



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



Instituto de Biociências
Curso de Ciências Biológicas
Trabalho de Conclusão de Curso

Evellyn Ferreira Teixeira

**REPOSICIONAMENTO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS PARA EFEITO
ANTIMICROBIANO EM *Staphylococcus aureus***

Campo Grande
2024

Evellyn Ferreira Teixeira

**REPOSICIONAMENTO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS PARA EFEITO
ANTIMICROBIANO EM *Staphylococcus aureus***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel, junto ao Curso de
Graduação em Ciência Biológicas, do Instituto
de Biociências da Universidade Federal de
Mato Grosso do Sul.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Maria Carolina Silva
Marques

Campo Grande

2024

Agradecimentos

Agradeço à professora Maria Carolina Silva Marques pelas orientações, paciência e empenho. Agradeço à minha família pelo apoio recebido e agradeço sobretudo ao meu companheiro Gabriel Dai, por seu incentivo e dedicação irrestrita.

Resumo

A resistência aos antibióticos vem se tornando um grande problema de saúde pública mundial. Neste contexto, infecções geradas por *Staphylococcus aureus* têm ganhado importância devido à habilidade desta bactéria em adquirir mecanismos de resistência. Seus sítios de infecção são diversos, indo desde infecções cutâneas e tecidos moles, à osteomielite e septicemia. Essa variedade é possibilitada por dispositivos como fatores de virulência, bombas de efluxo, genes de resistência aos antimicrobianos e formação de biofilme. Com o avanço da seleção bacteriana e déficit de desenvolvimento de novos antibióticos, o reposicionamento de fármacos surge como um recurso para combater esse problema.

O reposicionamento de fármacos utiliza drogas disponíveis no mercado, portanto com estudos *in vitro*, *in vivo* e farmacocinéticos já conhecidos. Assim, podem facilmente ser empregados em novos usos economizando tempo e recursos de desenvolvimento. Dessa forma, os anti-inflamatórios não esteroidais são uma classe de medicamentos que estão sendo utilizados em pesquisas de ação antimicrobiana. O presente trabalho buscou, a partir de uma consulta bibliográfica, concluir qual o panorama recente sobre a atividade antibacteriana de anti-inflamatórios não esteroidais em culturas de *Staphylococcus aureus*. Para isso foram realizadas pesquisas sobre o tema nos repositórios PubMed e Scopus nos últimos dez anos.

Os resultados foram triados pelos anti-inflamatórios e cepas testadas e comparados pela concentração inibitória mínima de cada um, a fim de verificar a consistência dos dados e a possibilidade de reposicionamento. Dentre os mais de 13 anti-inflamatórios testados, o mais recorrente foi o diclofenaco, que é muito consumido mundialmente. Porém, poucos medicamentos oferecem a possibilidade de reposicionamento.

Palavras-chave: Reposicionamento, AINES, *Staphylococcus aureus*.

Abstract

Bacterial resistance has become a major global public health problem. In this context, infections generated by *Staphylococcus aureus* gain importance due to the ability of this bacteria to acquire resistance mechanisms. Its sites of infection are diverse, from skin infections and soft tissues, to osteomyelitis and septicemia. This variety is enabled by devices such as virulence factors, efflux pumps, antimicrobial resistance genes, and biofilm formation. With the advance of bacterial selection and the lack of development of new antibiotics, drug repositioning appears as a resource to combat this problem.

Drug repositioning uses drugs available on the market, therefore with *in vitro*, *in vivo* and pharmacokinetic studies already known. Thus, they can easily be used for new purposes, saving time and development resources. Therefore, non-steroidal anti-inflammatory drugs are a class of medications that are being used in research of antimicrobial action. The present work attempts, from a bibliographical consultation, to assess the recent panorama on the antibacterial activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cultures of *Staphylococcus aureus*. To this end, research on the topic was carried out in the PubMed and Scopus repositories over the last ten years.

The results were sorted by anti-inflammatory drugs and strains tested and compared by the minimum inhibitory concentration of each one, in order to verify the consistency of the data and the possibility of repositioning. Among the more than 13 anti-inflammatories tested, the most common was diclofenac, which is widely consumed worldwide. However, few medications offered the possibility of repositioning.

Keywords: Repositioning, NSAIDS, *Staphylococcus aureus*.

