboradores em 2010, avaliando a penetração de antibióticos como a oxacilina, cefotaxima e vancomicina em biofilmes de *S. aureus* e *S. epidermidis*, observaram que a penetração destes agentes foi reduzida no biofilme.

A resistência aos antibióticos apresentada pelas bactérias em biofilme se deve a diversas características, como por exemplo a presença da matriz extracelular, que dificulta a penetração dos agentes antimicrobianos, assim como a fisiologia diferente atuante nessa configuração, em que as bactérias se adaptam ao ambiente anóxico e com privação de nutrientes (Lewis, 2010; Khalek; Abdelhameed; Gaber, 2024), resultando em baixas taxas metabólicas e lentidão na divisão celular (Murillo, 2016; Bhattacharya; Horswill, 2024; Khalek; Abdelhameed; Gaber, 2024). A capacidade de transferência horizontal de genes também é um fator importante, pois as células presentes no biofilme adquirem o gene da resistência (Schilcher; Horswill, 2020; Sharma *et al.*, 2023).

Embora o biofilme não seja essencial para o surgimento de infecções resistentes, ele as potencializa, portanto, são necessários estudos para a erradicação eficiente dessa estrutura (Kristian *et al.*, 2004; Gutierrez *et al.* 2017).

3.5 COMPOSIÇÃO DA TETRACICLINA

A descoberta da clortetraciclina em 1945 por Benjamin Duggar, derivada de *Streptomyces aureofaciens*, marcou o início de uma intensa busca por novos membros da família das tetraciclinas. Entre 1950 e 1970, diversas tetraciclinas foram desenvolvidas, algumas como produtos naturais, outras semissintéticas, e esses compostos começaram a ser utilizados nos Estados Unidos durante este período (Speer; Shoemaker; Salyers, 1992; Zhanel *et al.*, 2004; Shlaes, 2006; Laplante *et al.*, 2022).

As tetraciclinas são compostos naturais, como clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, e semissintéticos, como metaciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina, tigeciclina, PTK 7906, derivados de diferentes espécies de *Streptomyces spp.*, e agem inibindo a síntese proteica ao se ligar à subunidade 30S do ribossomo bacteriano (Vicente; Pérez-Trallero, 2010; Laplante *et al.*, 2022). A aprovação da tigeciclina pela Food and Drug Administration (FDA) em 2005, como a primeira tetraciclina da classe das glicilciclinas, representou importante avanço, sendo indicada para o tratamento de infecções de pele mais severas, tecidos moles e infecções intra-abdominais (Vicente; Pérez-Trallero, 2010).

Devido à sua atividade bacteriostática e amplo espectro, as tetraciclinas foram muito utilizadas tanto em humanos quanto em animais, sendo também usadas na agricultura (Vicente; Pérez-Trallero, 2010; Laplante *et al.*, 2022). Elas atuam contra uma variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo micobactérias e anaeróbicos (Zhanel *et al.*, 2004; Laplante *et al.*, 2022), e têm propriedades favoráveis como baixo custo, boa absorção oral e baixa toxicidade (Shlaes, 2006; Zhanel *et al.*, 2004). No entanto, o uso indiscriminado das tetraciclinas ao longo do tempo acarreta no desenvolvimento da resistência bacteriana, principalmente contra as tetraciclinas de primeira geração (Speer; Shoemaker; Salyer, 1992; Pereira-Maia *et al.*, 2010; Costa; Silva Júnior, 2017).

A resistência às tetraciclinas tem se tornado um desafio crescente, assim como a resistência aos demais antibióticos. As gerações de tetraciclinas apresentam variações em termos de lipofilicidade e absorção. A primeira geração, tetraciclina e oxitetraciclina, apresenta menor absorção e lipofilicidade, enquanto as de segunda geração, doxiciclina e minociclina, são mais lipofílicas e apresentam melhor absorção

(Vicente; Pérez-Trallero, 2010; Laplante *et al.*, 2022). As glicilciclinas, como a tigeciclina, pertencem à terceira geração, e são mais eficazes contra algumas cepas resistentes, pois se ligam melhor ao ribossomo, superando mecanismos de resistência (Roberts, 2005; Kasbekar, 2006; Laplante *et al.*, 2022).

Avaliando a farmacocinética, as tetraciclinas possuem meia-vida variável, com as de ação curta, como clortetraciclina e tetraciclina, possuindo meia-vida de 6 a 9 horas, enquanto outras, como a doxiciclina e minociclina, apresentam meia-vida mais longa, podendo ter de 16 a 18 horas (Vicente; Pérez-Trallero, 2010; Laplante *et al.*, 2022). Além disso, sua absorção pode ser prejudicada pela presença de alimentos, especialmente nas tetraciclinas de primeira geração, e por substâncias que formam complexos com os íons metálicos, como cálcio, ferro e magnésio (Agwuh; Macgowan, 2006; Vicente; Pérez-Trallero, 2010; Laplante *et al.*, 2022).

Embora as tetraciclinas sejam geralmente bem toleradas, elas podem causar efeitos colaterais, como náuseas, diarreia e fotossensibilidade, sendo as reações mais comuns em algumas tetraciclinas, como a tigeciclina (Zhanel *et al.*, 2004; Kasbekar, 2006). Além disso, elas são contraindicadas durante a gravidez e para crianças em fase de crescimento devido ao risco de deposição nos ossos e dentes, levando à descoloração dental e inibição do crescimento ósseo (Vicente; Pérez-Trallero, 2010).

Além do citado, as tetraciclinas podem interagir com outros fármacos, reduzindo a eficácia de contraceptivos hormonais e reduzindo a meia-vida da doxiciclina, por exemplo, quando associada a medicamentos como fenitoína e rifampicina (Vicente; Pérez-Trallero, 2010). Além disso, pacientes com diabetes devem ser monitorados, pois as tetraciclinas podem alterar as doses de insulina necessárias (Zhanel *et al.*, 2004; Pereira-Maia *et al.*, 2010).

O aumento da resistência bacteriana e os mecanismos envolvidos, como efluxo do antibiótico e proteção ribossomal, dificulta o uso das tetraciclinas no tratamento de certas infecções (Vanamala *et al.*, 2020). A resistência por efluxo, associada à redução da concentração intracelular de tetraciclina, é um mecanismo comum em bactérias Gram-negativas (Roberts, 2005; Laplante *et al.*, 2022). Por sua vez, as tetraciclinas impedem a síntese proteica ao se ligar à subunidade 30S do ribossomo, inibindo a adição de aminoácidos à cadeia peptídica, um mecanismo de ação que é compartilhado pela tigeciclina (Pereira-Maia *et al.*, 2010; Vicente; Pérez-Trallero, 2010; Laplante *et al.*, 2022).

Outras formas de ação da tetraciclina foram estudadas, sugerindo que possam interagir com o DNA e causar quebras nessas cadeias, especialmente quando ligadas à íons metálicos como cobre (II) (Pereira-Maia *et al.*, 2010). A atividade antimicrobiana das tetraciclinas é influenciada por sua lipofilicidade, com as moléculas mais lipofílicas mostrando maior capacidade de atravessar a membrana celular (Schnappinger; Hillen, 1996; Zhanel *et al.*, 2004; Pereira-Maia *et al.*, 2010).

Embora as tetraciclinas tenham sido uma classe essencial de antibióticos, sua eficácia tem sido progressivamente limitada por questões de resistência bacteriana e interações medicamentosas, o que exige um uso mais criterioso e controlado desses fármacos.

3.6 CURCUMINA NANOENCAPSULADA COMO FOTOSSENSIBILIZADOR

A curcumina é um polifenol extraído do rizoma da *Curcuma longa* Linn (*Zingiberaceae*), conhecida como açafrão, que tem ganhado atenção significativa por suas diversas propriedades terapêuticas (Aguiar; Novelli, 2020). A curcumina disponível comercialmente é composta por uma mistura que inclui 77% de curcumina, 17% de desmetoxicurcumina e 6% de bisdesmetoxicurcumina (Massimino; Yoshioka, 2014; Borges *et al.*, 2019). Este composto é muito utilizado na Ásia, mas não se limita apenas como especiaria, pois é reconhecido pelo seu potencial terapêutico em várias condições patológicas, incluindo asma, alergias, doenças hepáticas, sinusite, diabetes, e até câncer (Pinto, 2016; Borges *et al.*, 2019).

Desde a antiguidade é utilizada na medicina tradicional do Oriente, pois possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, antimicrobiana, antidiabética e neuroprotetoras (Milacic *et al.*, 2008; Aggarwal; Harikumar, 2009; Lee *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2009; Pizzo *et al.*, 2010; Aziz *et al.*, 2012; Carvalho *et al.*, 2017; Borges *et al.*, 2019; Yavarpour-Bali; Ghasemi-Kasman; Pirzadeh, 2019; Babinski *et al.*, 2022).

Do ponto de vista bioquímico, a curcumina é um composto lipofílico com a fórmula química 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona. Sua lipofilicidade permite que ela atravesse facilmente a membrana plasmática das células, porém não apresenta boa solubilidade em solventes polares, o que resulta em biodisponibilidade limitada devido à sua rápida metabolização e eliminação (Pinto,

2016; Shirmohammadi *et al.*, 2023). Esse desafio de baixa solubilidade em água e reduzida biodisponibilidade tem sido uma barreira significativa para a aplicação clínica da curcumina (Anand *et al.*, 2007; Massimino; Yoshioka, 2014; Yavarpour-Bali; Ghasemi-Kasman; Pirzadeh, 2019).

Para superar essas limitações, pesquisas têm focado no desenvolvimento de novos sistemas de liberação e formulações que melhorem a biodisponibilidade da curcumina. A nanotecnologia tem sido uma área promissora, com estudos explorando a utilização de lipossomas, nanopartículas, nanogeis, nanocristais e nanoemulsões para aumentar a solubilidade e a eficácia do composto (Sun *et al.*, 2012; Massimino; Yoshioka, 2014; Yavarpour-Bali; Ghasemi-Kasman; Pirzadeh, 2019; Yarlagadda *et al.*, 2023).

A nanotecnologia permite a modulação de diversas propriedades da curcumina, como sua solubilidade em meios aquosos, estabilidade química e farmacodinâmica (Pinto, 2016; Shirmohammadi *et al.*, 2023). Dentre os sistemas nanotecnológicos, as nanopartículas de polilactídeo-co-glicólido (PLGA), que podem ser ajustadas para controlar a liberação do fármaco, têm sido utilizadas para carregar curcumina, demonstrando resultados promissores em tratamentos médicos (Murillo, 2016). Além disso, as nanopartículas lipossômicas, que possuem estrutura de bicamada lipídica, demonstram capacidade de encapsular e administrar fármacos de maneira eficaz, pois atravessa facilmente as membranas celulares (Pinto, 2016).

Outros sistemas de liberação, como as micelas e os dendrímeros, também têm sido estudados na utilização da encapsulação da curcumina. As micelas, por sua natureza anfipática, permitem a encapsulação da curcumina, tornando-a mais estável em água e apresentando baixa toxicidade, enquanto os dendrímeros formam estruturas ramificadas e radiais que se assemelham a uma esfera, internalizando a curcumina e oferecendo maior funcionalização em sua superfície (Pinto, 2016). As nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs), em sua maioria formadas por triglicérides, se mostraram eficientes em melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade da curcumina, além de controlar a cinética de liberação do composto (Pinto, 2016).

Nanopartículas de metais preciosos, como ouro e prata, também têm sido estudadas para o direcionamento da curcumina a células específicas, sendo altamente estáveis e com boa ligação às biomoléculas. As nanopartículas de ouro têm demonstrado grande capacidade de carregar curcumina e direcioná-la para células

cancerígenas, enquanto as nanopartículas de prata possuem propriedades antimicrobianas e têm sido estudadas para utilização em tratamentos contra infecções (Pinto, 2016).

O uso de ciclodextrinas, que são oligosacarídeos derivados do amido, também tem mostrado resultados positivos. Essas estruturas permitem a incorporação de curcumina em sua cavidade interna, melhorando sua solubilidade e permeabilidade. Estudos indicam que a administração de curcumina encapsulada em ciclodextrinas pode aumentar significativamente a permeabilidade em modelos de pele animal e demonstrar efeitos benéficos no tratamento de doenças ósseas como a osteoporose (Pinto, 2016).

Massimino e Yoshioka em 2014, realizaram ensaio de solubilidade comparando a curcumina livre com duas nanocurcuminas, uma sintetizada por agitação e outra por sonicação. Os resultados indicaram que as características químicas estruturais foram iguais entre ambas, contudo, houve aumento de 56 vezes na solubilidade da nanocurcumina formulada por agitação e 38 vezes por sonicação quando comparadas à curcumina comercializada. Este aumento na solubilidade pode facilitar a aplicação clínica da curcumina, eliminando a necessidade de pré-solubilização, como ocorre com o uso de dimetilsulfóxido (DMSO), que pode ser tóxico para células normais.

Outro meio de sintetização das nanopartículas é com a albumina sérica bovina (BSA), que são estudadas para a implementação na área farmacológica por possuir baixo custo, acesso facilitado e simplicidade na purificação (Bourassa *et al.*, 2010).

Além dessas características atrativas para sua síntese, tornou-se atraente por somar os benefícios da nanopartícula aos benefícios da albumina. A albumina é biocompatível, biodegradável, não imunogênica, não tóxica, hidrossolúvel e de fácil purificação (chen *et al.*, 2020).

Salehiabar e seus colaboradores em 2018, sintetizaram nanopartículas BSA carregadas com curcumina, obtendo tamanho médio de 99,78 nm, potencial zeta de -9,19 mV e eficácia de aprisionamento de 78,12%. Os resultados obtidos acerca da disponibilidade, concluem que o comportamento de liberação *in vitro* dessa síntese foi dependente do tempo e do pH, uma vez que a BSA é degradada em meio ácido.

Em 2024, Pinto e seus colaboradores, analisaram o efeito de nanopartículas de albumina sérica bovina (NanoBSA) com diferentes cargas superficiais aplicada na TFD antimicrobiana em biofilme de *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus*

aureus. Em suas observações, constataram que a carga superficial da NanoBSA não interfere na resposta fotoquímica da curcumina, e, após a TFD, a atividade metabólica foi reduzida, predominantemente nas concentrações de 0,4 e 0,3 μM , contudo, não foi observada a produção de oxigênio singleto.

3.7 MECANISMO DE AÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma técnica promissora no tratamento de diversas doenças que afetam diferentes sistemas do organismo. Índícios históricos apontam que há mais de 4.000 anos os egípcios já utilizavam um extrato da planta *Amni majus*, combinado com a luz solar, para tratar o vitiligo (Edelson, 1988; Bastos *et al.*, 2012).

A primeira observação do efeito da luz foi realizada em 1900 por Rabb, onde ele e seu professor Herman Von Tappeiner, em Munique, realizaram experimentos com o corante acridina em culturas de paramécios, observando que a combinação da substância com luz resultava na morte celular (Ethirajan *et al.*, 2011; Bastos *et al.*, 2012). Essa descoberta surgiu quando uma tempestade alterou as condições luminosas durante os experimentos, fazendo com que os pesquisadores concluíssem que a energia da luz era transferida para o corante, de forma parecida ao que ocorre no processo de fotossíntese, onde a clorofila absorve luz. Nem a luz nem o corante isolado tinham efeito, mas sua combinação foi altamente citotóxica (Ackroyd *et al.*, 2001; Oliveira *et al.*, 2016).

Por meio dessa descoberta, foi possível conhecer o processo da TFD, envolvendo três fatores, um fotossensibilizador, uma fonte de luz e oxigênio que ao interagir irão produzir ERO, danificando as células e eliminando os microrganismos (Ackroyd *et al.*, 2001; Garcez *et al.*, 2010; Oliveira *et al.*, 2016; Babinski *et al.* 2022; Wang *et al.*, 2023). Para a ação da TFD é preciso que o fotossensibilizador não seja tóxico e que a luz visível tenha comprimento de onda compatível com a janela de absorção do composto (Pfitzner *et al.*, 2004; Balata *et al.*, 2010; Moreira; Monteiro; Rios, 2011; Bringel; Freitas; Pereira, 2013; Mesquita *et al.*, 2013; Eduardo *et al.*, 2015; Asnaashari *et al.*, 2016; Siqueira *et al.*, 2016; Simões *et al.*, 2019).

Diversos fotossensibilizadores podem ser usados na TFD antimicrobiana, como os fenotiazínicos, por exemplo o azul de metileno, xantenos, clatinas e curcuminoides, curcumina (Fonseca *et al.*, 2022). As fontes de luz podem ser tanto lasers quanto

dispositivos não-laser, como xenônio, tubos fluorescentes e diodo emissor de luz (LED), sendo as fontes não-laser mais adequadas para o tratamento de grandes áreas da pele (Bastos *et al.*, 2012).

A ativação do fotossensibilizador pela luz resulta na formação de ERO, que danificam proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e outros componentes celulares ocasionando a morte celular (Ackroyd *et al.*, 2001; Konopka; Goslinski, 2007; Oliveira *et al.*, 2016; Du *et al.*, 2023). O oxigênio singleto, produzido a partir da TFD, é uma forma altamente reativa de oxigênio sendo considerado o principal mediador do dano causado aos microrganismos (Eduardo *et al.*, 2015; Fonseca *et al.*, 2022; Pérez-Laguna *et al.*, 2021).

Existem duas vias de reações que ocorrem na TFD: a reação do tipo I, acontece quando o fotossensibilizador em seu estado excitado interage com o substrato, envolvendo a transferência de elétrons e a formação de radicais livres, como o radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH^-), capaz de alterar a integridade da membrana, e a reação do tipo II, ocorre quando a energia do fotossensibilizador é transferida para o oxigênio, gerando oxigênio singleto, que causa danos oxidativos e danifica a célula bacteriana (Amaral *et al.*, 2010; Moreira; Monteiro; Rios, 2011; Eduardo *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2016; Fonseca *et al.*, 2022; Overchuk *et al.*, 2023). Contudo, a via de reação depende da característica do fotossensibilizador, do substrato e da concentração de oxigênio (Moreira; Monteiro; Rios, 2011). O dano gerado pelo oxigênio singleto ocorre muito próximo ao local do fotossensibilizador internalizado, devido ao seu tempo de vida ser curto, sendo a sua difusão limitada (Moan *et al.*, 2007; Dysart; Patterson, 2005; Correia *et al.*, 2021).

A TFD tem se mostrado eficaz na inativação de diversas cepas bacterianas, incluindo Gram-positivas e Gram-negativas. A TFD antimicrobiana é mais atrativa quando comparada à terapia convencional com uso de antibióticos, pois atua em diversos alvos, não induzindo a resistência microbiana (Wainwright, 1998; Bastos *et al.*, 2012; Babinski *et al.*, 2022).