Sumário

Introdução	7
Objetivos	10
Material e Método	11
Resultados e Discussão	12
Conclusão	33
Referências Bibliográficas	34

Introdução

A resistência aos antimicrobianos é um problema de saúde pública mundial (Murray *et al.*, 2022). A seleção de bactérias multirresistentes vem aumentando com o também crescente e inadequado uso de antibióticos na medicina humana e veterinária, além do seu descarte no meio ambiente (Ahmad *et al.*, 2021; Hou *et al.*, 2023). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2019 as mortes associadas a bactérias resistentes foram de 1,27 milhão (OMS, 2024). Nesse sentido, *Staphylococcus aureus* tem grande importância clínica devido à sua capacidade genética para desenvolver resistência a várias classes de antibióticos (Vestergaard *et al.*, 2019; Hou *et al.*, 2023). *Staphylococcus aureus* geralmente é comensal da cavidade nasal humana, mas pode causar uma série de infecções, como infecções cutâneas e de tecidos moles, do trato urinário, osteomielite, pneumonia, infecções alimentares, endocardite e septicemia (Gajdács, 2019; Bastock *et al.*, 2021; Nikolic e Mudgil, 2023; Hou *et al.*, 2023), fazendo assim parte do grupo chamado superbactérias. Este é o termo popular para se referir às bactérias resistentes a mais de um antibiótico (Iyevhobu, 2021). Porém na área da saúde, o trabalho de Magiorakos e colaboradores (2012) estabelece bactérias multirresistentes como resistentes a mais de um agente em três ou mais categorias de antimicrobianos. Por consequência *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) são consideradas multirresistentes, pois não são suscetíveis a todas as categorias de β -lactâmicos. Mas, ainda segundo os autores citados, há bactérias extremamente resistentes que são resistentes à maioria das categorias de antimicrobianos, sendo suscetíveis ao menos uma ou duas categorias e as pandrogas resistentes que resistem a todos os agentes em todas as categorias de antimicrobianos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) em sua lista de patógenos prioritários de 2024, inclui *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina como microrganismo de alta prioridade. Isso por ser uma das principais causas de infecções hospitalares no mundo, apresentando alta morbidade e mortalidade (OMS, 2024).

Além da resistência, que torna o tratamento difícil, *S. aureus* é um dos microrganismos capazes de desenvolver biofilme. Esses biofilmes atuam como estruturas de proteção aumentando sua sobrevivência (Paes Leme e da Silva 2021; Kalia *et al.*, 2023; Pai *et al.*, 2023). A formação de uma matriz protetora dificulta a penetração de antimicrobianos, tornando-os resistentes (Kalia *et al.*, 2023). Os biofilmes bacterianos estão associados a diversas infecções, como as orais, das vias respiratórias, do trato urinário e em feridas abertas (Pai *et al.*, 2023) e são muito frequentes em ambiente hospitalar causando infecções difíceis de tratar (Kalia *et al.*, 2023; Pai *et al.*, 2023). *S. aureus* também apresentam mecanismos de resistência como bombas de efluxo e fatores de virulência e uma gama de toxinas que auxilia no escape do sistema imune do hospedeiro (Hou *et al.*, 2023).

Porém, mesmo com o aumento de bactérias multirresistentes não há novos antimicrobianos entrando no mercado (Kaul *et al.*, 2019). A indústria farmacêutica tem reduzido o investimento em desenvolvimento de novas drogas para este fim (Nwobodo *et al.*, 2022); visto que são necessários 10 a 15 anos para desenvolver um fármaco e passar por todas as etapas de regulamentação (Kwon e Powderly, 2021; Juárez-López e Cabrera, 2021; Kumar e Roy, 2023). Soma-se a isso o fato de todo esse desenvolvimento ter um alto custo, e no caso dos antimicrobianos, baixo sucesso na aprovação que não se converterá em novas vendas (Boyd *et al.*, 2021; Cook e Wright, 2022; Nwobodo *et al.*, 2022). Com isso são necessários novos caminhos para contornar este problema. Assim, o reposicionamento de fármacos se apresenta como uma alternativa (Kaul *et al.*, 2019; Boyd *et al.*, 2021; Kumar e Roy, 2023). O reposicionamento é a prática de buscar novos usos para medicamentos conhecidos que possibilita identificar quais dessas drogas possuem atividade antimicrobiana e antibiofilme (Cha *et al.*, 2018; Kaul *et al.*, 2019; Talevi e Ballera, 2020). O uso de fármacos já aprovados acelera as etapas de pesquisa pois seus efeitos, dosagens e efeitos colaterais já estão estabelecidos (Younis *et al.*, 2017; Cha *et al.*, 2018; Pillaiyar *et al.*, 2020; Hua *et al.*, 2022), além de diminuir os custos de desenvolvimento e pesquisa de fármacos (Nishimura e hara, 2018; Hua *et al.*, 2022).