A principal característica é que a técnica não é invasiva e minimiza os danos teciduais, uma vez que somente as células internalizadas com o fotossensibilizador expostas à luz, sofrerão danos, isso é, a TFD é um tratamento localizado (Pfitzner *et al.*, 2004; Asnaashari *et al.*, 2016; Simões *et al.*, 2019). A TFD resulta em morte celular bacteriana mais rápida, diminuindo a necessidade do uso de antibióticos em altas

concentrações por longos períodos. (Yamada Júnior; Hayek; Ribeiro, 2004; Moreira; Monteiro; Rios, 2011; Zanin *et al.*, 2003; Fonseca *et al.*, 2022).

A TFD também pode induzir diferentes vias de morte celular em células eucarióticas, como apoptose, necrose e autofagia (Agostinis *et al.*, 2011). A apoptose é normalmente a modalidade que ocorre após a TFD, sendo caracterizada pela condensação da cromatina, clivagem do DNA, encolhimento celular e formação de corpos apoptóticos sem a destruição da membrana (Berg; Moan, 1994; Kessel; Castelli, 2001; Reiners *et al.*, 2002; Usuda *et al.*, 2003; Buytaert; Dewaele; Agostinis, 2007). Na necrose ocorre a formação de vacúolos no citoplasma, inchaço e destruição da membrana, ocasionando a reação inflamatória pela saída dos componentes celulares e moléculas pró-inflamatórias. A autofagia, por sua vez, ocorre por uma vasta vacuolização do citoplasma (Agostinis *et al.*, 2011).

4 JUSTIFICATIVA

O aumento na frequência das infecções por *Staphylococcus spp.*, adquiridas em hospital ou na comunidade, é constante, e o tratamento tem sido dificultado pelo surgimento de cepas resistentes aos antibióticos, como no caso da infecção nosocomial pelas cepas MRSA (Lowy, 1998).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 70% dos agentes causadores de infecções hospitalares possuem resistência a pelo menos um tipo de antibiótico (Teixeira; Figueiredo; França, 2019). Este fenômeno impacta a economia mundial, podendo ter custo de aproximadamente 100 trilhões de dólares e redução de 2 a 3,5% no Produto Interno Bruto (PIB) até 2050, devendo, portanto, ser notado por todo mundo (O'Neill, 2014).

A resistência bacteriana, relacionada ao consumo indevido de antibióticos, é hoje um dos maiores problemas de saúde pública mundial, tanto em humanos quanto em animais (Santos, 2004; Pereira-Maia *et al.*, 2010; Teixeira; Figueiredo; França, 2019). O consumo mundial de antibióticos entre os anos de 2000 e 2010 aumentou em 40%, sendo os países que pertencem ao BRICS e a África do Sul os responsáveis por três quartos desse valor (O'Neil, 2014).

O aumento da resistência bacteriana foi acelerado pela pandemia do Covid-19, pois o número de internações hospitalares cresceu, e junto, o uso excessivo de antibióticos (Sampaio; Gales, 2016; Weiner-Lastinger *et al.*, 2022; Kiffer *et al.*, 2023). Fato este corroborado na Nota Técnica Conjunta nº 74/2022 da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/SVSA/MS), do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que aponta aumento, qualitativo e quantitativo, de isolados bacterianos resistentes durante a pandemia do Covid-19 (Ministério da Saúde, 2024).

Somado aos fatores que aceleram a resistência, há uma problemática relacionada ao estudo e comercialização de novos antibióticos, sendo o mais recente descoberto em 2015, o Teixobactin (Upert *et al.*, 2021).

O conceito de “*One Health*” é uma visão interdisciplinar, que associa a saúde humana e animal ao ecossistema que vivem (Aslam *et al.*, 2021; Pitt; Gunn, 2024). Entre as áreas de foco, a principal é a resistência microbiana, originada pelo uso

indevido em setores como a medicina humana e animal, pecuária e agricultura (Velazquez-Meza *et al.*, 2022).

O uso excessivo de antibióticos por humanos foi agravado com o uso demasiado na agricultura, sendo a área que mais se utiliza desses agentes na maioria dos países do mundo (Pitt; Gunn, 2024). Os antimicrobianos são utilizados como promotores de crescimento animal, fator este que aumenta o seu uso, e conseqüentemente a presença no ambiente, tornando ainda mais susceptível o aparecimento de microrganismos resistentes (Serna; Gonzalez-Zorn, 2022; Velazquez-Meza *et al.*, 2022).

O impacto econômico e social gerado pelo aumento da resistência antimicrobiana deve ser de importância mundial, uma vez que se relaciona ao aumento na quantidade e no tempo de internação hospitalar, exigindo tratamentos complexos e mais caros (Dadgostar, 2019).

Os países com sistema de saúde estabilizado e com acesso aos tratamentos antimicrobianos de segunda e terceira linha, ainda apresentam taxas de mortalidade elevadas decorrentes de infecções bacterianas, comprovando a ineficácia do tratamento disponível na atualidade (O'Neil, 2014). Estes dados endossam a necessidade pela busca de novos métodos terapêuticos, como a TFD.

Por sua vez, a eficiência da TFD está relacionada a internalização do fotossensibilizador na célula, contudo, os compostos bioativos, como a curcumina, são limitados na aplicação biológica, pois possuem baixa solubilidade em meios aquosos, reduzindo a biodisponibilidade, assim como baixa estabilidade frente a exposição de estresses ambientais como pH, alta temperatura e luz (WITIKA *et al.*, 2021). Portanto, como solução para melhorar estas propriedades, minimizando a degradação e aumentando a solubilidade, foi realizado o encapsulamento deste composto em nanoescala.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 MANUTENÇÃO DA CEPA BACTERIANA

A cepa bacteriana MRSA, amostra nasal (PBNS02SA), usada no experimento, foi doada pelo Laboratório Oswaldo Cruz de São José dos Campos e é parte do estoque do Laboratório de Fotobiologia Aplicada a Saúde (PhotoBioS).

As cepas são mantidas em estoque congeladas em caldo Brain Heart Infusion (BHI) com 5% de glicerol a -4°C .

5.2 OBTENÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZADOR

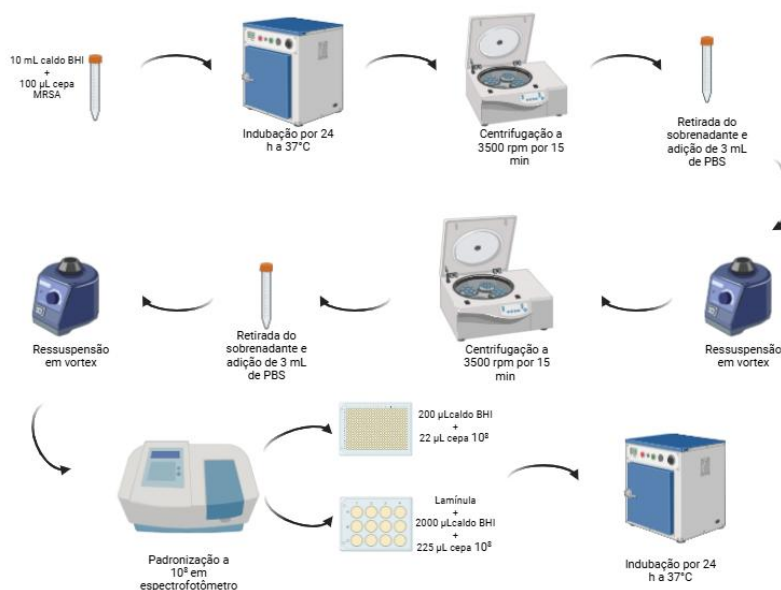
A curcumina encapsulada em nanopartículas de BSA (Albumina sérica bovina -BSA, Sigma-Aldrich - pó liofilizado, C98% de pureza, essencialmente ácido graxo livre, praticamente isento de globulina como descrito pelo fabricante) com diferentes cargas superficiais (Marcolino *et al.*, 2024), catiônica e aniônica, foram preparadas pelo Laboratório de Síntese Orgânica liderado pela Profa. Dra. Andreza Ribeiro Simioni, localizado no Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba.

Para realização dos experimentos foi feita diluição da solução estoque em tampão fosfato-salino (PBS), atingindo as concentrações de 3,0, 2,0, 1,0 e 0,5 x 10^{-6} mol.L⁻¹.

5.3 FORMAÇÃO DO BIOFILME

Inicialmente a cepa estoque foi descongelada à 37°C para o repique de 100 μL em 10 mL de caldo BHI, e levada a incubação à 37°C em estufa durante 24 horas.

Figura 1 - Representação gráfica do processo para cultivo do biofilme de MRSA do presente estudo.



Fonte: Elaborado pela autora.

Como representado na Figura 1, o repique foi centrifugado à 3500 rotações por minuto (rpm) durante 15 minutos, descartado o sobrenadante ao final e ressuspenso em 3 mL de PBS com auxílio de um vórtex. O processo de centrifugação foi repetido nos mesmos padrões e ao final o sobrenadante foi descartado, sendo novamente ressuspenso em 3 mL de PBS e homogeneizado. A padronização da amostra a 10^8 foi feita por meio do espectrofotômetro.

Para os testes de microscopia, foi posicionada uma lamínula de vidro no fundo da placa de 24 poços, seguida de 2 mL de caldo BHI e 225 µL da cepa padronizada, levada à incubação por 48 horas em estufa à 37°C, trocando o meio de cultura na metade do tempo. Para os demais testes, o biofilme foi formado em placa de 96 poços, usando 200 µL de caldo BHI e 22 µL da bactéria, posteriormente incubado em estufa à 37°C durante 24 horas.

5.4 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os grupos experimentais foram divididos de acordo com a tabela 1, em Controle: sem fotossensibilizador e irradiação, FS: com fotossensibilizador, podendo

estar associado à tetraciclina, ATB s/ Luz: somente a tetraciclina, LED: somente irradiado, ATB c/ Luz: tetraciclina irradiada e TFD: internalizado com fotossensibilizador e irradiado, podendo estar associado à tetraciclina.

Tabela 1- Divisão dos grupos experimentais.

Grupos Experimentais	Fotossensibilizador	ATB	Luz
Controle	-	-	-
FS	+	-/+	-
ATB s/ Luz	-	+	-
LED	-	-	+
ATB c/Luz	-	+	+
TFD	+	-/+	+

Para os grupos FS e TFD, foram utilizadas as concentrações de 3, 2, 1, 0,5, 0,25 e $0,125 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ para ambas as soluções de nanocurcumina, estando associadas à solução de tetraciclina a 30 µg/mL.

5.5 ESPECTRO DE ABSORÇÃO DA TETRACICLINA

A tetraciclina foi recebida em pó, sendo pesada em balança analítica. A diluição do ATB foi feita em 10 mL de PBS, atingindo a solução estoque de 900 µg.mL⁻¹.

Após diluição, a análise da absorção de luz foi realizada em espectrofotômetro UV-Vis, que pertence ao Laboratório de Nanossensores gerido pelo Prof. Dr. Leandro José Raniero.

5.6 ATIVIDADE METABÓLICA POR RESAZURIN

Para o preparo do Resazurin, corante utilizado no experimento para avaliação de atividade metabólica, teste de triagem para avaliação de compostos bactericidas e bacteriostáticos, o processo foi realizado ao abrigo de luz, sendo feita a pesagem de 33,75 mg do pó e posteriormente diluído em 5 mL de água destilada estéril. Realizou-se a homogeneização do corante e posterior filtragem por filtro de seringa K18-230 da Kasvi. O modo de armazenamento do corante foi em tubo falcon envolto por papel alumínio, e refrigerado.

Na realização do teste, foi acrescentado 200 μL do caldo nutritivo e 4 μL do pigmento Resazurin. A placa foi levada à incubação em estufa à 37°C durante 4 horas, e avaliadas no espectrofotômetro de fluorescência, realizada no leitor de microplacas por multidetecção da marca Synergy™, com excitação de 528/20 nm e emissão de 645/40 nm, que pertence ao Laboratório de Bioquímica Aplicada a Engenharia Biomédica, gerido pela Prof. Dra. Maricilia Silva Costa, no Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba.

5.7 CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA DO ANTIBIÓTICO

A fim de identificar a concentração da tetraciclina capaz de inativar a cepa de MRSA em biofilme, foi realizado um teste de MIC (Concentração Inibitória Mínima) por meio do corante Resazurin.

Inicialmente foi formado o biofilme, como descrito no tópico 5.3, e após as 24h de incubação, o meio de cultura foi retirado, acrescentado 100 μL da tetraciclina nas concentrações de 120,0; 60,0; 30,0; 15,0; 7,5; 3,75 e 1,875 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, incubado por 37°C durante 15 minutos. Em seguida, o ATB foi retirado e realizada a análise da atividade metabólica por Resazurin como descrito no tópico 5.5.

5.8 TESTE DE CITOTOXICIDADE DO FOTOSSENSIBILIZADOR PELO ENSAIO DE RESAZURIN

Para realizar o teste de citotoxicidade do fotossensibilizador, inicialmente foi formado o biofilme, descrito no tópico 5.3, após esse processo, o meio de cultura foi retirado, e posteriormente foram acrescentados 100 μL das NanoBSA catiônica e aniônica nas concentrações de 3, 2, 1, 0,5, 0,25 e 0,125 $\times 10^{-6}$ mol.L⁻¹, levando à incubação a 37°C por 15 minutos. Decorrido este tempo, o FS foi retirado e feita lavagem com 200 μL de PBS. Ao final da lavagem, foi colocado 200 μL de caldo nutritivo e 4 μL do corante Resazurin, procedendo a metodologia descrita no tópico 5.5.

5.9 INTERNALIZAÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZADOR POR MICROSCOPIA CONFOCAL

Foi retirado o meio de cultura do biofilme e adicionado 300 μ L do FS associado ao ATB, nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^6$, incubado por 15 min para internalização. Em seguida, o FS foi retirado e foi colocado 300 μ L de paraformaldeído 4% durante 15 min para fixação da amostra.

A solução fixadora foi retirada e se procedeu a montagem da lâmina na ausência de luz, usando uma gota de Entellan® (Merck) para cada lamínula. A análise foi realizada em microscópio confocal LSM 700 Zeiss, com excitação em 434 nm e emissão captada em 520 nm.

5.10 TERAPIA FOTODINÂMICA

O preparo da aplicação da TFD ocorreu após a retirada do meio de cultura dos poços, acrescentando 100 μ L de PBS nos grupos controle e LED, e 100 μ L de cada FS previamente diluído com a tetraciclina nos poços de acordo com os grupos, incubando durante 15 minutos em estufa à 37°C. Decorrido o tempo, foram retirados, e foi transferido 200 μ L de PBS em todos os poços.

A irradiação foi feita na Biotable Biopdi IrradLED de 450 nm, irradiância de 93,9 mW/cm², densidade de energia de 50 J/cm² durante 532 segundos. Após a irradiação as placas foram mantidas protegidas de luz.

5.11 EFEITO INIBITÓRIO DE ANTIBIÓTICOS PRÉ E PÓS TERAPIA FOTODINÂMICA COM NANOBSA CATIÔNICA E ANIÔNICA

O teste é um antibiograma que visa analisar o perfil de resistência de MRSA frente a outros antibióticos após aplicação de TFD, avaliando possível aumento de sensibilidade, em comparação ao grupo controle, pré TFD.

Para realização deste teste, foram utilizados discos de difusão com antibióticos, sendo eles: aztreonam, ampicilina, amoxicilina com ácido clavulânico, amicacina, ciprofloxacina, ceftriaxona, ceftazidima, cefoxitina, cefotaxima, cefalotina,

clindamicina, cloranfenicol, eritromicina, gentamicina, levofloxacina, nitrofurantoína, norfloxacina, oxacilina, penicilina G, tetraciclina, tobramicina e vancomicina.

O teste é iniciado com a formação do biofilme, descrito no tópico 5.3. Após a incubação durante 24 horas, o meio de cultivo foi retirado e incubado 100 μ L do fotossensibilizador em estufa a 37°C durante 15 minutos. Em seguida, o FS foi retirado e colocado 200 μ L de PBS, sendo realizada a irradiação conforme descrito no tópico 5.9.

Após a irradiação, o biofilme foi desprendido de forma mecânica, retirando uma amostra de cada poço da triplicata e unindo-as. Em seguida, foi realizada a semeadura por espalhamento em placas de ágar Mueller-Hinton com uso de swab. Em seguida, os discos de difusão contendo antibióticos foram posicionados com auxílio de uma pinça estéril, seguidos de incubação em estufa por 24 horas. Decorrido este tempo, foi feita a medição dos halos inibitórios com paquímetro.

5.12 CONTAGEM DE UNIDADES FORMADORAS DE COLÔNIAS

Para realização deste teste, previamente foram preparadas as placas de petri com ágar BHI da marca Kasvi, em ambiente estéril, deixadas em estufa à 37°C durante 24 horas para realização de um teste de esterilidade.

Após o processo de TFD, o biofilme foi removido mecanicamente do fundo das placas de 96 poços. Em seguida, foi retirada uma alíquota de 100 μ L de cada poço triplicado, combinando-as em um novo poço. Esse procedimento foi realizado para todos os grupos experimentais. Posteriormente, realizou-se diluição seriada: os próximos 8 poços foram preenchidos com 300 μ L de PBS, e 30 μ L da solução combinada da triplicata foram transferidos para o primeiro poço da série de diluições. De cada poço, 30 μ L foram transferidos para o seguinte, repetindo o processo até o 8° poço. Ao final, 30 μ L do último poço foram descartados.

Por fim, as diluições de -4, -6 e -8 foram plaqueadas por método de plaqueamento por gota, em triplicata nas placas de ágar BHI e incubadas em estufa à 37°C durante 24 horas. Após este período, foi realizada a contagem das unidades formadoras de colônia.

5.13 QUANTIFICAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

Após o processo de formação do biofilme, conforme descrito no tópico 5.3, o meio de cultura foi retirado, e posteriormente incubado 100 µL dos FS em estufa à 37° C por 15 minutos, em seguida, os FS foram retirados e realizada a lavagem com 100 µL de PBS. Ao final da lavagem, 100 µL do reagente (DCFH2-DA - Thermo Fisher Scientific) foi depositado nos poços e incubado por 30 minutos, seguido de sua remoção e adição de 200 µL de PBS.

A irradiação foi realizada imediatamente e nos mesmos parâmetros descritos no tópico 5.9. Em seguida a intensidade de fluorescência foi quantificada por meio do equipamento Synergy™, leitor de microplacas por multidetecção com excitação em 485 nm e emissão de 530 nm.

5.14 ANÁLISE GRÁFICA E ESTATÍSTICA

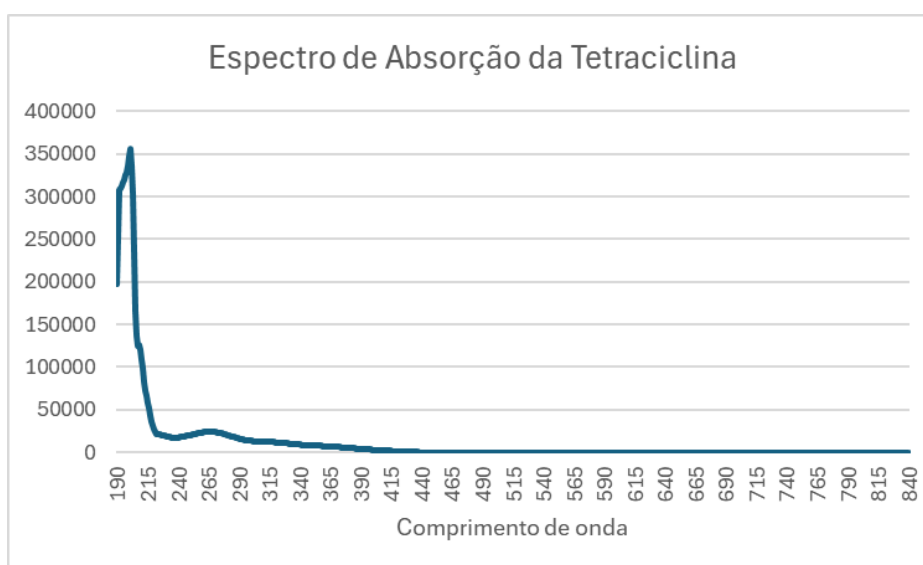
Os resultados obtidos foram tabelados em Excel, a fim de realizar os cálculos de média e desvio padrão para a elaboração dos gráficos. A análise estatística foi realizada por método ANOVA One Way, Tukey ($p < 0,01$).

6 RESULTADOS

6.1 ESPECTRO DE ABSORÇÃO DA TETRACICLINA

De acordo com a Figura 2, o espectro de absorção de luz da tetraciclina está presente em 265 nm.

Figura 2 – Gráfico do espectro de absorção de luz da tetraciclina após análise em espectrofotômetro UV-Vis.



Fonte: Elaborado pela autora

Visto que a tetraciclina apresenta baixa absorção de luz no comprimento de onda de 250 nm e não absorve luz no comprimento de onda de 450 nm, região de espectro escolhida para irradiação das amostras, conclui-se que este ATB não irá interferir no processo da TFD.

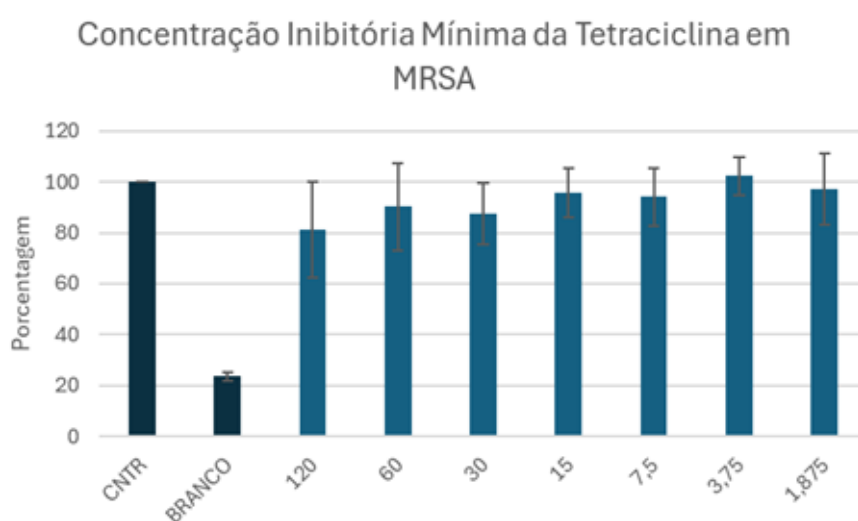
6.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE METABÓLICA EM MRSA APÓS TRATAMENTO COM TETRACICLINA PARA DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA

As concentrações testadas do antibiótico (ATB) não demonstraram significativa inibição da atividade metabólica bacteriana. A tonalidade observada nos grupos

tratados foi similar à do grupo controle bacteriano, indicando a ausência de efeito inibitório.

A Figura 3 apresenta as diferenças nas absorvâncias medidas pelo espectrofotômetro de fluorescência, confirmando a análise visual de que as concentrações testadas do antibiótico (ATB) não inibiram a atividade metabólica bacteriana.

Figura 3 – Porcentagem de atividade metabólica obtida por espectrofotometria de fluorescência no teste de Resazurin em biofilme de cepa MRSA após interação com tetraciclina nas concentrações de 120, 60, 30, 15, 7,5, 3,75 e 1,875 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.



Fonte: Elaborado pela autora

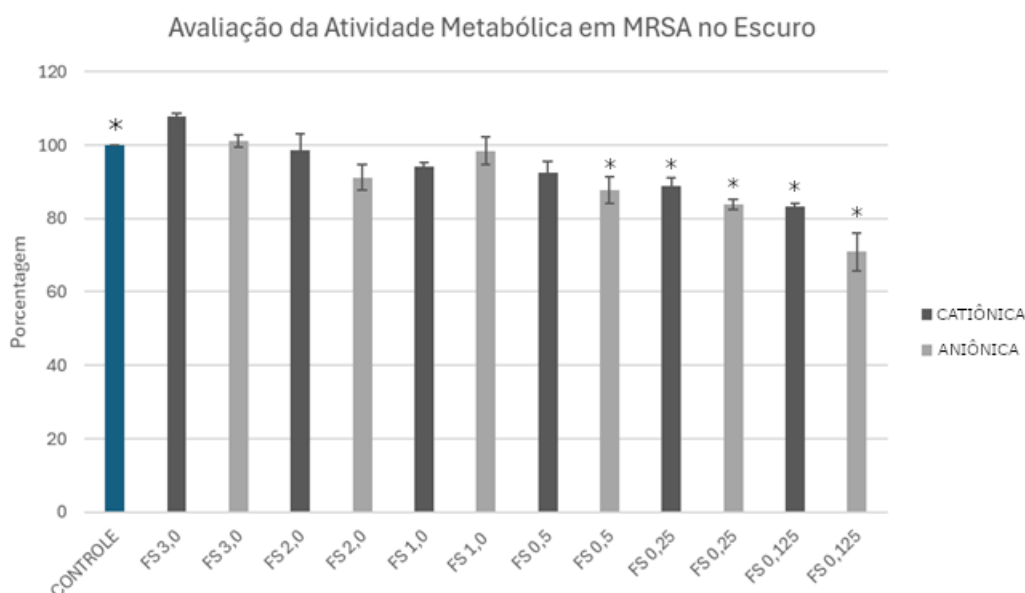
De acordo com a Figura 3, as concentrações de 120, 60 e 30 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, apresentaram maiores redução da atividade metabólica, variando de 10 a 20% aproximadamente, contudo, não são suficientes para caracterização de efeito citotóxico.

Como não houve impacto significativo no metabolismo das bactérias, foi determinado o uso da concentração de 30 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para a tetraciclina, por ser a concentração do fármaco utilizada nos discos de difusão para antibiograma.

6.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE METABÓLICA EM MRSA APÓS INTERAÇÃO COM NANOBSA NO ESCURO

Na figura 4 é apresentada a porcentagem da atividade metabólica em biofilme de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina após interação com NanoBSA catiônica e aniônica.

Figura 4 – **A**: Porcentagem de atividade metabólica obtida por espectrofotometria de fluorescência no teste de Resazurin em biofilme da cepa MRSA usando NanoBSA catiônica e aniônica nas concentrações de 3, 2, 1, 0,5, 0,25, e 0,125 x 10⁻⁶ mol.L⁻¹ para avaliação de alteração metabólica causada pelos fotossensibilizadores sem irradiação.



Fonte: Elaborado pela autora

O resultado obtido, conforme ilustrado na Figura 4, demonstrou que a NanoBSA catiônica não promoveu alterações significativas na atividade metabólica das células bacterianas nas maiores concentrações; entretanto, em concentrações menores o percentual de redução da atividade metabólica aumentou. Da mesma forma, a NanoBSA aniônica também não apresentou efeitos significativos no metabolismo celular nas concentrações de 3,0, 2,0 e 1,0x10⁻⁶ mol.L⁻¹; entretanto, a atividade metabólica reduziu em até 30% nas menores concentrações. Em concordância com os achados da Figura 4, a análise qualitativa do teste corroborou a ausência de alterações significativas na atividade metabólica das bactérias na presença de FS e

na ausência de luz, uma vez que, em todos os grupos, foi observada oxidação-redução da resazurina, indicando a presença de atividade metabólica.

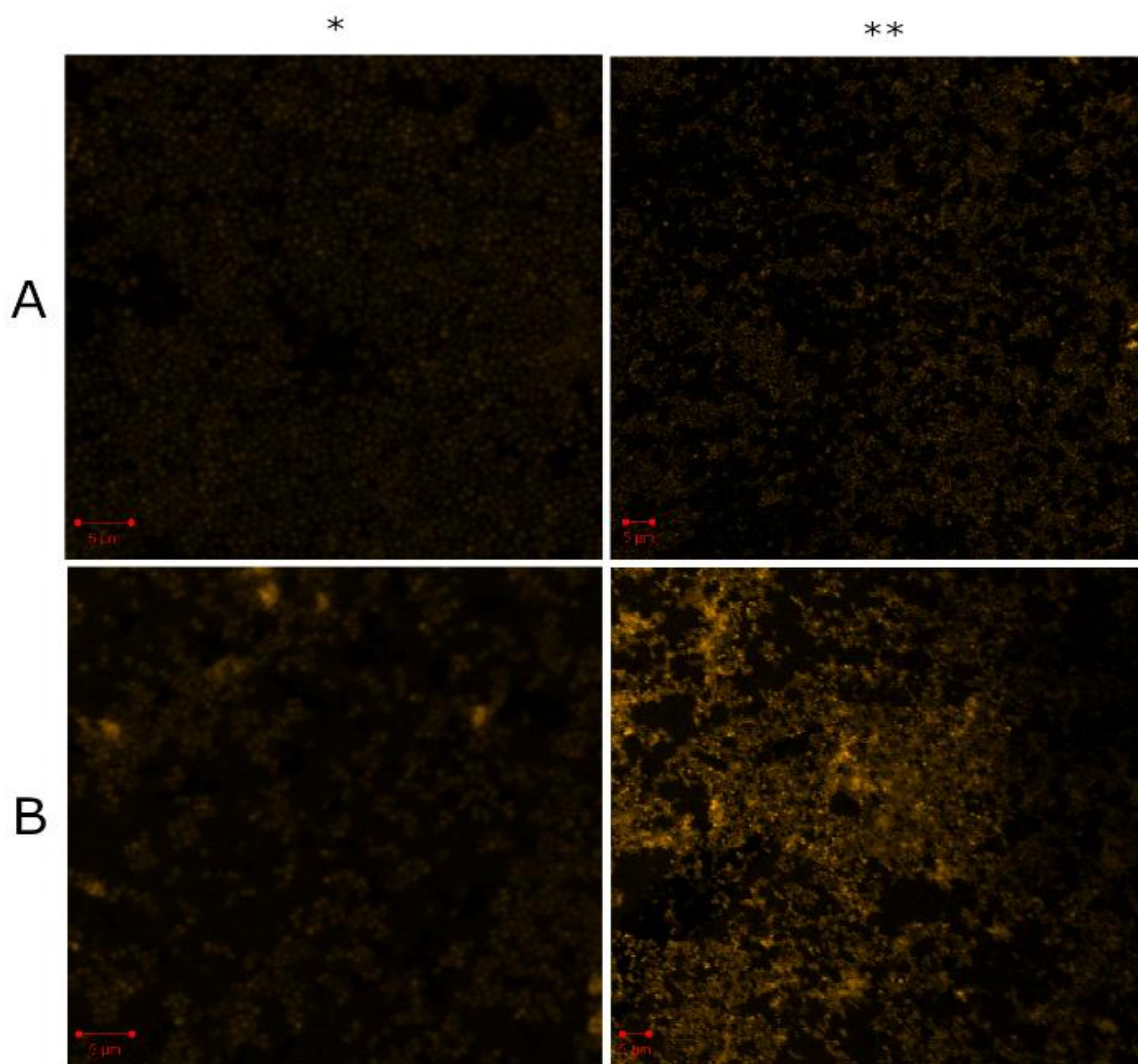
Não somente, a análise estatística indica que os grupos que obtiveram diferença significativa quando comparadas ao controle são 0,5, 0,25 e 0,125 x 10⁻⁶ mol.L⁻¹ da NanoBSA aniônica, enquanto para NanoBSA catiônica apenas 0,25 e 0,125 x 10⁻⁶ mol.L⁻¹.

Com base nesses resultados, as três maiores concentrações de FS foram selecionadas para serem usadas na TFD.

6.4 AVALIAÇÃO DA INTERNALIZAÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZADOR POR MICROSCOPIA CONFOCAL

A microscopia confocal permite a visualização da internalização do fotossensibilizador nas células por meio da emissão de fluorescência. A Figura 5 apresenta as imagens obtidas de amostras de MRSA incubadas com as NanoBSA, catiônica e aniônica.

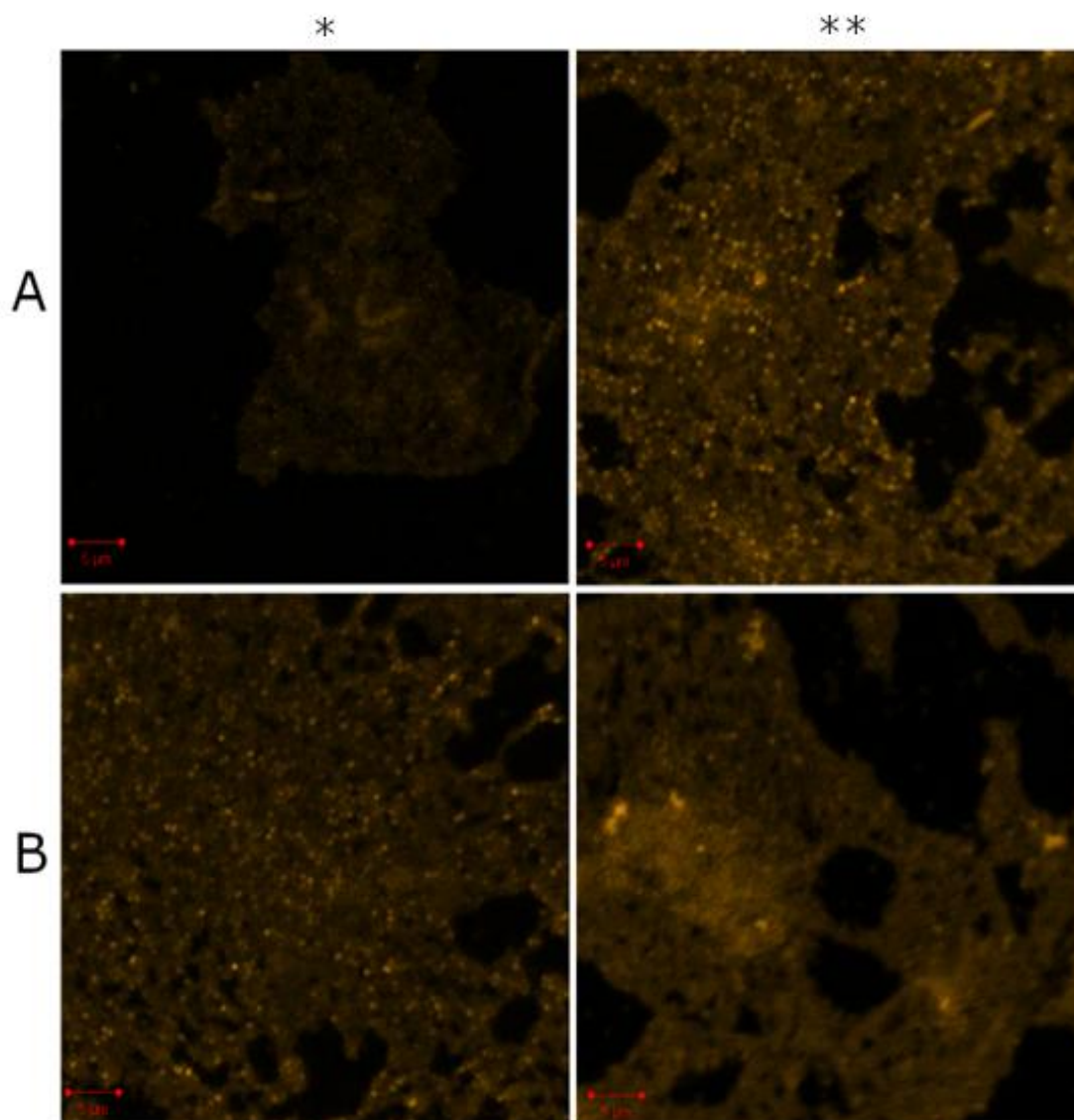
Figura 5 – **A**: Micrografias obtidas por microscopia confocal de fluorescência após interação com as formulações de curcumina. **A**: internalização da NanoBSA catiônica nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ respectivamente, em biofilme de cepa MRSA. As barras de medida possuem 5 µm. **B**: internalização da NanoBSA aniônica nas concentrações de 3,0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ respectivamente, em biofilme de cepa MRSA. As barras de medida possuem 5 µm.



Fonte: Elaborado pela autora

De acordo com as imagens obtidas por microscopia confocal, nota-se a internalização de ambas as concentrações da NanoBSA catiônica e aniônica em biofilme de MRSA, sendo a intensidade luminosa de fluorescência maior no grupo $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ da NanoBSA aniônica.

Figura 6 – **A**: internalização da NanoBSA catiônica nas concentrações de 3,0 e 2,0x10⁻⁶ mol.L⁻¹ respectivamente, associadas à tetraciclina em biofilme de cepa MRSA. As barras de medida possuem 5 µm. **B**: internalização da NanoBSA aniônica nas concentrações de 3,0 e 2,0x10⁻⁶ mol.L⁻¹ respectivamente, associadas à tetraciclina em biofilme de cepa MRSA. As barras de medida possuem 5 µm.



Fonte: Elaborado pela autora

Ao analisar as imagens, observou-se que a cepa de *S. aureus* resistente à meticilina internalizou tanto a NanoBSA catiônica quanto a aniônica nas concentrações de 3,0 e 2,0 x 10⁻⁶ mol.L⁻¹, quando associadas à tetraciclina.

6.5 AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA PRÉ E PÓS TERAPIA FOTODINÂMICA

Os halos de inibição por antibióticos indicam o perfil de resistência do microrganismo frente aos agentes testados, sendo os maiores halos indicadores de sensibilidade ao antibiótico, uma vez que não apresentam crescimento onde ocorreu a difusão do composto.

Portanto, neste teste foram testadas três concentrações para NanoBSA catiônica e aniônica, 3,0, 2,0 e $1,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹, na terapia fotodinâmica, avaliando o efeito do tratamento em conjunto aos antibióticos.