Por sua vez, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são um grupo de medicamentos muito utilizados em prescrições para dor, artrite, reumatismo, em condições e cirurgias ortopédicas, e também podem ser utilizados como antipiréticos. Essas drogas apresentam moléculas variadas, derivadas de ácidos orgânicos (Calatayud e Esplugues, 2016; Bindu *et al.*, 2020). Sua classificação pode ser dividida em grupos como o grupo dos ácidos salicílicos, que conta com o ácido salicílico, salicilato de sódio e diflunisal. O grupo do ácido acético conta com ceterolaco, indometacina, sulindaco, tolmetamina entre outros, já seu subgrupo de ácido fenilacético conta com diclofenaco e lumiracoxibe. O grupo de ácido propiônico tem como derivados o flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, naproxeno e ibuprofeno entre outros. Assim, no grupo dos ácidos fenâmicos estão os ácidos mefenâmico, flufenâmico e meclofenâmico. Já entre os diaril heterocíclicos estão as sulfonamidas (celecoxibe e valdecoxibe) e as sulfonas (rofecoxibe e etoricoxibe). Os ácidos enólicos têm como derivados os oxicans: piroxicam e meloxicam (Calatayud e Esplugues, 2016; Fontes *et al.*, 2022). Os AINES também podem ser classificados a partir da sua capacidade de inibição das enzimas ciclooxigenases 1 e 2, sendo classificados em irreversíveis e reversíveis, seletivos e não seletivos. No grupo dos não seletivos estão o ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, diclofenaco, piroxicam, meloxicam e cetoprofeno, por exemplo. Já os seletivos da COX-2 são o grupo dos coxibes que conta com o celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe entre outros. A aspirina inibe irreversivelmente a enzima COX-1, os outros AINES tanto não seletivos quanto

seletivos de COX-2 tem inibição reversível (Batlouni, 2010; Laudy *et al.*, 2016; Pirlamarla e Bond, 2016; Romaine *et al.*, 2021; Ahmadi *et al.*, 2022; Fontes *et al.*, 2022; Wirth *et al.*, 2023). Esses medicamentos costumam ser receitados conjuntamente com antimicrobianos em infecções bacterianas (Leão *et al.*, 2020; Yimer *et al.*, 2019). Devido a isso sua atividade antimicrobiana e antibiofilme vem sendo explorada (Paes Leme e da Silva 2021).

Para acessar a sensibilidade bacteriana a fármacos, é geralmente utilizado o método de microdiluição em caldo. A microdiluição em caldo é uma técnica *in vitro* com protocolo padronizado por comitês internacionais como CLSI e EUCAST, utilizada para acesso à susceptibilidade bacteriana (Gajic *et al.*, 2022). Esses resultados são expressos pela concentração inibitória mínima (CIM), que é a menor concentração de um medicamento que impede o crescimento bacteriano expressa em microgramas por mililitros ($\mu\text{g/mL}$) (Wiegand *et al.*, 2008; Doern e Brecher, 2011; Balouiri *et al.*, 2016; Bard e Lee, 2018). Assim, esse dado é utilizado para guiar a terapia antibiótica (Bard e Lee, 2024), visto que tratamentos com desempenhos ineficazes podem levar ao aumento de resistência (Klinker *et al.*, 2021). A técnica consiste em testar diluições de um fármaco em uma microplaca de poliestireno com 96 poços, isso possibilita testes de mais de um fármaco (Gajic *et al.*, 2022). Depois de feitas as diluições, cada poço recebe um inóculo bacteriano padronizado na concentração de 0,5 McFarland e incubado de 16 a 24 horas, segundo o guia do CLSI. Depois desse prazo o crescimento bacteriano pode ser avaliado visualmente ou adicionando um indicador de viabilidade celular e posteriormente analisar por fotometria (Balouiri *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2019; Gajic *et al.*, 2022).