Dentre os antibióticos testados, os que demonstraram melhor resultado de crescimento comparativo, como demonstrado na Tabela 2, foram: cloranfenicol (CLO 30), nitrofurantoína (NIT 300), tetraciclina (TET 30) e vancomicina (VAN 30).

Tabela 2 – Medida dos halos inibitórios dos antibióticos CLO 30, NIT 300, TET 30, e VAN 30, após tratamento com terapia fotodinâmica usando NanoBSA catiônica e aniônica nas concentrações de 3,0, 2,0 e $1,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹.

Grupos/ATB	CLO 30 (cloranfenicol) (mm)	NIT 300 (nitrofurantoína) (mm)	TET 30 (tetraciclina) (mm)	VAN 30 (vancomicina) (mm)
Controle	17.35	15.96	19.47	16.40
TFD 3,0 cat.	21.00	17.64	28.66	19.98
TFD 3,0 ani.	17.44	16.87	27.57	18.23
TFD 2,0 cat.	21.67	16.94	31.21	21.17
TFD 2,0 ani.	19.40	15.05	25.68	19.12
TFD 1,0 cat.	18.82	15.79	28.83	19.70
TFD 1,0 ani.	18.30	14.47	26.68	19.81

Fonte: Elaborado pela autora

Todos os antibióticos demonstraram o efeito da TFD na medida do halo de inibição quando comparados com o controle, contudo, a NIT 300 apresentou o menor efeito entre estes quatro antibióticos, com a diferença de 1,68 mm entre o grupo na concentração de $3,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ da NanoBSA catiônica e o controle, não sendo significativo.

A VAN 30 por sua vez, apresentou os maiores aumentos nos grupos 3.0 e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ da NanoBSA catiônica, com 4,78 e 3,59 mm respectivamente. O antibiótico CLO 30 também apresentou maior aumento nestas concentrações.

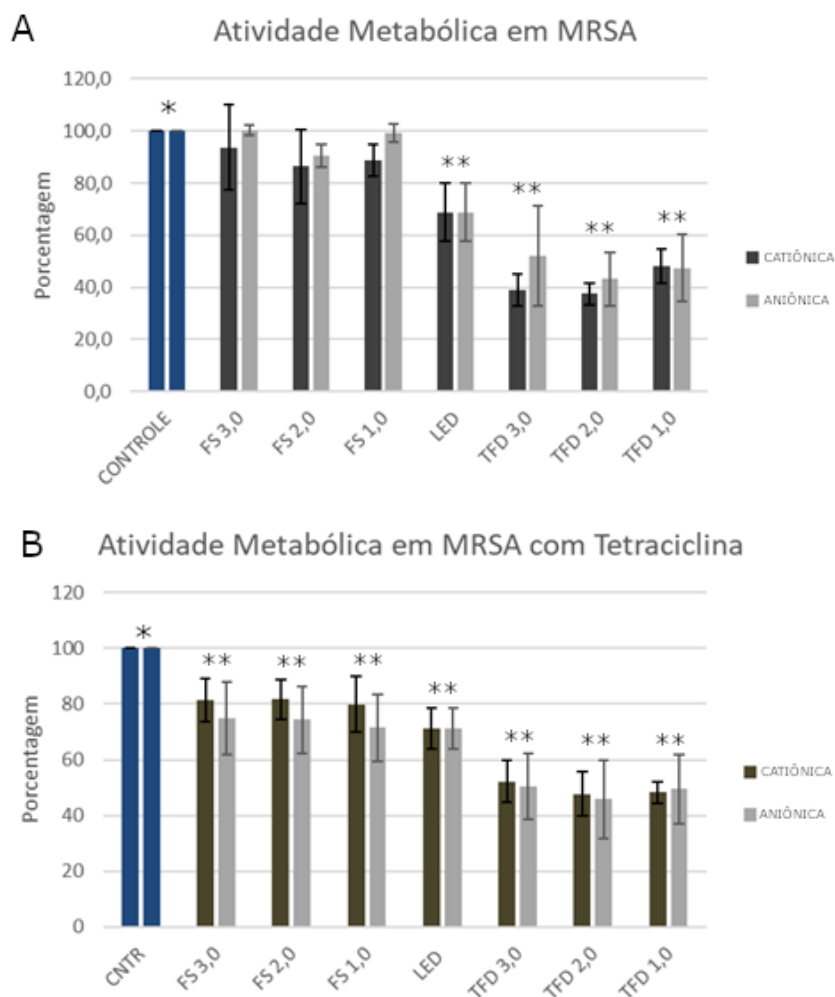
Todavia, o antibiótico testado que apresentou aumento significativo de halos inibitórios foi a tetraciclina, antibiótico de escolha para o estudo, demonstrando aumento de 11,75 mm do halo no grupo $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ da NanoBSA catiônica.

6.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE METABÓLICA POR RESAZURIN

A avaliação da atividade metabólica foi realizada pela quantificação da absorbância por meio da espectroscopia de fluorescência conforme a Figura 7.

A Figura 7-A ilustra o metabolismo bacteriano após o tratamento com terapia fotodinâmica utilizando NanoBSA catiônica e aniônica, sem a associação ao antibiótico. Conforme os dados apresentados nesta figura, observa-se pequena redução da atividade metabólica no grupo FS das três concentrações testadas com a NanoBSA catiônica, com destaque para a concentração de $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹. Enquanto os grupos FS da NanoBSA aniônica, com exceção da concentração de $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹, apresentaram percentual similar ao grupo controle. Corroborados pela análise estatística, em que os grupos FS não apresentaram diferença significativa, estes resultados indicam que o FS não causou efeito citotóxico à célula.

Figura 7 – **A:** Atividade metabólica evidenciada pelo Resazurin em biofilme de cepa MRSA tratada com TFD usando a NanoBSA catiônica e aniônica. **B:** Atividade metabólica evidenciada pelo Resazurin em biofilme de cepa MRSA tratada com TFD usando NanoBSA catiônica e aniônica associadas à tetraciclina.



Fonte: Elaborado pela autora

Em contrapartida, as concentrações testadas para ambas as formulações de nanocurcumina no grupo TFD, assim como o grupo LED, apresentaram redução percentual significativa, de aproximadamente 50%, apontados também pela análise estatística quando comparados ao grupo controle, indicando que o uso deste FS na TFD é capaz de causar a diminuição da atividade metabólica bacteriana.

Ao analisar a associação desta terapia com o uso da tetraciclina, ilustrado na Figura 7-B, nota-se redução da atividade metabólica nos grupos tratados com FS na ausência de luz em todas as concentrações testadas, contudo, os grupos TFD demonstraram maior redução de atividade metabólica. O padrão do resultado

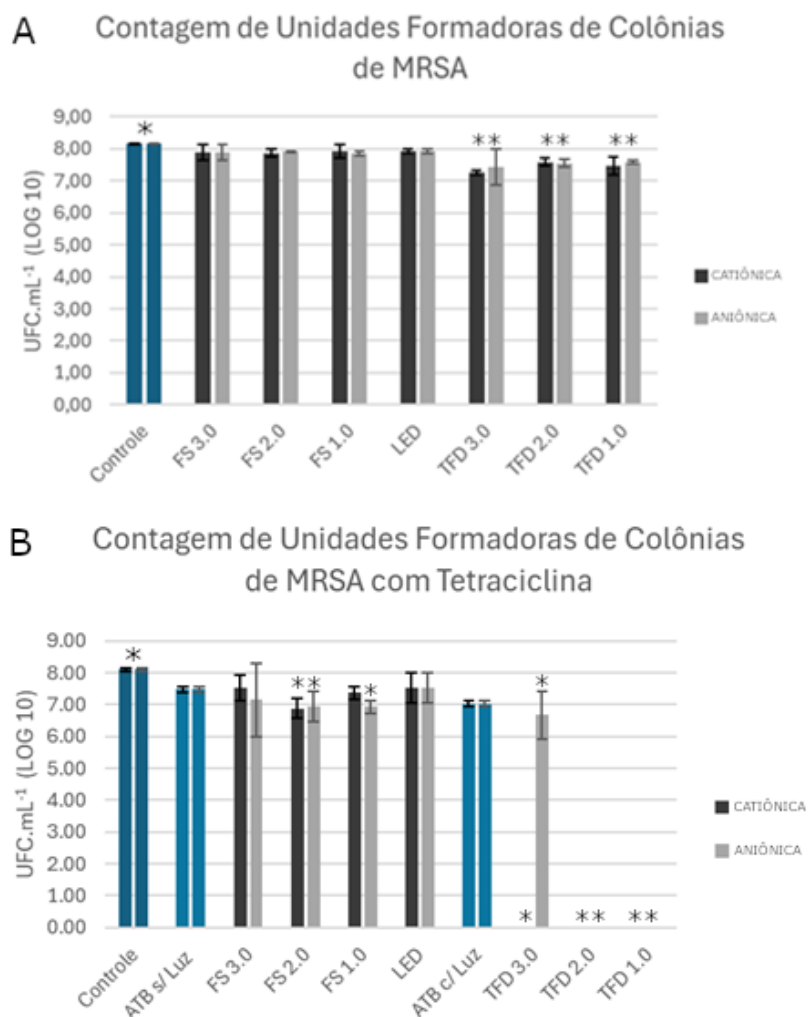
analisado foi similar entre as duas NanoBSA, apresentando maior redução da atividade metabólica na concentração de $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹.

De acordo com a análise estatística, quando comparados os grupos FS e TFD ao grupo controle, há diferença significativa entre eles, indicando o potencial redutor da atividade metabólica por uso da NanoBSA associada à tetraciclina, sobretudo na TFD.

6.7 ANÁLISE DA CONTAGEM DE UNIDADES FORMADORAS DE COLÔNIAS

A contagem das unidades formadoras de colônias permite avaliar o efeito bactericida do tratamento. Na Figura 8 observa-se o efeito nas células bacterianas após a TFD usando NanoBSA catiônica e aniônica como FS (6-A), e associada à tetraciclina (Figura 6-B) por meio da contagem de UFC.mL⁻¹ em Log10.

Figura 8 – **A**: Média dos valores de UFC.mL⁻¹ expressa em Log10 dos grupos Controle, Led e TFD da cepa de MRSA tratada com NanoBSA catiônica e aniônica nas concentrações de 3,0, 2,0 e 1,0x10⁻⁶ mol.L⁻¹. **B**: Média dos valores de UFC.mL⁻¹ expressa em Log10 dos grupos Controle, Led e TFD da cepa de MRSA tratada com NanoBSA catiônica e aniônica, 3,0, 2,0 e 1,0x10⁻⁶ mol.L⁻¹, associadas à tetraciclina na concentração de 30 µg.mL⁻¹.



Fonte: Elaborado pela autora

A Figura 8-A representa o crescimento em Log10 do teste realizado com a TFD na ausência do antibiótico. A contagem de Log foi semelhante entre todos os grupos do FS e TFD, contudo, ao analisar estatisticamente os resultados, o grupo TFD apresentou diferença significativa quando comparado ao grupo controle.

Quando analisados os dados referentes ao teste da TFD associada à tetraciclina, representado pela Figura 8-B, é possível observar que os grupos FS apresentaram pequena redução em Log quando comparadas ao controle e aos grupos equivalentes na ausência do antibiótico. Entretanto, somente os grupos 3,0x10⁻⁶

mol.L⁻¹ de ambas as NanoBSA não apresentaram diferença significativa comparados ao grupo controle, indicando que não houve efeito inibidor no crescimento microbiano no escuro.

Nos grupos tratados apenas com antibiótico, na ausência e presença de luz, foi observado que este não causou efeito inibidor à célula, uma vez que ambos os resultados mostram contagem em Log semelhantes ao grupo controle.

Assim como visto no grupo ATB, o LED também não apresentou efeito citotóxico às bactérias, pois quando comparado ao controle, não apresentou discrepante contagem de colônias em Log, assim como não demonstrou relevância estatística.

Os grupos da TFD associados ao ATB, por sua vez, demonstraram inibição completa do crescimento bacteriano em Log para todas as concentrações da NanoBSA catiônica.

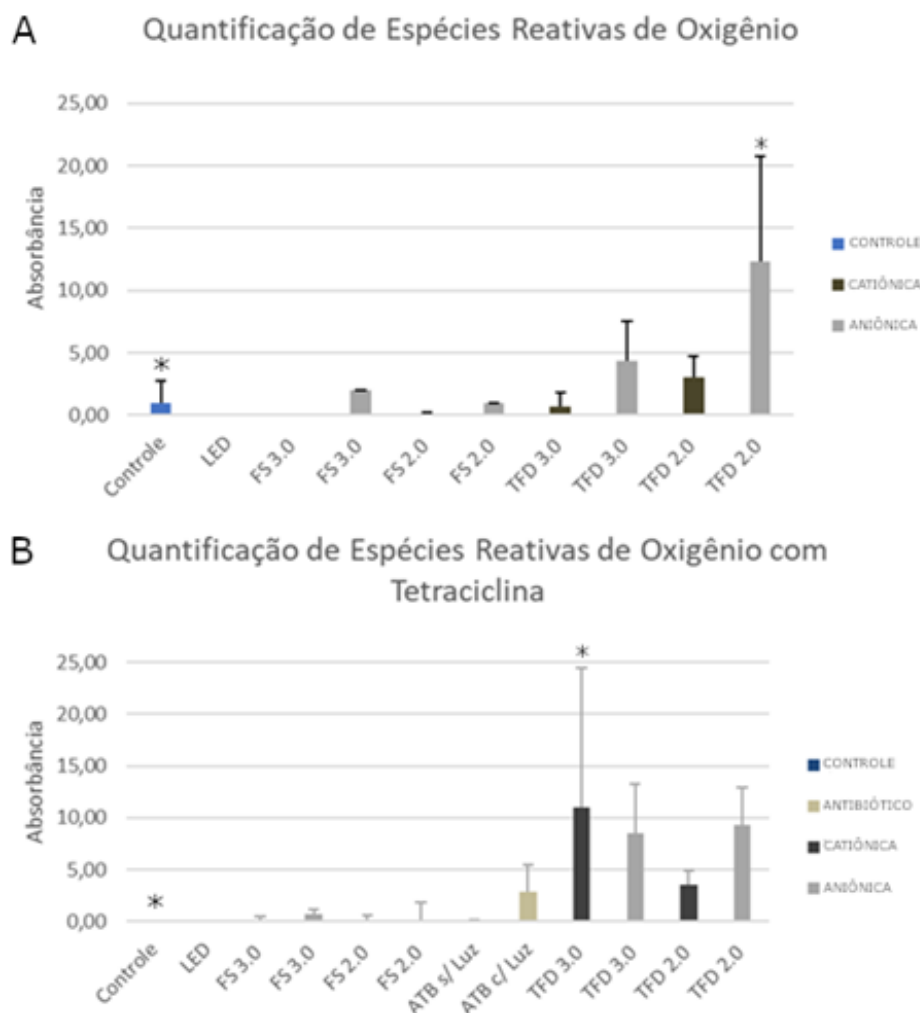
Avaliando as concentrações testadas com a NanoBSA aniônica, nos grupos 2,0 e 1,0x10⁻⁶ mol.L⁻¹ foi notada a inibição do crescimento bacteriano, porém o mesmo não foi visto na maior concentração testada, de 3,0x10⁻⁶ mol.L⁻¹.

Após realização da análise estatística, foi constatada diferença significativa para todas as concentrações da NanoBSA catiônica e aniônica comparadas ao grupo controle.

6.8 AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

As espécies reativas de oxigênio são produzidas a partir do processo de TFD, gerando danos celulares, portanto, a sua quantificação é importante para melhor entendimento das vias de morte bacteriana, e análise de melhor rendimento entre as concentrações.

Figura 9 - **A:** Quantificação da produção de espécies reativas de oxigênio em biofilme de cepa MRSA tratada com NanoBSA catiônica e aniônica em terapia fotodinâmica nas concentrações de $3,0$ e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹. **B:** Quantificação da produção de espécies reativas de oxigênio em biofilme de cepa MRSA tratada com NanoBSA catiônica e aniônica em terapia fotodinâmica, associada à tetraciclina, nas concentrações de $3,0$ e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹.



Fonte: Elaborado pela autora

A Figura 9-A, que ilustra a quantificação de ERO tratada somente com TFD, apresenta baixos valores de ERO produzidos por grupos que não foram irradiados, sendo a NanoBSA aniônica, nas três concentrações, a que apresenta mínima quantificação entre os grupos de FS, destacando a concentração de $3,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹. Todavia, o grupo irradiado apresentou moderado crescimento quantitativo de ERO na concentração de $3,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ para a NanoBSA aniônica e $2,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ para NanoBSA catiônica, com destaque de produção para a NanoBSA aniônica de $2,0 \times 10^{-6}$

6 mol.L^{-1} , sendo a única que apresentou diferença estatística significativa quando comparada ao grupo controle.

Associando a TFD com a tetraciclina, representado na Figura 9-B, é notada ausência na produção de ERO sem irradiação, tanto nos grupos controle, quanto FS e antibiótico puro. Entre os grupos irradiados, o único que não apresentou produção de ERO foi o grupo LED. Para ambos os resultados citados, sugere-se que apenas estes fatores isolados não são capazes de gerar dano à célula.

Os grupos TFD por sua vez, apresentaram maior produção de ERO quando comparados ao grupo controle e ao seu equivalente no teste sem antibiótico (Figura 9-A). O grupo do antibiótico irradiado apresentou quantificação similar ao grupo da NanoBSA catiônica na concentração de $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$, sendo inferiores aos demais grupos testados. Os grupos $3,0$ e $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ da NanoBSA aniônica tiveram a quantificação aumentada de ERO, contudo insignificante estatisticamente. A maior produção de ERO foi observada no grupo $3,0 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ da NanoBSA catiônica, apresentando, por meio da análise estatística, diferença significativa quando comparada ao controle.

Estas análises indicam que os FS utilizados, associados à tetraciclina ou não, quando irradiados, produzem as espécies reativas de oxigênio, responsáveis pelos danos celulares.

7 DISCUSSÃO

Visto a necessidade de conter a resistência bacteriana, o presente estudo abordou técnicas promissoras no tratamento de infecções, como o uso da TFD e a TFD em associação com antibioticoterapia.

A curcumina é um promissor FS pois pode estimular a produção de ERO (Marcolino *et al.*, 2024), porém não é solúvel em água, limitando a sua biodisponibilidade e dificultando o uso na prática clínica. Uma das alternativas para melhorar estas características é a utilização de nanopartículas (Khalek; Abdelhameed; Gaber, 2024), que ainda apresenta vantagem quanto ao seu tamanho em nanoescala, favorecendo a melhor penetração nos biofilmes bacterianos (Yarlagadda *et al.*, 2023).

A NanoBSA, catiônica e aniônica, utilizada no presente estudo foi formulada conforme descrito por Marcolino e colaboradores em 2024. Um estudo foi realizado pelos autores, avaliando a resposta da TFD com NanoBSA em protozoários de *Leishmania*, notando-se internalização dos compostos pelos macrófagos, assim como redução da viabilidade celular dos protozoários. Mediante estes resultados, o nanoencapsulamento da curcumina se mostrou favorável a novas aplicações, como ação antimicrobiana após TFD.

Embora a conformação do biofilme bacteriano favoreça o efluxo de agentes bactericidas, e dificulte a penetração dos mesmos mediante a matriz extracelular, foi possível evidenciar a internalização de NanoBSA catiônica e aniônica, na ausência e presença de antibiótico na cepa de MRSA. Contudo, a intensidade luminosa de fluorescência foi mais evidente visualmente quando associado o FS à tetraciclina, fator explicado pelo sinergismo que ocorre entre a curcumina e a tetraciclina, pois a curcumina é caracterizada como fitoquímico, atuante em diversos componentes celulares, facilitando a ação dos antibióticos, que por sua vez, fragilizam as células, permitindo melhor penetração do composto (Gonçalves *et al.*, 2024).

É evidente maior redução da atividade metabólica no grupo FS associado ao ATB quando comparado ao grupo FS sem ATB, pois como visto no teste de CIM, a tetraciclina reduz a atividade metabólica devido ao seu mecanismo de ação que inibe a produção de proteínas (Vicente; Pérez-Trallero, 2010). No entanto, nos grupos TFD associados à tetraciclina foi observado redução maior na atividade metabólica do que os grupos FS e LED.

A NanoBSA catiônica apresentou maior redução da atividade metabólica no teste não associado ao antibiótico, e valores iguais à NanoBSA aniônica no teste associado ao antibiótico, para os grupos TFD. Assim como relatado por Willis e colaboradores em 2022, em que afirmam a ligação mais forte dos corantes catiônicos com estruturas aniônicas celulares, como por exemplo os polímeros de membrana, que, quando irradiados ativam este composto afetando proteínas transmembranas de forma a alterar a passagem de agentes antimicrobianos.

Todavia, as análises obtidas com os dados do teste de atividade metabólica não corroboram os resultados obtidos na avaliação de unidades formadoras de colônias, pois neste teste os grupos controle, LED e FS utilizando o composto puro, não demonstraram diferença na contagem de UFC.mL⁻¹. Nos grupos FS+ATB, a inibição microbiana foi estatisticamente relevante, mas a contagem de colônias foi próxima ao grupo controle, já nos grupos TFD+ATB, a redução em Log na contagem foi significativa pois ocorreu a completa inibição do crescimento microbiano, exceto no grupo 3.0x10⁻⁶ mol.L⁻¹ para NanoBSA aniônica.

Ronqui e colaboradores, 2016, obtiveram resultados semelhantes ao visto no resultado da contagem de unidades formadoras de colônias, pois observaram que o biofilme de *S. aureus* ATCC, quando tratado apenas com TFD com azul de metileno, obteve redução de 2,5 Log, porém quando associado à ciprofloxacina, a inibição aumentou 1 Log. Assim como Magacho e colaboradores em 2020, que notaram maior efeito inibidor do crescimento de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter aerogenes*, quando associado o azul de metileno a 100 µg.mL⁻¹ com 32 µg.mL⁻¹ de ceftriaxona na TFD. Quando comparados com o grupo FS, obtiveram reduções de 3,39, 3,52 e 2,85 Log respectivamente.

As diferenças notadas entre os testes de atividade metabólica e contagem de UFC podem ser esclarecidas baseadas nas diferentes respostas obtidas pelos testes. De acordo com He e colaboradores em 2018, há chances de ligação entre ERO produzidas após a irradiação com grupos oxidáveis presentes nas moléculas biológicas dos meios de cultura de crescimento, atuando, portanto, como bloqueadores do efeito danoso. Este fenômeno pode elucidar a presença de atividade metabólica após irradiação nos grupos TFD do teste que associa a TFD à tetraciclina.

Como visto no teste do perfil de resistência aos antibióticos pré e pós TFD, a NanoBSA catiônica usada na TFD apresentou os melhores resultados de crescimento

do halo inibitório em todos os antibióticos testados, sugerindo que seu uso propicia o aumento da susceptibilidade na cepa MRSA a estes antibióticos, sobretudo a tetraciclina, que demonstrou maior diferença no crescimento do halo de inibição bacteriana, confirmando a hipótese levantada sobre a associação da TFD à antibioticoterapia. Este resultado é semelhante ao encontrado por Willis e colaboradores em 2022, que utilizaram a TFD com azul de metileno como FS associado ao uso de tetraciclina para avaliação do padrão de resistência da cepa MRSA, sendo notada melhora na susceptibilidade aos antibióticos partindo de uma resposta intermediária para sensível.

Com estes resultados, há indícios de redução na concentração de antibióticos usados na terapia, fator importante uma vez que as altas concentrações de antibióticos propiciam a toxicidade e efeitos colaterais no paciente, além de favorecer o desenvolvimento da resistência bacteriana (Gonçalves *et al.*, 2024). Corroborando com os relatos, Barra e colaboradores em 2015 observaram que o uso do ácido 5-aminolevulínico associado à gentamicina a $2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para uso na TFD reduziu a viabilidade de células de *S. aureus* em biofilme, ainda que a concentração inibitória mínima testada da gentamicina em biofilme de *S. aureus* fosse $> 128 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Estes testes evidenciam a promissora alternativa de tratamento por combinação entre as duas terapias.

Sendo notada a inativação bacteriana, a quantificação de ERO foi abordada no intuito de elucidar os efeitos obtidos. Nos dois testes realizados, com e sem associação do ATB, não foi notada produção de ERO na ausência de irradiação, exceto no grupo $3,0 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ para NanoBSA aniônica não associada. A produção de ERO foi notada em todos os grupos TFD de ambos os testes, com destaque na concentração de $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ para NanoBSA aniônica não associada à tetraciclina, corroborando com o resultado de melhor redução de atividade metabólica, e concentração de $3,0 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ para NanoBSA catiônica associada à tetraciclina. Nestas concentrações, o desvio padrão foi alto, podendo ser explicado pela diferença na quantidade de células presentes em cada experimento devido a manipulação, e até mesmo pela curta meia-vida de ERO, podendo haver variação quantitativa decorrente do tempo de realização da análise da absorbância (Correia *et al.*, 2021).

A tetraciclina não irradiada não foi capaz de gerar ERO, mas quando irradiada apresenta pequena produção de ERO, portanto atua na célula não somente no ribossomo, como também auxilia no aumento da produção final de ERO. De acordo com Xuan e colaboradores em 2018, as tetraciclinas compõem o grupo de antibióticos fotossensíveis, explicando uma pequena produção de ERO, assim como demonstrou moderada absorção no comprimento de onda de 250 nm quando realizada a análise do espectro de absorção da tetraciclina, contudo, não absorve luz no comprimento de onda utilizado neste estudo. No entanto, quando observamos os resultados de UFC.mL⁻¹ do grupo irradiado apenas com a tetraciclina, não foi observado efeito fotodinâmico suficiente para reduzir o crescimento microbiano.

Nos mesmos parâmetros de irradiação usados no presente estudo, em biofilme de MRSA, Ribeiro e colaboradores, 2022, avaliaram o efeito da curcumina livre na concentração de 80 µg.mL⁻¹, notando redução significativa da atividade metabólica, conforme observado no presente estudo usando NanoBSA, entretanto, houve aumento na produção de ERO de 109,33 em fluorescência para a curcumina livre, enquanto para NanoBSA o maior aumento foi de aproximadamente 12, para o grupo 2,0x10⁻⁶ mol.L⁻¹ da NanoBSA aniônica.

Em estudo realizado por Gutierrez e colaboradores no ano de 2017, foi analisada a inibição bacteriana a partir de testes em culturas planctônicas e biofilmes de cepa MRSA, utilizando curcumina livre, nanopartículas de curcumina catiônica e aniônica na TFD. A incubação do FS ocorreu durante 60 minutos e a irradiação foi realizada com 43,2 J/cm². Foi observada inibição em cultura planctônica para todos os FS, destacando a ação da curcumina nanoencapsulada, fator explicado pela melhora na liberação do fármaco. Sob outra perspectiva, os resultados da TFD em biofilme não demonstraram efeito significativo para as formulações da curcumina, mostrando o potencial de proteção desta forma de vida sésil às células.

Estes resultados apontam para uma estratégia terapêutica propícia à futuras aplicações clínicas, pois combinam o uso de antibióticos, tratamento convencional atualmente empregado, à aplicação da TFD. Portanto, se faz necessário novos estudos com esta metodologia.

8 CONCLUSÃO

A partir das análises realizadas, foi possível concluir que a curcumina nanoencapsulada apresentou melhor internalização na célula, mesmo quando associada à tetraciclina, provando ser promissora para uso como fotossensibilizador.

A terapia fotodinâmica por meio da NanoBSA como FS foi capaz de reduzir a atividade metabólica da cepa de MRSA, agindo como um bacteriostático, mas não inibiu o crescimento bacteriano, mesmo com a produção de ERO. Em contrapartida, quando associada a terapia fotodinâmica à tetraciclina, nos mesmos parâmetros de irradiação e concentração do FS, foi visto não somente a diminuição da atividade metabólica, como a inibição do crescimento bacteriano, sendo notada a produção de ERO nos grupos TFD.

REFERÊNCIAS

- ACKROYD, R.; KELTY, C.; BROWN, N.; REED, M. The History of Photodetection and Photodynamic Therapy. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 74, n. 5, p. 656–669, 1 maio 2007. DOI [10.1562/0031-8655\(2001\)0740656THOPAP2.0.CO2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2001)0740656THOPAP2.0.CO2). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1562/0031-8655%282001%290740656THOPAP2.0.CO2>. Acesso em: 24 jun. 2025.
- AGGARWAL, B. B.; HARIKUMAR, K. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 40–59, jan. 2009. DOI [10.1016/j.biocel.2008.06.010](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.06.010). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272508002550>. Acesso em: 24 jun. 2025.
- AGOSTINIS, P.; BERG, K.; CENGEL, K. A.; FOSTER, T. H.; GIROTTI, A. W.; GOLLNICK, S. O.; HAHN, S. M.; HAMBLIN, M. R.; JUZENIENE, A.; KESSEL, D.; KORBELIK, M.; MOAN, J.; MROZ, P.; NOWIS, D.; PIETTE, J.; WILSON, B. C.; GOLAB, J. Photodynamic therapy of cancer: An update. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 250–281, jul. 2011. DOI [10.3322/caac.20114](https://doi.org/10.3322/caac.20114). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20114>. Acesso em: 28 jul. 2025.
- AGUIAR, M. A.; NOVELLI, P. H. G. S. Desenvolvimento de uma formulação cosmética antioxidante e fotoprotetora à base de curcumina. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia - ISSN: 1984-5693**, [s. l.], v. 12, 30 abr. 2020. DOI [10.22407/1984-5693.2020.v12.p.24-39](https://doi.org/10.22407/1984-5693.2020.v12.p.24-39). Disponível em: <https://revistascientificas.ifrj.edu.br/index.php/revistapct/article/view/1517>. Acesso em: 24 jun. 2025.
- AGWUH, K. N.; MACGOWAN, A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 256–265, 30 maio 2006. DOI [10.1093/jac/dkl224](https://doi.org/10.1093/jac/dkl224). Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl224>. Acesso em: 24 jun. 2025.
- AHMAD-MANSOUR, N.; LOUBET, P.; POUGET, C.; DUNYACH-REMY, C.; SOTTO, A.; LAVIGNE, J.-P.; MOLLE, V. Staphylococcus aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. **Toxins**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 677, 23 set. 2021. DOI [10.3390/toxins13100677](https://doi.org/10.3390/toxins13100677). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/13/10/677>. Acesso em: 23 jun. 2025.
- AMARAL, R. R.; AMORIM, J. C. F.; NUNES, E.; SOARES, J. A.; SILVEIRA, F. F. Terapia fotodinâmica na endodontia: revisão de literatura. **RFO UPF**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 207–211, ago. 2010. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1413-40122010000200020&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 28 jul. 2025.

ANAND, P.; KUNNUMAKKARA, A. B.; NEWMAN, R. A.; AGGARWAL, B. B. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 807–818, 1 dez. 2007. DOI [10.1021/mp700113r](https://doi.org/10.1021/mp700113r). Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp700113r>. Acesso em: 24 jun. 2025.

ARCHER, N. K.; MAZAITIS, M. J.; COSTERTON, J. W.; LEID, J. G.; POWERS, M. E.; SHIRTLIFF, M. E. *Staphylococcus aureus* biofilms: Properties, regulation, and roles in human disease. **Virulence**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. 445–459, set. 2011. DOI [10.4161/viru.2.5.17724](https://doi.org/10.4161/viru.2.5.17724). Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.2.5.17724>. Acesso em: 23 jun. 2025.

ASGEIRSSON, H.; THALME, A.; WEILAND, O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis – epidemiology and outcome: a review. **Infectious Diseases**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 175–192, 4 mar. 2018. DOI [10.1080/23744235.2017.1392039](https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1392039). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2017.1392039>. Acesso em: 23 jun. 2025.

ASNAASHARI, M.; GODINY, M.; AZARI-MARHABI, S.; TABATABAEI, F. S.; BARATI, M. Comparison of the Antibacterial Effect of 810 nm Diode Laser and Photodynamic Therapy in Reducing the Microbial Flora of Root Canal in Endodontic Retreatment in Patients With Periradicular Lesions. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 99–104, 27 mar. 2016. DOI [10.15171/jlms.2016.17](https://doi.org/10.15171/jlms.2016.17). Disponível em: <http://journals.sbmu.ac.ir/jlms/article/view/9689>. Acesso em: 28 jul. 2025.

ASLAM, B.; KHURSHID, M.; ARSHAD, M. I.; MUZAMMIL, S.; RASOOL, M.; YASMEEN, N.; SHAH, T.; CHAUDHRY, T. H.; RASOOL, M. H.; SHAHID, A.; XUESHAN, X.; BALOCH, Z. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 771510, 25 nov. 2021. DOI [10.3389/fcimb.2021.771510](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.771510). Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.771510/full>. Acesso em: 29 jul. 2025.

AZIZ, M. T. A.; EL-ASMAR, M. F.; EL-IBRASHY, I. N.; REZQ, A. M.; AL-MALKI, A. L.; WASSEF, M. A.; FOUAD, H. H.; AHMED, H. H.; TAHA, F. M.; HASSOUNA, A. A.; MORSI, H. M. Effect of novel water soluble curcumin derivative on experimental type-1 diabetes mellitus (short term study). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 30, dez. 2012. DOI [10.1186/1758-5996-4-30](https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-30). Disponível em: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-4-30>. Acesso em: 24 jun. 2025.

BABINSKI, T. P.; GROSSKO, D.; PAULA, D. D.; TOMINAGA, T. T. / Use of curcumin in antimicrobial photodynamic therapy: a review. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 7259–7271, 22 abr. 2022. DOI [10.34119/bjhrv5n2-286](https://doi.org/10.34119/bjhrv5n2-286). Disponível em: <https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/46879>. Acesso em: 18 jun. 2025.

BALATA, M. L.; RIBEIRO, É. D. P.; BITTENCOURT, S.; TUNES, U. D. R. Terapia fotodinâmica como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico. **Periodontia**, v. 20, n. 2, p. 22-32, 2010.

BALDONI, D.; HASCHKE, M.; RAJACIC, Z.; ZIMMERLI, W.; TRAMPUZ, A. Linezolid Alone or Combined with Rifampin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Experimental Foreign-Body Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 1142–1148, mar. 2009. DOI [10.1128/AAC.00775-08](https://doi.org/10.1128/AAC.00775-08). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00775-08>. Acesso em: 24 jun. 2025.

BARRA, F.; ROSCETTO, E.; SORIANO, A.; VOLLARO, A.; POSTIGLIONE, I.; PIERANTONI, G.; PALUMBO, G.; CATANIA, M. Photodynamic and Antibiotic Therapy in Combination to Fight Biofilms and Resistant Surface Bacterial Infections. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. 20417–20430, 28 ago. 2015. DOI [10.3390/ijms160920417](https://doi.org/10.3390/ijms160920417). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/9/20417>. Acesso em: 29 jul. 2025.

BASTOS, M. M.; BOECHAT, N.; GOMES, A. T. P. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. The Use of Porphyrins in Photodynamic Therapy of Cutaneous Leishmaniasis. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 4, n. 3, 2012. DOI [10.5935/1984-6835.20120021](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120021). Disponível em: https://rvq.sbg.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=506&nomeArquivo=v4n3a06.pdf. Acesso em: 24 jun. 2025.

BERG, K.; MOAN, J. Lysosomes as photochemical targets. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 814–822, 15 dez. 1994. DOI [10.1002/ijc.2910590618](https://doi.org/10.1002/ijc.2910590618). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910590618>. Acesso em: 28 jul. 2025.

BORGES, J.; SATURNINO, K.; CRUZ, V.; ARAÚJO, E. Ação antioxidante da curcumina (curcuma longa L.) na injúria de isquemia e reperfusão tecidual. **Enciclopédia Biosfera**, [s. l.], v. 16, n. 29, p. 48–62, 30 jun. 2019. DOI [10.18677/EnciBio_2019A4](https://doi.org/10.18677/EnciBio_2019A4). Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2019a/agrar/acao%20antioxidante.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2025.

BOURASSA, P.; KANAKIS, C. D.; TARANTILIS, P.; POLLISSIOU, M. G.; TAJMIR-RIABI, H. A. Resveratrol, Genistein, and Curcumin Bind Bovine Serum Albumin. **The Journal of Physical Chemistry B**, [s. l.], v. 114, n. 9, p. 3348–3354, 11 mar. 2010. DOI [10.1021/jp9115996](https://doi.org/10.1021/jp9115996). Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp9115996>. Acesso em: 24 jun. 2025.

BHATTACHARYA, M.; HORSWILL, A. R. The role of human extracellular matrix proteins in defining *Staphylococcus aureus* biofilm infections. **FEMS Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. fuae002, 12 jan. 2024. DOI [10.1093/femsre/fuae002](https://doi.org/10.1093/femsre/fuae002). Disponível em: <https://academic.oup.com/femsre/article/doi/10.1093/femsre/fuae002/7604596>. Acesso em: 24 jun. 2025.

BRINGEL, A.C.; FREITAS, S.A.; PEREIRA, A.F. Terapia fotodinâmica como coadjuvante ao tratamento periodontal não-cirúrgico. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 14, n. 3, p. 179-183, 2013. Disponível em: <https://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/2796>. Acesso em: 25 jun 2025.

BUYTAERT, E.; DEWAELE, M.; AGOSTINIS, P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, [s. l.], v. 1776, n. 1, p. 86–107, set. 2007. DOI [10.1016/j.bbcan.2007.07.001](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2007.07.001). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304419X07000212>. Acesso em: 28 jul. 2025.