A principal vantagem da microdiluição é a reprodutibilidade garantida pela padronização. Além disso, o método requer equipamentos e técnicas comuns ao laboratório de microbiologia, sendo possível gerar várias placas de teste com agilidade, proporcionando economia de reagentes, tornando o método preciso e barato. Por outro lado, o teste também apresenta limitações. Como rotineiramente é empregado em análises clínicas, o tempo de 16 a 24 horas de incubação pode se tornar um ponto negativo. Nesse mesmo sentido, o teste padronizado não simula as infecções *in vivo*, como a interação dos medicamentos e bactérias com o sistema imunológico do paciente (Reller *et al.*, 2009; Balouri *et al.*, 2016; Kowalska-Krochmal e Dudek-Wicher, 2021; Gajic *et al.*, 2022; Rebelo *et al.*, 2022; Humphries *et al.*, 2023). Apesar de ser comumente utilizada para acessar resistência bacteriana a medicamentos antimicrobianos já disponíveis, a microdiluição em caldo pode ser empregada no desenvolvimento de novos antibióticos teste de substâncias como óleos essenciais e extratos vegetais (Wiegand *et al.*, 2008; Humphries *et al.*, 2023; Hossain, 2024), pesquisas e testes de reposicionamento como os revisados aqui.

Objetivos

- Objetivo geral

O presente trabalho teve como objetivo geral realizar um levantamento sobre a ação antimicrobiana *in vitro* dos anti-inflamatórios não esteroidais frente a *Staphylococcus aureus*.

- Objetivos específicos

Comparar as concentrações inibitórias dos anti-inflamatórios não esteroidais obtidas pelo método de microdiluição em caldo, a fim de comparar resultados.

Verificar, a partir dos resultados obtidos, o potencial para reposicionamento dos anti-inflamatórios não esteroidais como agentes antimicrobianos ativos contra *Staphylococcus aureus*.

Material e Método

Um levantamento foi realizado no sistema de busca de artigos científicos indexados no serviço PubMed e na plataforma Scopus por trabalhos que avaliaram *in vitro*, pelo método de microdiluição, a ação antimicrobiana dos anti-inflamatórios não esteroidais em *Staphylococcus aureus* com amostras de origem humana. A estratégia de busca foi baseada no trabalho de Paes-Leme e da Silva (2021). Foram aplicados os filtros de seleção de língua inglesa e artigos publicados nos últimos 10 anos (2014 - 2024).

As palavras-chave utilizadas na PubMed foram: ((repurposing[Title/Abstract]) OR (repositioning[Title/Abstract])) AND ((non-steroidal[Title/Abstract]) AND (anti-inflammatory[Title/Abstract]) OR (anti-inflammatories[Title/Abstract]) OR (NSAID[Title/Abstract])) OR (((acetylsalicylic acid[Title/Abstract]) OR (celecoxib[Title/Abstract]) OR (diclofenac[Title/Abstract]) OR (etodolac[Title/Abstract]) OR (ibuprofen[Title/Abstract]) OR (indomethacin[Title/Abstract]) OR (ketoprofen[Title/Abstract]) OR (ketorolac[Title/Abstract]) OR (meloxicam[Title/Abstract]) OR (naproxen[Title/Abstract]) OR (nimesulide[Title/Abstract]) OR (piroxicam[Title/Abstract]) OR (tenoxicam[Title/Abstract])) AND ((Staphylococcus aureus[Title/Abstract]) OR (S. aureus[Title/Abstract]) OR (MRSA[Title/Abstract]))

Também foi realizada a mesma busca na plataforma Scopus, salvo devidas adaptações, porém com os mesmos filtros: (repurposing OR repositioning) AND (non-steroidal AND (anti-inflammatory OR anti-inflammatories)) OR nsaid OR (acetylsalicylic AND acid) OR salicylate OR celecoxib OR diclofenac OR ibuprofen OR indomethacin OR ketoprofen OR naproxen OR piroxicam OR etodolac OR ketorolac OR meloxicam OR tenoxicam AND ((staphylococcus AND aureus) OR s.aureus OR mrsa).

A exclusão se deu para artigos em idiomas diferentes do inglês, trabalhos que não utilizaram o método de microdiluição em caldo, trabalhos testando anti-inflamatórios não esteroidais em patologias não bacterianas, artigos com teste de atividade anti-inflamatória e antibacteriana de extratos de plantas ou óleos essenciais, relatos de reações adversas do uso de anti-inflamatórios não esteroidais, artigos que tenham realizado síntese e/ou teste de atividade antimicrobiana de derivados de anti-inflamatórios não esteroidais, confecção de membranas para tratamento de infecção sem teste de concentração inibitória mínima, artigos veterinários e trabalhos de revisão sobre reposicionamento de anti-inflamatórios.