CARVALHO, D. D. M.; TAKEUCHI, K. P.; GERALDINE, R. M.; MOURA, C. J. D.; SILVEIRA, M. F. A. Filme ativo de acetato de celulose incorporado com nanosuspensão de curcumina. **Polímeros**, [s. l.], v. 27, n. spe, p. 70–76, 16 jan. 2017. DOI [10.1590/0104-1428.2232](https://doi.org/10.1590/0104-1428.2232). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282017000700070&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 24 jun. 2025.

CERVANTES-GARCÍA, E.; GARCÍA-GONZÁLEZ, R.; SALAZAR-SCHETTINO, P. M. Características generales del *Staphylococcus aureus*. **Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 28–40, 2014.

CHEN, Y.; LU, Y.; LEE, R. J.; XIANG, G. Nano Encapsulated Curcumin: And Its Potential for Biomedical Applications. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], v. Volume 15, p. 3099–3120, maio 2020. DOI [10.2147/IJN.S210320](https://doi.org/10.2147/IJN.S210320). Disponível em: <https://www.dovepress.com/nano-encapsulated-curcumin-and-its-potential-for-biomedical-applicatio-peer-reviewed-article-IJN>. Acesso em: 24 jun. 2025.

CHENG, A. G.; MCADOW, M.; KIM, H. K.; BAE, T.; MISSIAKAS, D. M.; SCHNEEWIND, O. Contribution of Coagulases towards *Staphylococcus aureus* Disease and Protective Immunity. **PLoS Pathogens**, [s. l.], v. 6, n. 8, p. e1001036, 5 ago. 2010. DOI [10.1371/journal.ppat.1001036](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001036). Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1001036>. Acesso em: 23 jun. 2025.

CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 547–569, 31 dez. 2021. DOI [10.1080/21505594.2021.1878688](https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2021.1878688>. Acesso em: 23 jun. 2025.

CORREIA, J. H.; RODRIGUES, J. A.; PIMENTA, S.; DONG, T.; YANG, Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 1332, 25 ago. 2021. DOI [10.3390/pharmaceutics13091332](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091332). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/9/1332>. Acesso em: 28 jul. 2025.

COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 45, 23 ago. 2017. DOI [10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57](https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57). Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555>. Acesso em: 18 jun. 2025.

COSTERTON, J. W.; MONTANARO, L.; ARCIOLA, C. R. Biofilm in Implant Infections: Its Production and Regulation. **The International Journal of Artificial Organs**, [s. l.], v. 28, n. 11, p. 1062–1068, nov. 2005. DOI [10.1177/039139880502801103](https://doi.org/10.1177/039139880502801103). Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039139880502801103>. Acesso em: 24 jun. 2025.

CROSSLEY, K. B.; JEFFERSON, K. K.; ARCHER, G. L.; FOWLER, V. G. (Orgs.). **Staphylococci in Human Disease**. 1. ed. [S. l.]: Wiley, 2009. DOI [10.1002/9781444308464](https://doi.org/10.1002/9781444308464). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781444308464>. Acesso em: 23 jun. 2025.

DADGOSTAR, P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. **Infection and Drug Resistance**, [s. l.], v. Volume 12, p. 3903–3910, dez. 2019. DOI [10.2147/IDR.S234610](https://doi.org/10.2147/IDR.S234610). Disponível em: <https://www.dovepress.com/antimicrobial-resistance-implications-and-costs-peer-reviewed-article-IDR>. Acesso em: 29 jul. 2025.

DELEO, F. R.; DIEP, B. A.; OTTO, M. Host Defense and Pathogenesis in Staphylococcus aureus Infections. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 17–34, mar. 2009. DOI [10.1016/j.idc.2008.10.003](https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.10.003). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552008000858>. Acesso em: 23 jun. 2025.

DU, L.; SHI, W.; HAO, X.; LUAN, L.; WANG, S.; LU, J.; ZHANG, Q. Synergistic Photodynamic/Antibiotic Therapy with Photosensitive MOF-Based Nanoparticles to Eradicate Bacterial Biofilms. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 1826, 26 jun. 2023. DOI [10.3390/pharmaceutics15071826](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071826). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/7/1826>. Acesso em: 24 jun. 2025.

DYSART, J. S.; PATTERSON, M. S. Characterization of Photofrin photobleaching for singlet oxygen dose estimation during photodynamic therapy of MLL cells *in vitro*. **Physics in Medicine and Biology**, [s. l.], v. 50, n. 11, p. 2597–2616, 7 jun. 2005. DOI [10.1088/0031-9155/50/11/011](https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/11/011). Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/50/11/011>. Acesso em: 28 jul. 2025.

EDELSON, R. L. Light-Activated Drugs. **Scientific American**, [s. l.], v. 259, n. 2, p. 68–75, ago. 1988. DOI [10.1038/scientificamerican0888-68](https://doi.org/10.1038/scientificamerican0888-68). Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/light-activated-drugs>. Acesso em: 24 jun. 2025.

EDUARDO, C. de P.; BELLO-SILVA, M. S.; RAMALHO, K. M.; LEE, E. M. R.; ARANHA, A. C. C. A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 226–235, set. 2015. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-52762015000200004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 25 jun. 2025.

EGOROV, A.M.; ULYASHOVA, M.M.; RUBTSOVA, M.Y. Bacterial enzymes and antibiotic resistance. *Acta Naturae* 10(4): 33-48. 2018.

ETHIRAJAN, M.; CHEN, Y.; JOSHI, P.; PANDEY, R. K. The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy. **Chemical Society Reviews**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 340–362, 2011. DOI [10.1039/B915149B](https://doi.org/10.1039/B915149B). Disponível em: <https://xlink.rsc.org/?DOI=B915149B>. Acesso em: 24 jun. 2025.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC. 2010.

FASSBIND, D. A.; REZENDE, R. Q.; DIAS, C. A. G.; MOTTA, F. Community-acquired and healthcare-associated *Staphylococcus aureus* infections in a pediatric hospital in southern Brazil over 8 years: how common is MRSA? **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 11, p. 1212239, 12 jun. 2023. DOI [10.3389/fped.2023.1212239](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1212239). Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1212239/full>. Acesso em: 23 jun. 2025.

GARCÍA FENOLL, R.; ESPINOSA PÉREZ, M.; MORMENEO BAYO, S.; FRUTOS MILLÁN, V.; MARTÍNEZ JIMÉNEZ, M. C.; MARTÍNEZ ÁLVAREZ, R. M.; PALACIÁN RUIZ, M. P.; VILLUENDAS USÓN, M. C.; RAMOS PAESA, C. Clinical characteristics and prognosis of *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Revista Española de Quimioterapia**, [s. l.], 7 out. 2022. DOI [10.37201/req/035.2022](https://doi.org/10.37201/req/035.2022). Disponível em: <https://seq.es/abstract/rev-esp-quimioter-2022-october-7-2/>. Acesso em: 23 jun. 2025.

FISHER, A. M. R.; MURPHREE, A. L.; GOMER, C. J. Clinical and preclinical photodynamic therapy. **Lasers in Surgery and Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 2–31, jan. 1995. DOI [10.1002/lsm.1900170103](https://doi.org/10.1002/lsm.1900170103). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.1900170103>. Acesso em: 29 jul. 2025.

FONSECA, G. C.; DA SILVA VITALINO, D. P.; FIDELIS DE MESQUITA GUIMARÃES, K. S.; PIROLA, W. E.; DEZEM, T. U. Terapia fotodinâmica aplicada à periodontia. **Revista da Faculdade de Odontologia de Lins**, [s. l.], v. 31, n. 1–2, p. 37–43, 8 mar. 2022. DOI [10.15600/2238-1236/fol.v31n1-2p37-43](https://doi.org/10.15600/2238-1236/fol.v31n1-2p37-43). Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-unimep/index.php/Fol/article/view/41704351>. Acesso em: 28 jul. 2025.

FOOTE, C. S. Mechanisms of Photosensitized Oxidation: There are several different types of photosensitized oxidation which may be important in biological systems. **Science**, [s. l.], v. 162, n. 3857, p. 963–970, 29 nov. 1968. DOI

[10.1126/science.162.3857.963](https://www.science.org/doi/10.1126/science.162.3857.963). Disponível em:
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.162.3857.963>. Acesso em: 29 jul. 2025.

FORBES, B.A.; SAHM, D.F.; WEISSFELD, A.S. **Diagnostic microbiology**. [S.l.]: Mosby Elsevier. 2007.

FOSTER, T. J. The Staphylococcus aureus “superbug”. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 114, n. 12, p. 1693–1696, 15 dez. 2004. DOI [10.1172/JCI200423825](https://doi.org/10.1172/JCI200423825). Disponível em: <http://www.jci.org/articles/view/23825>. Acesso em: 23 jun. 2025.

FOSTER, T. J.; GEOGHEGAN, J. A.; GANESH, V. K.; HÖÖK, M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of Staphylococcus aureus. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 49–62, jan. 2014. DOI [10.1038/nrmicro3161](https://doi.org/10.1038/nrmicro3161). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3161>. Acesso em: 23 jun. 2025.

FOSTER, T. J. The remarkably multifunctional fibronectin binding proteins of Staphylococcus aureus. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [s. l.], v. 35, n. 12, p. 1923–1931, dez. 2016. DOI [10.1007/s10096-016-2763-0](https://doi.org/10.1007/s10096-016-2763-0). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-016-2763-0>. Acesso em: 23 jun. 2025.

FROTA, M. F. **Terapia fotodinâmica em dentes contaminados com Enterococcus faecalis utilizando a curcumina como fotossensibilizador**. 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia, São José dos Campos, 2013.

GARCEZ, A. S.; NUÑEZ, S. C.; HAMBLIM, M. R.; SUZUKI, H.; RIBEIRO, M. S. Photodynamic Therapy Associated with Conventional Endodontic Treatment in Patients with Antibiotic-resistant Microflora: A Preliminary Report. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 36, n. 9, p. 1463–1466, set. 2010. DOI [10.1016/j.joen.2010.06.001](https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.06.001). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099239910005042>. Acesso em: 25 jun. 2025.

GONÇALVES, A. S. C.; LEITÃO, M. M.; FERNANDES, J. R.; SAAVEDRA, M. J.; PEREIRA, C.; SIMÕES, M.; BORGES, A. Photodynamic activation of phytochemical-antibiotic combinations for combatting Staphylococcus aureus from acute wound infections. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 258, p. 112978, set. 2024. DOI [10.1016/j.jphotobiol.2024.112978](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2024.112978). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1011134424001386>. Acesso em: 29 jul. 2025.

GORDON, R. J.; LOWY, F. D. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 46, n. S5, p. S350–S359, jun. 2008. DOI [10.1086/533591](https://doi.org/10.1086/533591). Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/533591>. Acesso em: 18 jun. 2025.

GRACE, D.; FETSCH, A. *Staphylococcus aureus*: A Foodborne Pathogen. In: FETSCH, A. (org.). **Staphylococcus aureus**. [S. l.]: Academic Press, 2018. p. 3–10. DOI [10.1016/B978-0-12-809671-0.00001-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809671-0.00001-2). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128096710000012>. Acesso em: 18 jun. 2025.

GRUNDMEIER, M.; TUCHSCHERR, L.; BRÜCK, M.; VIEMANN, D.; ROTH, J.; WILLSCHER, E.; BECKER, K.; PETERS, G.; LÖFFLER, B. Staphylococcal Strains Vary Greatly in Their Ability to Induce an Inflammatory Response in Endothelial Cells. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 201, n. 6, p. 871–880, 15 mar. 2010. DOI [10.1086/651023](https://doi.org/10.1086/651023). Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/651023>. Acesso em: 23 jun. 2025.

GUTIERREZ, J. K. T.; ZANATTA, G. C.; ORTEGA, A. L. M.; BALASTEGUI, M. I. C.; SANITÁ, P. V.; PAVARINA, A. C.; BARBUGLI, P. A.; MIMA, E. G. D. O. Encapsulation of curcumin in polymeric nanoparticles for antimicrobial Photodynamic Therapy. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. e0187418, 6 nov. 2017. DOI [10.1371/journal.pone.0187418](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187418). Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0187418>. Acesso em: 24 jun. 2025.

HAAG, A. F.; FITZGERALD, J. R.; PENADÉS, J. R. *Staphylococcus aureus* in Animals. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 7.3.11, 31 maio 2019. DOI [10.1128/microbiolspec.GPP3-0060-2019](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0060-2019). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.GPP3-0060-2019>. Acesso em: 18 jun. 2025.

HAWKEY, P. M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. **BMJ**, [s. l.], v. 317, n. 7159, p. 657–660, 5 set. 1998. DOI [10.1136/bmj.317.7159.657](https://doi.org/10.1136/bmj.317.7159.657). Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.317.7159.657>. Acesso em: 29 jul. 2025.

HE, Y.; HUANG, Y.-Y.; XI, L.; GELFAND, J. A.; HAMBLIN, M. R. Tetracyclines function as dual-action light-activated antibiotics. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. e0196485, 9 maio 2018. DOI [10.1371/journal.pone.0196485](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196485). Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0196485>. Acesso em: 29 jul. 2025.

HENNEKINNE, J.-A.; DE BUYSER, M.-L.; DRAGACCI, S. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. **FEMS Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 815–836, jul. 2012. DOI [10.1111/j.1574-6976.2011.00311.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00311.x). Disponível em: <https://academic.oup.com/femsre/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6976.2011.00311.x>. Acesso em: 23 jun. 2025.

HIRAMATSU, K.; CUI, L.; KURODA, M.; ITO, T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Trends in Microbiology**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 486–493, out. 2001. DOI [10.1016/S0966-842X\(01\)02175-8](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02175-8). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X01021758>. Acesso em: 29 jul. 2025.

JACOBS, M. R. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. 589–596, nov. 2001. DOI [10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x](https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14640489>. Acesso em: 29 jul. 2025.

JENUL, C.; HORSWILL, A. R. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 7.2.29, 12 abr. 2019. DOI [10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KASBEKAR, N. Tigecycline: A new glycycline antimicrobial agent. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s. l.], v. 63, n. 13, p. 1235–1243, 1 jul. 2006. DOI [10.2146/ajhp050487](https://doi.org/10.2146/ajhp050487). Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/article/63/13/1235/5135412>. Acesso em: 24 jun. 2025.

KAWADA-MATSUO, M.; LE, M. N.-T.; KOMATSUZAWA, H. Antibacterial Peptides Resistance in *Staphylococcus aureus*: Various Mechanisms and the Association with Pathogenicity. **Genes**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 1527, 28 set. 2021. DOI [10.3390/genes12101527](https://doi.org/10.3390/genes12101527). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/10/1527>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KERN, W. V.; RIEG, S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 151–157, fev. 2020. DOI [10.1016/j.cmi.2019.10.031](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.031). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X19305865>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KESSEL, D.; CASTELLI, M. Evidence that bcl-2 is the Target of Three Photosensitizers that Induce a Rapid Apoptotic Response¶. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 74, n. 2, p. 318, 2001. DOI [10.1562/0031-8655\(2001\)074<0318:ETBITT>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2001)074<0318:ETBITT>2.0.CO;2). Disponível em: [http://doi.wiley.com/10.1562/0031-8655\(2001\)074<0318:ETBITT>2.0.CO;2](http://doi.wiley.com/10.1562/0031-8655(2001)074<0318:ETBITT>2.0.CO;2). Acesso em: 28 jul. 2025.

KHALEDI, M.; SAMENI, F.; AFKHAMI, H.; HEMMATI, J.; ASAREH ZADEGAN DEZFULI, A.; SANAE, M.-J.; VALIDI, M. Infective endocarditis by HACEK: a review. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 185, 19 ago. 2022. DOI [10.1186/s13019-022-01932-5](https://doi.org/10.1186/s13019-022-01932-5). Disponível em: <https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-022-01932-5>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KHALEK, M. A. A.; ABDELHAMEED, A. M.; GABER, S. A. A. The Use of Photoactive Polymeric Nanoparticles and Nanofibers to Generate a Photodynamic-Mediated Antimicrobial Effect, with a Special Emphasis on Chronic Wounds. **Pharmaceutics**,

[s. l.], v. 16, n. 2, p. 229, 5 fev. 2024. DOI [10.3390/pharmaceutics16020229](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020229). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/2/229>. Acesso em: 24 jun. 2025.

KIFFER, C. R. V.; REZENDE, T. F. T.; COSTA-NOBRE, D. T.; MARINONIO, A. S. S.; SHIGUENAGA, L. H.; KULEK, D. N. O.; AREND, L. N. V. S.; SANTOS, I. C. D. O.; SUED-KARAM, B. R.; ROCHA-DE-SOUZA, C. M.; KRAFT, L.; ABREU, A.; PERAL, R. T. D. S.; CARVALHO-ASSEF, A. P. D.; PILLONETTO, M. A 7-Year Brazilian National Perspective on Plasmid-Mediated Carbapenem Resistance in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Complex and the Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Their Occurrence. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 77, n. Supplement_1, p. S29–S37, 5 jul. 2023. DOI [10.1093/cid/ciad260](https://doi.org/10.1093/cid/ciad260). Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/77/Supplement_1/S29/7219521. Acesso em: 29 jul. 2025.

KLOSS, W.E.; SCHLEIR, K.H.; GOIRTZ, F. The genus *Staphylococcus*. In: BALOWS, A.; TRUPER H.G.; DWOEKIN, M. eds. **The Prokaryotes**. 2nd Ed. New York, Springer-Verlag, 1992.

KLOSS, W.E.; BAMERMAN, T.L. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: MURRA, P.R.; BARON, E. J.; PFALLER, M.A. **Manual of Clinical Microbiology**. 6th ed. Washington DC: ASM Press, 1995.

KONOPKA, K.; GOSLINSKI, T. Photodynamic Therapy in Dentistry. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 86, n. 8, p. 694–707, ago. 2007. DOI [10.1177/154405910708600803](https://doi.org/10.1177/154405910708600803). Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/154405910708600803>. Acesso em: 28 jul. 2025.

KRISTIAN, S. A.; GOLDA, T.; FERRACIN, F.; CRAMTON, S. E.; NEUMEISTER, B.; PESCHEL, A.; GÖTZ, F.; LANDMANN, R. The ability of biofilm formation does not influence virulence of *Staphylococcus aureus* and host response in a mouse tissue cage infection model. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 237–245, maio 2004. DOI [10.1016/j.micpath.2003.12.004](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2003.12.004). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401003002407>. Acesso em: 24 jun. 2025.

KURODA, M.; OHTA, T.; UCHIYAMA, I.; BABA, T.; YUZAWA, H.; KOBAYASHI, I.; CUI, L.; OGUCHI, A.; AOKI, K.; NAGAI, Y.; LIAN, J.; ITO, T.; KANAMORI, M.; MATSUMARU, H.; MARUYAMA, A.; MURAKAMI, H.; HOSOYAMA, A.; MIZUTANI-UI, Y.; TAKAHASHI, N. K.; SAWANO, T.; INOUE, R.; KAITO, C.; SEKIMIZU, K.; HIRAKAWA, H.; KUHARA, S.; GOTO, S.; YABUZAKI, J.; KANEHISA, M.; YAMASHITA, A.; OSHIMA, K.; FURUYA, K.; YOSHINO, C.; SHIBA, T.; HATTORI, M.; OGASAWARA, N.; HAYASHI, H.; HIRAMATSU, K. Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **The Lancet**, [s. l.], v. 357, n. 9264, p. 1225–1240, abr. 2001. DOI [10.1016/S0140-6736\(00\)04403-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04403-2). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600044032>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KWIECINSKI, J. M.; HORSWILL, A. R. Staphylococcus aureus bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. **Current Opinion in Microbiology**, [s. l.], v. 53, p. 51–60, fev. 2020. DOI [10.1016/j.mib.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.005). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136952742030028X>. Acesso em: 23 jun. 2025.

LAABEI, M.; UHLEMANN, A.-C.; LOWY, F. D.; AUSTIN, E. D.; YOKOYAMA, M.; OUADI, K.; FEIL, E.; THORPE, H. A.; WILLIAMS, B.; PERKINS, M.; PEACOCK, S. J.; CLARKE, S. R.; DORDEL, J.; HOLDEN, M.; VOTINTSEVA, A. A.; BOWDEN, R.; CROOK, D. W.; YOUNG, B. C.; WILSON, D. J.; RECKER, M.; MASSEY, R. C. Evolutionary Trade-Offs Underlie the Multi-faceted Virulence of Staphylococcus aureus. **PLOS Biology**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. e1002229, 2 set. 2015. DOI [10.1371/journal.pbio.1002229](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002229). Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.1002229>. Acesso em: 23 jun. 2025.

LAPLANTE, K. L.; DHAND, A.; WRIGHT, K.; LAUTERIO, M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. **Annals of Medicine**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 1686–1700, 31 dez. 2022. DOI [10.1080/07853890.2022.2085881](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2085881). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2022.2085881>. Acesso em: 24 jun. 2025.

LEE, Y. K.; LEE, W. S.; HWANG, J. T.; KWON, D. Y.; SURH, Y. J.; PARK, O. J. Curcumin Exerts Antidifferentiation Effect through AMPK α -PPAR- γ in 3T3-L1 Adipocytes and Antiproliferatory Effect through AMPK α -COX-2 in Cancer Cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 305–310, 14 jan. 2009. DOI [10.1021/jf802737z](https://doi.org/10.1021/jf802737z). Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf802737z>. Acesso em: 24 jun. 2025.

LEID, J. G.; COSTERTON, J. W.; SHIRTLIFF, M. E.; GILMORE, M. S.; ENGELBERT, M. Immunology of *Staphylococcal* Biofilm Infections in the Eye: New Tools to Study Biofilm Endophthalmitis. **DNA and Cell Biology**, [s. l.], v. 21, n. 5–6, p. 405–413, maio 2002. DOI [10.1089/10445490260099692](https://doi.org/10.1089/10445490260099692). Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/10445490260099692>. Acesso em: 24 jun. 2025.

LEMIECH-MIROWSKA, E.; KIERSNOWSKA, Z.; MICHAŁKIEWICZ, M.; DEPTA, A.; MARCZAK, M. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 361–366, 16 set. 2021. DOI [10.26444/aaem/122629](https://doi.org/10.26444/aaem/122629). Disponível em: <http://www.aaem.pl/Nosocomial-infections-as-one-of-the-most-important-problems-of-healthcare-system,122629,0,2.html>. Acesso em: 23 jun. 2025.

LENCASTRE, H.; OLIVEIRA, D.; TOMASZ, A. Antibiotic resistant Staphylococcus aureus: a paradigm of adaptive power. **Current Opinion in Microbiology**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 428–435, out. 2007. DOI [10.1016/j.mib.2007.08.003](https://doi.org/10.1016/j.mib.2007.08.003). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527407001178>. Acesso em: 23 jun. 2025.

LEWIS, K. Persister Cells. **Annual Review of Microbiology**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 357–372, 13 out. 2010. DOI [10.1146/annurev.micro.112408.134306](https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134306). Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.micro.112408.134306>. Acesso em: 24 jun. 2025.

LISTER, J. L.; HORSWILL, A. R. Staphylococcus aureus biofilms: recent developments in biofilm dispersal. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 4, 23 dez. 2014. DOI [10.3389/fcimb.2014.00178](https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00178). Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2014.00178/abstract>. Acesso em: 23 jun. 2025.

LIU, Y.-T.; KANG, E. Y.-C.; CHEN, Y.-L.; YEH, L.-K.; MA, D. H. K.; CHEN, H.-C.; HUNG, K.-H.; HUANG, Y.-C.; HSIAO, C.-H. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Ocular Infection in Taiwan: Potential Role of Panton–Valentine Leukocidin Gene. **Translational Vision Science & Technology**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 18, 17 abr. 2023. DOI [10.1167/tvst.12.4.18](https://doi.org/10.1167/tvst.12.4.18). Disponível em: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2785542>. Acesso em: 24 jun. 2025.

LÖFFLER, B.; TUCHSCHERR, L. Staphylococcus aureus Toxins: Promoter or Handicap during Infection? **Toxins**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 287, 19 abr. 2021. DOI [10.3390/toxins13040287](https://doi.org/10.3390/toxins13040287). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/13/4/287>. Acesso em: 23 jun. 2025.

LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; TEIXEIRA RODRIGUES, A.; HERDEIRO, M. T.; RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 77–84, jan. 2016. DOI [10.1016/j.rpsp.2015.11.003](https://doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S087090251500067X>. Acesso em: 23 jun. 2025.

LOWY, F. D. *Staphylococcus aureus* Infections. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 339, n. 8, p. 520–532, 20 ago. 1998. DOI [10.1056/NEJM199808203390806](https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390806). Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199808203390806>. Acesso em: 18 jun. 2025.

MAGACHO, C. C.; PINTO, J.G; SOUZA, B. M. N.; PEREIRA, A. H. C.; FERREIRA-STRIXINO, J. Comparison of photodynamic therapy with methylene blue associated with ceftriaxone in gram-negative bacteria; an in vitro study. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 30, p. 101691, jun. 2020. DOI [10.1016/j.pdpdt.2020.101691](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101691). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100020300442>. Acesso em: 29 jul. 2025.

MAHMOUDI, H.; BAHADOR, A.; POURHAJIBAGHER, M.; ALIKHANI, M. Y. Antimicrobial Photodynamic Therapy: An Effective Alternative Approach to Control Bacterial Infections. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 154–160, 28 jul. 2018. DOI [10.15171/jlms.2018.29](https://doi.org/10.15171/jlms.2018.29). Disponível em: <http://journals.sbmu.ac.ir/jlms/article/view/19113>. Acesso em: 18 jun. 2025.

MANDERS, S. M. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 383–398, set. 1998. DOI [10.1016/S0190-9622\(98\)70314-7](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70314-7). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962298703147>. Acesso em: 29 jul. 2025.

MARCOLINO, L. M. C.; AMBROSIO, J. A.; PINTO, J. G.; FERREIRA, I.; SIMIONI, A. R.; FERREIRA-STRIXINO, J. Photodynamic therapy of cationic and anionic BSA-curcumin nanoparticles on amastigotes of *Leishmania braziliensis* and *Leishmania major* and *Leishmania amazonensis*. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 46, p. 104001, abr. 2024. DOI [10.1016/j.pdpdt.2024.104001](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104001). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100024000401>. Acesso em: 29 jul. 2025.

MASSIMINO, L. C.; YOSHIOKA, S. A. Nanopartículas do antitumoral curcumina: obtenção e caracterização. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA, 24., 2014. **Anais** [...]. Uberlândia: SBEB, 2014. v. 24, p. 334–337.

MAZMANIAN, S. K.; LIU, G.; TON-THAT, H.; SCHNEEWIND, O. *Staphylococcus aureus* Sortase, an Enzyme that Anchors Surface Proteins to the Cell Wall. **Science**, [s. l.], v. 285, n. 5428, p. 760–763, 30 jul. 1999. DOI [10.1126/science.285.5428.760](https://doi.org/10.1126/science.285.5428.760). Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.285.5428.760>. Acesso em: 23 jun. 2025.

MESQUITA, K. S. F. de; QUEIROZ, A. M. de; NELSON FILHO, P.; BORSATTO, M. C. Terapia fotodinâmica: tratamento promissor na odontologia? **FOL - Revista da Faculdade de Odontologia de Lins**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 43–49, 2013. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-unimep/index.php/FOL/article/view/1849/1231>.

MILACIC, V.; BANERJEE, S.; LANDIS-PIWOWAR, K. R.; SARKAR, F. H.; MAJUMDAR, A. P. N.; DOU, Q. P. Curcumin Inhibits the Proteasome Activity in Human Colon Cancer Cells *In vitro* and *In vivo*. **Cancer Research**, [s. l.], v. 68, n. 18, p. 7283–7292, 15 set. 2008. DOI [10.1158/0008-5472.CAN-07-6246](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6246). Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/18/7283/541223/Curcumin-Inhibits-the-Proteasome-Activity-in-Human>. Acesso em: 24 jun. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Microrganismos resistentes aos carbapenêmicos e sua distribuição no Brasil, 2015 a 2022. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 55, n.2, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidem-vol-55-n-2>

MOAN, J.; BERG, K.; KVAM, E.; WESTERN, A.; MALIK, Z.; RÜCK, A.; SCHNECKENBURGER, H. Intracellular Localization of Photosensitizers. In: BOCK, G.; HARNETT, S. (orgs.). **Novartis Foundation Symposia**. 1. ed. [S. l.]: Wiley, 2007. p. 95–111. DOI [10.1002/9780470513842.ch7](https://doi.org/10.1002/9780470513842.ch7). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470513842.ch7>. Acesso em: 28 jul. 2025.

MOREILLON, P.; QUE, Y.; GLAUSER, M. *Staphylococcus aureus*. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; OLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases**. 6a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.

MOREIRA, A. L. G.; MONTEIRO, A. M. D.; RIOS, M. de A. Terapia fotodinâmica para a redução microbiana no tratamento das doenças periodontais: revisão de literatura. **Periodontia**, [s. l.], v.21, n.11, p. 65–72, 2011. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-642581>. Acesso em: 25 jun. 2025.

MURILLO, P.J.G. Uso de nanopartículas poliméricas para la eliminación de biopelículas bacterianas. **Moleqta. Revista de Ciências de la Universidad Pablo de Olavide**, n. 23, p.1-3, 2016.

MURUGAN, K.; USHA, M.; MALATHI, P.; AL-SOHAIBANI, A. S.; CHANDRASEKARAN, M. Biofilm Forming Multi Drug Resistant *Staphylococcus* spp. among Patients with Conjunctivitis. **Polish Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 233–239, 2010. DOI [10.33073/pjm-2010-036](https://doi.org/10.33073/pjm-2010-036). Disponível em: <http://www.pjmonline.org/wp-content/uploads/archive/vol5942010233.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2025.

NAMI, T.S. *et al.* Comparison of Community and health care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 290: 2976-2984. 2003.

OLIVEIRA, M.; PEREIRA, K. D. S.; ZAMBERLAM, C. R. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos: uma questão de saúde pública. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [s. l.], v. 6, n. 11, p. 183–201, 27 maio 2020. DOI [10.29327/4426668](https://doi.org/10.29327/4426668). Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/279/141>. Acesso em: 23 jun. 2025.

OLIVEIRA, T. C. V. ; NEPUNICENO, E. D.; PALAZON, M. T.; MAZOLENI, L.; FERRIELO, V.; FERREIRA, L. S. Mecanismo de ação e benefícios da terapia fotodinâmica no tratamento endodôntico. **Journal of Biodentistry and Biomaterials**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 27–39, 2016. Disponível em: <https://www.unibjournal.com.br/seer/index.php/jbb/article/view/13/11>.

O’GARA, J. P. *ica* and beyond: biofilm mechanisms and regulation in *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. **FEMS Microbiology Letters**, [s. l.], v. 270, n. 2, p. 179–188, maio 2007. DOI [10.1111/j.1574-6968.2007.00688.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00688.x). Disponível em: <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6968.2007.00688.x>. Acesso em: 8 ago. 2025.

O’NEILL, J. **Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations**: Review on Antimicrobial Resistance, London: UK Government, 2014. Disponível em: <https://amr-review.org/Publications.html>

O’NEILL, J. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**: The review on antimicrobial resistance. London: UK Government, 2016. Disponível em: <https://amr-review.org/Publications.html>

OTTO, M. Staphylococcus aureus toxins. **Current Opinion in Microbiology**, [s. l.], v. 17, p. 32–37, fev. 2014. DOI [10.1016/j.mib.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.11.004). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527413002191>. Acesso em: 23 jun. 2025.

OTTO, M. Staphylococcal Biofilms. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 6.4.27, 27 jul. 2018. DOI [10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018>. Acesso em: 23 jun. 2025.

OVERCHUK, M.; WEERSINK, R. A.; WILSON, B. C.; ZHENG, G. Photodynamic and Photothermal Therapies: Synergy Opportunities for Nanomedicine. **ACS Nano**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 7979–8003, 9 maio 2023. DOI [10.1021/acsnano.3c00891](https://doi.org/10.1021/acsnano.3c00891). Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.3c00891>. Acesso em: 28 jul. 2025.

PATTI, J.M.; ALLEN, B.L.; MCGAVIN, M.J. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. **Annual Review of Microbiology**, v. 48, p. 585-617, 1994.

PÉREZ-LAGUNA, V.; GARCÍA-LUQUE, I.; BALLESTA, S.; REZUSTA, A.; GILABERTE, Y. Photodynamic Therapy Combined with Antibiotics or Antifungals against Microorganisms That Cause Skin and Soft Tissue Infections: A Planktonic and Biofilm Approach to Overcome Resistances. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 603, 23 jun. 2021. DOI [10.3390/ph14070603](https://doi.org/10.3390/ph14070603). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/7/603>. Acesso em: 28 jul. 2025.

PEREIRA-MAIA, E. C.; SILVA, P. P.; ALMEIDA, W. B. D.; SANTOS, H. F. D.; MARCIAL, B. L.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Tetraciclínas e glicilciclínas: uma visão geral. **Química Nova**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 700–706, 2010. DOI [10.1590/S0100-40422010000300038](https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300038). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300038&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 23 jun. 2025.

PFITZNER, A.; SIGUSCH, B. W.; ALBRECHT, V.; GLOCKMANN, E. Killing of Periodontopathogenic Bacteria by Photodynamic Therapy. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 75, n. 10, p. 1343–1349, out. 2004. DOI [10.1902/jop.2004.75.10.1343](https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.10.1343). Disponível em: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1902/jop.2004.75.10.1343>. Acesso em: 25 jun. 2025.

PINTO, J.G. Nanopartículas de curcumina: estratégias y aplicaciones. **MoleQla: Revista de Ciências de la Universidad Pablo de Olavide**, n. 23, p. 11-14, 2016. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5680526&info=resumen&idioma=SPA>

PINTO, J. G.; LANERI, F.; BRAMBILLA, I. D. P. R.; BARBOSA SILVA DE AZEVEDO, M. C.; AMBRÓSIO, J. A. R.; SIMIONI, A. R.; FRAIX, A.; SORTINO, S.; FERREIRA-STRIXINO, J. Curcumin-loaded bovine serum albumin (BSA)

nanoparticles: photoreactivity and photodynamic action against *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus*. **New Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 48, n. 31, p. 13783–13793, 2024. DOI [10.1039/D4NJ01576B](https://doi.org/10.1039/D4NJ01576B). Disponível em: <https://xlink.rsc.org/?DOI=D4NJ01576B>. Acesso em: 24 jun. 2025.

PITT, S. J.; GUNN, A. The One Health Concept. **British Journal of Biomedical Science**, [s. l.], v. 81, p. 12366, 15 fev. 2024. DOI [10.3389/bjbs.2024.12366](https://doi.org/10.3389/bjbs.2024.12366). Disponível em: <https://www.frontierspartnerships.org/articles/10.3389/bjbs.2024.12366/full>. Acesso em: 29 jul. 2025.

PIZZO, P.; SCAPIN, C.; VITADELLO, M.; FLOREAN, C.; GORZA, L. Grp94 acts as a mediator of curcumin-induced antioxidant defence in myogenic cells. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 970–981, abr. 2010. DOI [10.1111/j.1582-4934.2008.00681.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00681.x). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1582-4934.2008.00681.x>. Acesso em: 24 jun. 2025.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Direção-Geral de Saúde. **Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos**. Lisboa: Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde 2009.

PRABHAKARA, R.; HARRO, J. M.; LEID, J. G.; HARRIS, M.; SHIRTLIFF, M. E. Murine Immune Response to a Chronic *Staphylococcus aureus* Biofilm Infection. **Infection and Immunity**, [s. l.], v. 79, n. 4, p. 1789–1796, abr. 2011. DOI [10.1128/IAI.01386-10](https://doi.org/10.1128/IAI.01386-10). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.01386-10>. Acesso em: 24 jun. 2025.

REINERS JR, J. J.; CARUSO, J. A.; MATHIEU, P.; CHELLADURAI, B.; YIN, X.-M.; KESSEL, D. Release of cytochrome c and activation of pro-caspase-9 following lysosomal photodamage involves bid cleavage. **Cell Death & Differentiation**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 934–944, set. 2002. DOI [10.1038/sj.cdd.4401048](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401048). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/4401048>. Acesso em: 28 jul. 2025.

RIBEIRO, I. D. P.; PINTO, J. G.; SOUZA, B. M. N.; MIÑÁN, A. G.; FERREIRA-STRIXINO, J. Antimicrobial photodynamic therapy with curcumin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 37, p. 102729, mar. 2022. DOI [10.1016/j.pdpdt.2022.102729](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102729). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100022000187>. Acesso em: 29 jul. 2025.

RICHE, C. V. W.; CASSOL, R.; FALCI, D. R.; RAMIREZ, M.; DIAS, C. A. G. Epidemiology and risk factors for mortality among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremic patients in Southern Brazil. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. e0283774, 13 abr. 2023. DOI [10.1371/journal.pone.0283774](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283774). Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0283774>. Acesso em: 8 ago. 2025.

ROBERTS, M. C. Update on acquired tetracycline resistance genes. **FEMS Microbiology Letters**, [s. l.], v. 245, n. 2, p. 195–203, abr. 2005. DOI [10.1016/j.femsle.2005.02.034](https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.02.034). Disponível em: <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1016/j.femsle.2005.02.034>. Acesso em: 24 jun. 2025.

ROCHE, F. M.; MASSEY, R.; PEACOCK, S. J.; DAY, N. P. J.; VISAI, L.; SPEZIALE, P.; LAM, A.; PALLAN, M.; FOSTER, T. J. Characterization of novel LPXTG-containing proteins of *Staphylococcus aureus* identified from genome sequences. **Microbiology**, [s. l.], v. 149, n. 3, p. 643–654, 1 mar. 2003. DOI [10.1099/mic.0.25996-0](https://doi.org/10.1099/mic.0.25996-0). Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.25996-0>. Acesso em: 23 jun. 2025.

RONQUI, M. R.; DE AGUIAR COLETTI, T. M. S. F.; DE FREITAS, L. M.; MIRANDA, E. T.; FONTANA, C. R. Synergistic antimicrobial effect of photodynamic therapy and ciprofloxacin. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 158, p. 122–129, maio 2016. DOI [10.1016/j.jphotobiol.2016.02.036](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.02.036). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1011134416301166>. Acesso em: 29 jul. 2025.

SALEHIABAR, M.; NOSRATI, H.; JAVANI, E.; ALIAKBARZADEH, F.; KHEIRI MANJILI, H.; DAVARAN, S.; DANAFAR, H. Production of biological nanoparticles from bovine serum albumin as controlled release carrier for curcumin delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 115, p. 83–89, ago. 2018. DOI [10.1016/j.ijbiomac.2018.04.043](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.043). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813018306111>. Acesso em: 24 jun. 2025.

SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 47, p. 31–37, dez. 2016. DOI [10.1016/j.bjm.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.002). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1517838216310334>. Acesso em: 29 jul. 2025.

SANTOS, N. D. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s. l.], v. 13, n. spe, p. 64–70, 2004. DOI [10.1590/S0104-07072004000500007](https://doi.org/10.1590/S0104-07072004000500007). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072004000500007&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 23 jun. 2025.

SATO, A.; YAMAGUCHI, T.; HAMADA, M.; ONO, D.; SONODA, S.; OSHIRO, T.; NAGASHIMA, M.; KATO, K.; OKAZUMI, S.; KATOH, R.; ISHII, Y.; TATEDA, K. Morphological and Biological Characteristics of *Staphylococcus aureus* Biofilm Formed in the Presence of Plasma. **Microbial Drug Resistance**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 668–676, jun. 2019. DOI [10.1089/mdr.2019.0068](https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0068). Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2019.0068>. Acesso em: 23 jun. 2025.

SERNA, C.; GONZALEZ-ZORN, B. Antimicrobial resistance and One Health. **Revista Española de Quimioterapia**, [s. l.], v. 35, n. Suppl3, p. 37–40, 24 out. 2022. DOI [10.37201/req/s03.09.2022](https://doi.org/10.37201/req/s03.09.2022). Disponível em: <https://seq.es/abstract/rev-esp-quimioter-2022-suppl3-09/>. Acesso em: 8 ago. 2025.

SCHILCHER, K.; HORSWILL, A. R. Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [s. l.], v. 84, n. 3, p. e00026-19, 19 ago. 2020. DOI [10.1128/MMBR.00026-19](https://doi.org/10.1128/MMBR.00026-19). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MMBR.00026-19>. Acesso em: 24 jun. 2025.

SCHNAPPINGER, D.; HILLEN, W. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. **Archives of Microbiology**, [s. l.], v. 165, n. 6, p. 359–369, 24 jun. 1996. DOI [10.1007/s002030050339](https://doi.org/10.1007/s002030050339). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s002030050339>. Acesso em: 24 jun. 2025.

SHARMA, S.; MOHLER, J.; MAHAJAN, S. D.; SCHWARTZ, S. A.; BRUGGEMANN, L.; AALINKEEL, R. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. **Microorganisms**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 1614, 19 jun. 2023. DOI [10.3390/microorganisms11061614](https://doi.org/10.3390/microorganisms11061614). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/6/1614>. Acesso em: 24 jun. 2025.

SHIRMOHAMMADI, A.; MALEKI DIZAJ, S.; SHARIFI, S.; FATTAHI, S.; NEGAHDARI, R.; GHAVIMI, M. A.; MEMAR, M. Y. Promising Antimicrobial Action of Sustained Released Curcumin-Loaded Silica Nanoparticles against Clinically Isolated Porphyromonas gingivalis. **Diseases**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 48, 8 mar. 2023. DOI [10.3390/diseases11010048](https://doi.org/10.3390/diseases11010048). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-9721/11/1/48>. Acesso em: 24 jun. 2025.

SHLAES, D. M. An update on tetracyclines. **Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 167–171, fev. 2006.

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**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 347–356, mar. 2020. DOI [10.1007/s42770-019-00168-1](https://doi.org/10.1007/s42770-019-00168-1). Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s42770-019-00168-1>. Acesso em: 23 jun. 2025.

SILVA, N.B.S. **Análise da produção de biofilme por bactérias isoladas em uma unidade neonatal**. 2019. Dissertação (mestrado) Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/27791/1/An%C3%A1liseProdu%C3%A7%C3%A3oBiofilme.pdf>.

SIMÕES, T. M. S.; SILVA, M. D. G. B. D.; FERNANDES NETO, J. D. A.; BATISTA, A. L. A.; CATÃO, M. H. C. D. V. Aplicabilidade da terapia fotodinâmica antimicrobiana na eliminação do Enterococcus faecalis. **Archives of Health Investigation**, [s. l.], v. 7, n. 11, 11 mar. 2019. DOI [10.21270/archi.v7i11.3053](https://doi.org/10.21270/archi.v7i11.3053).

Disponível em: <http://archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/3053>. Acesso em: 28 jul. 2025.

SINGH, R.; RAY, P.; DAS, A.; SHARMA, M. Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 65, n. 9, p. 1955–1958, 1 set. 2010. DOI [10.1093/jac/dkq257](https://doi.org/10.1093/jac/dkq257). Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkq257>. Acesso em: 29 jul. 2025.

SIQUEIRA, B.A.; PEREIRA, A.H.C.; FREITAS, M.A.A.; SILVA, C.S.L.; FONTANA, L.C.; FERREIRA-STRIXINO, J. Potencial da curcumina como fotossensibilizador na inativação de *Streptococcus mutans* in vitro. In: ENCONTROS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – INICEPG, 20., 2016, São José dos Campos. **Anais Eletrônicos [...]**. São José dos Campos: UNIVAP, 2016. Disponível em: https://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2016/anais/arquivos/RE_0873_0840_01.pdf. Acesso em: 8 out. 2024.

SONGCA, S. P.; ADJEI, Y. Applications of Antimicrobial Photodynamic Therapy against Bacterial Biofilms. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 3209, 16 mar. 2022. DOI [10.3390/ijms23063209](https://doi.org/10.3390/ijms23063209). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3209>. Acesso em: 18 jun. 2025.

SPEER, B. S.; SHOEMAKER, N. B.; SALYERS, A. A. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 387–399, out. 1992. DOI [10.1128/CMR.5.4.387](https://doi.org/10.1128/CMR.5.4.387). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.5.4.387>. Acesso em: 24 jun. 2025.

SUETH-SANTIAGO, V.; MENDES-SILVA, G. P.; DECOTÉ-RICARDO, D.; LIMA, M. E. F. D. curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, [s. l.], 2015. DOI [10.5935/0100-4042.20150035](https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150035). Disponível em: https://quimicanova.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=6201&nomeArquivo=v38n4a14.pdf. Acesso em: 23 jun. 2025.

SUN, Q.; LV, M.; LI, Y. Nanotechnology-based drug delivery systems for curcumin and its derivatives in the treatment of cardiovascular diseases. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 122, p. 106476, nov. 2024. DOI [10.1016/j.jff.2024.106476](https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106476). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S175646462400478X>. Acesso em: 29 jul. 2025.

TEIXEIRA, A. R.; FIGUEIREDO, A. F. C.; FRANÇA, R. F. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, [s. l.], n. 11, p. 853–875, 2019.

THOMER, L.; SCHNEEWIND, O.; MISSIAKAS, D. Multiple Ligands of von Willebrand Factor-binding Protein (vWbp) Promote *Staphylococcus aureus* Clot Formation in Human Plasma. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 288, n. 39, p. 28283–

28292, set. 2013. DOI [10.1074/jbc.M113.493122](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.493122). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002192582048946X>. Acesso em: 23 jun. 2025.

TIAN, J.; XU, J.; ZHU, F.; LU, T.; SU, C.; OUYANG, G. Application of nanomaterials in sample preparation. **Journal of Chromatography A**, [s. l.], v. 1300, p. 2–16, jul. 2013. DOI [10.1016/j.chroma.2013.04.010](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.04.010). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967313005888>. Acesso em: 23 jun. 2025.

TURNER, N. A.; ZAHAROFF, S.; KING, H.; EVANS, S.; HAMASAKI, T.; LODISE, T.; GHAZARYAN, V.; BERESNEV, T.; RICCOBENE, T.; PATEL, R.; DOERNBERG, S. B.; RAPPO, U.; FOWLER, V. G.; HOLLAND, T. L. Dalbavancin as an option for treatment of *S. aureus* bacteremia (DOTS): study protocol for a phase 2b, multicenter, randomized, open-label clinical trial. **Trials**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 407, dez. 2022. DOI [10.1186/s13063-022-06370-1](https://doi.org/10.1186/s13063-022-06370-1). Disponível em: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06370-1>. Acesso em: 23 jun. 2025.

UPERT, G.; LUTHER, A.; OBRECHT, D. ERMERT, P. Emerging peptide antibiotics with therapeutic potential. **Medicine in Drug Discovery**, [s. l.], v. 9, p. 100078, mar. 2021. DOI [10.1016/j.medidd.2020.100078](https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100078). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2590098620300658>. Acesso em: 29 jul. 2025.

USUDA, J.; CHIU, S.; MURPHY, E. S.; LAM, M.; NIEMINEN, A.-L.; OLEINICK, N. L. Domain-dependent Photodamage to Bcl-2. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 278, n. 3, p. 2021–2029, jan. 2003. DOI [10.1074/jbc.M205219200](https://doi.org/10.1074/jbc.M205219200). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819311329>. Acesso em: 28 jul. 2025.

VANAMALA, K.; TATIPARTI, K.; BHISE, K.; SAU, S.; SCHEETZ, M. H.; RYBAK, M. J.; ANDES, D.; IYER, A. K. Novel approaches for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Using nanoparticles to overcome multidrug resistance. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 31–43, jan. 2021. DOI [10.1016/j.drudis.2020.10.011](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.011). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644620304281>. Acesso em: 18 jun. 2025.

VANASSCHE, T.; PEETERMANS, M.; VAN AELST, L. N. L.; PEETERMANS, W. E.; VERHAEGEN, J.; MISSIAKAS, D. M.; SCHNEEWIND, O.; HOYLAERTS, M. F.; VERHAMME, P. The Role of Staphylothrombin-Mediated Fibrin Deposition in Catheter-Related *Staphylococcus aureus* Infections. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 208, n. 1, p. 92–100, 1 jul. 2013. DOI [10.1093/infdis/jit130](https://doi.org/10.1093/infdis/jit130). Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jit130>. Acesso em: 23 jun. 2025.

VELAZQUEZ-MEZA, M. E.; GALARDE-LÓPEZ, M.; CARRILLO-QUIRÓZ, B.; ALPUCHE-ARANDA, C. M. Antimicrobial resistance: One Health approach.

Veterinary World, [s. l.], p. 743–749, 28 mar. 2022. DOI

[10.14202/vetworld.2022.743-749](https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.743-749). Disponível em:

<http://www.veterinaryworld.org/Vol.15/March-2022/27.html>. Acesso em: 29 jul. 2025.

VICENTE, D.; PÉREZ-TRALLERO, E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 122–130, fev. 2010. DOI [10.1016/j.eimc.2009.10.002](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.10.002). Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X09005187>. Acesso em: 23 jun. 2025.

VIVONI, A. M.; MOREIRA, B. M. Application of molecular techniques in the study of

Staphylococcus aureus clonal evolution - A Review. **Memórias do Instituto**

Oswaldo Cruz, [s. l.], v. 100, n. 7, p. 693–698, nov. 2005. DOI [10.1590/S0074-02762005000700001](https://doi.org/10.1590/S0074-02762005000700001). Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762005000700001&lng=en&tling=en)

[02762005000700001&lng=en&tling=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762005000700001&lng=en&tling=en). Acesso em: 23 jun. 2025.

WAINWRIGHT, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). **Journal of**

Antimicrobial Chemotherapy, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 13–28, 1 jul. 1998. DOI

[10.1093/jac/42.1.13](https://doi.org/10.1093/jac/42.1.13). Disponível em: [https://academic.oup.com/jac/article-](https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/42.1.13)

[lookup/doi/10.1093/jac/42.1.13](https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/42.1.13). Acesso em: 28 jul. 2025.

WANG, Y.; LU, Z.; WU, H.; LV, F. Study on the antibiotic activity of microcapsule curcumin against foodborne pathogens. **International Journal of Food**

Microbiology, [s. l.], v. 136, n. 1, p. 71–74, nov. 2009. DOI

[10.1016/j.ijfoodmicro.2009.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.09.001). Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168160509004668>. Acesso em: 24 jun. 2025.

WANG, W.; ZHANG, G.; WANG, Y.; RAN, J.; CHEN, L.; WEI, Z.; ZOU, H.; CAI, Y.;

HAN, W. An injectable and thermosensitive hydrogel with nano-aided NIR-II

phototherapeutic and chemical effects for periodontal antibacteria and bone

regeneration. **Journal of Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 367, 7 out. 2023.

DOI [10.1186/s12951-023-02124-6](https://doi.org/10.1186/s12951-023-02124-6). Disponível em:

<https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-023-02124-6>.

Acesso em: 24 jun. 2025.

WATTS, A.; KE, D.; WANG, Q.; PILLAY, A.; NICHOLSON-WELLER, A.; LEE, J. C.

Staphylococcus aureus Strains That Express Serotype 5 or Serotype 8 Capsular

Polysaccharides Differ in Virulence. **Infection and Immunity**, [s. l.], v. 73, n. 6, p.

3502–3511, jun. 2005. DOI [10.1128/iai.73.6.3502-3511.2005](https://doi.org/10.1128/iai.73.6.3502-3511.2005). Disponível em:

<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/iai.73.6.3502-3511.2005>. Acesso em: 23 jun. 2025.

WEINER-LASTINGER, L. M.; PATTABIRAMAN, V.; KONNOR, R. Y.; PATEL, P. R.;

WONG, E.; XU, S. Y.; SMITH, B.; EDWARDS, J. R.; DUDECK, M. A. The impact of

coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A

summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 12–25, jan. 2022. DOI [10.1017/ice.2021.362](https://doi.org/10.1017/ice.2021.362). Disponível em:

<https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X21003627/type/journal-article>. Acesso em: 29 jul. 2025.

WILLIS, J. A.; CHEBURKANOV, V.; CHEN, S.; SOARES, J. M.; KASSAB, G.; BLANCO, K. C.; BAGNATO, V. S.; DE FIGUEIREDO, P.; YAKOVLEV, V. V. Breaking down antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Combining antimicrobial photodynamic and antibiotic treatments. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 119, n. 36, p. e2208378119, 6 set. 2022. DOI [10.1073/pnas.2208378119](https://doi.org/10.1073/pnas.2208378119). Disponível em:

<https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2208378119>. Acesso em: 29 jul. 2025.

WITIKA, B. A.; MAKONI, P. A.; MATAFWALI, S. K.; MWEETWA, L. L.; SHANDELE, G. C.; WALKER, R. B. Enhancement of Biological and Pharmacological Properties of an Encapsulated Polyphenol: Curcumin. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 14, p. 4244, 13 jul. 2021. DOI [10.3390/molecules26144244](https://doi.org/10.3390/molecules26144244). Disponível em:

<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/14/4244>. Acesso em: 29 jul. 2025.

XU, K. D.; MCFETERS, G. A.; STEWART, P. S. Biofilm resistance to antimicrobial agents. **Microbiology**, [s. l.], v. 146, n. 3, p. 547–549, 1 mar. 2000. DOI [10.1099/00221287-146-3-547](https://doi.org/10.1099/00221287-146-3-547). Disponível em:

<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/00221287-146-3-547>. Acesso em: 24 jun. 2025.

XUAN, W.; HE, Y.; HUANG, L.; HUANG, Y.-Y.; BHAYANA, B.; XI, L.; GELFAND, J. A.; HAMBLIN, M. R. Antimicrobial Photodynamic Inactivation Mediated by Tetracyclines In Vitro and in Vivo: Photochemical Mechanisms and Potentiation by Potassium Iodide. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 17130, 20 nov. 2018. DOI [10.1038/s41598-018-35594-y](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35594-y). Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41598-018-35594-y>. Acesso em: 29 jul. 2025.

YAMADA JÚNIOR, A. M.; HAYEK, R. R. A.; RIBEIRO, M. S. O emprego da terapia fotodinâmica (PDT) na redução bacteriana em periodontia e implantodontia. **RGO (Porto Alegre)**, [s. l.], v.52, n.3, p. 207–210, 2004.

YARLAGADDA, S.; SELVAKUMAR, R. J.; PARASHAR, S. R.; AROCKIAM, S.; NATANASABAPATHY, V. Anti-microbial efficacy of nanoparticles using photodynamic therapy in endodontics: A systematic review. **Journal of Conservative Dentistry and Endodontics**, [s. l.], v. 26, p. 502–513, 2023. DOI [10.17605/OSF.IO/GBR3F](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GBR3F). Disponível em:

https://journals.lww.com/jcde/fulltext/2023/26050/comparative_evaluation_of_the_antimicrobial.3.aspx. Acesso em: 24 jun. 2025.

YAVARPOUR-BALI, H.; GHASEMI-KASMAN, M.; PIRZADEH, M. Curcumin-loaded nanoparticles: a novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], v. Volume 14, p. 4449–4460, jun. 2019. DOI [10.2147/IJN.S208332](https://doi.org/10.2147/IJN.S208332). Disponível em:

<https://www.dovepress.com/curcumin-loaded-nanoparticles-a-novel-therapeutic-strategy-in-treatmen-peer-reviewed-article-IJN>. Acesso em: 24 jun. 2025.

ZANIN, I. C. J.; BRUGNERA JUNIOR, A.; ZANIN, F.; GONÇALVES, R. B. Terapia fotodinâmica na odontologia (T. F. D.). **RGO (Porto Alegre)**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 179–182, 2003. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-397005>. Acesso em: 29 jul. 2025.

ZHANEL, G. G.; HOMENUIK, K.; NICHOL, K.; NOREDDIN, A.; VERCAIGNE, L.; EMBIL, J.; GIN, A.; KARLOWSKY, J. A.; HOBAN, D. J. The Glycylcyclines: A Comparative Review with the Tetracyclines. **Drugs**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 63–88, 2004. DOI [10.2165/00003495-200464010-00005](https://doi.org/10.2165/00003495-200464010-00005). Disponível em: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-200464010-00005>. Acesso em: 24 jun. 2025.

ZHU, Z.; HU, Z.; LI, S.; FANG, R.; ONO, H. K.; HU, D.-L. Molecular Characteristics and Pathogenicity of Staphylococcus aureus Exotoxins. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 395, 28 dez. 2023. DOI [10.3390/ijms25010395](https://doi.org/10.3390/ijms25010395). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/395>. Acesso em: 23 jun. 2025.