Resultados e Discussão

Após triagem, foram selecionados para a revisão 17 artigos que atendiam os critérios de inclusão estabelecidos, os quais testaram os anti-inflamatórios não esteroidais em cepas padronizadas e/ou clínicas. Os artigos selecionados, com cepas, ação e fármacos testados, organizados por ano de publicação estão no quadro abaixo.

Quadro 1 — Artigos selecionados.

	Artigo	Ação	Cepa	Fármaco	Referência
1	Repurposing celecoxib as a topical antimicrobial agent	Antibacteriana e Sinérgica <i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	ATCC 4330 ATCC BAA-44 33 isolados clínicos MRSA, VRSA ou multirresistentes	Celecoxibe (16 - 128 µg/mL) Combinado com: Gentamicina, Clindamicina, Vancomicina, Linezolida, Daptomicina, Retapamulina, Ácido fusídico e Mupirocina	Thangamani <i>et al.</i> , 2015.
2	Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Antibacteriana e Sinérgica <i>In vitro</i>	ATCC 25923 ATCC 33591 2 isolados clínicos MRSA	Ácido acetilsalicílico, Ácido Mefenâmico, Diclofenaco e Ibuprofeno (0,3125 - 5 mg/mL) Combinado com: Cefuroxima e Cloranfenicol	Chan <i>et al.</i> , 2017.
3	Repurposing ibuprofen to control <i>Staphylococcus aureus</i> biofilms	Antibacteriana e Antibiofilme <i>In vitro</i>	CECT 976 SA1199B RN4220 XU212	Ibuprofeno (6,25 - 2000 mg/L)	Oliveira <i>et al.</i> , 2019.
4	Diclofenac mitigates virulence of multidrug-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Antibacteriana e Antibiofilme <i>In vitro</i>	ATCC 6538 10 isolados clínicos MRSA multirresistentes	Diclofenaco (62,5 - 250 µg/mL)	Abbas <i>et al.</i> , 2020.

Continua

	Artigo	Ação	Cepa	Fármaco	Referência
5	NSAIDs as a Drug Repurposing Strategy for Biofilm Control	Antibacteriana, Antibiofilme e Sinérgica <i>In vitro</i>	CECT 976	Ácido acetilsalicílico, Diclofenaco, Naproxeno e Piroxicam (6,25 – 2000 µg/mL) Combinado com: Canamicina e Tetraciclina	Leão <i>et al.</i> , 2020.
6	Synergistic antibacterial effects of analgesics and antibiotics against <i>Staphylococcus aureus</i>	Antibacteriana <i>In vitro</i>	ATCC 12600 ATCC 14775 52 isolados clínicos	Cetorolaco trometamina (2 - 16 mg/mL) Combinado com Gentamicina	Gil <i>et al.</i> , 2020.
7	Non-antibiotic pharmaceutical agents as antibiotic adjuvants	Antibacteriana e Sinérgica <i>In vitro</i>	ATCC 25923	Celecoxibe e Diclofenaco epolamina (1,95 - 250 µg/mL) Combinado com: Ciprofloxacina e Gentamicina	Gajdács, 2020.
8	Diclofenac Resensitizes Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> to β -Lactams and Prevents Implant Infections	Antibacteriana, Antibiofilme e Sinérgica <i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	ATCC 25923 ATCC 43300	Diclofenaco (0,98 - 500 µg/mL) Combinado com Oxacilina	Zhang <i>et al.</i> , 2021.
9	Nonsteroidal antiinflammatory drugs alter antibiotic susceptibility and expression of virulence-related genes and protein A of <i>Staphylococcus aureus</i>	Antibacteriana e Sinérgica <i>In vitro</i>	ATCC 29213 3 isolados clínicos MRSA	Ácido acetilsalicílico, Diclofenaco, Ibuprofeno e Naproxeno (195 - 780 µg/mL) Combinado com: Moxifloxacina, Vancomicina, Ciprofloxacina, Clindamicina e Gentamicina	Ozturk <i>et al.</i> , 2021.

Continua

	Artigo	Ação	Cepa	Fármaco	Referência
10	Synergistic Activity of Diclofenac Sodium with Oxacillin Against Planktonic Cells and Biofilm of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus Aureus</i> Strains	Antibacteriana, Antibiofilme e Sinérgica <i>In vitro</i>	ATCC 65398 ATCC 6538 13 isolados clínicos MRSA	Diclofenaco (1,95 - 1250 µg/mL) Combinado com Oxacilina	Queiroz <i>et al.</i> , 2021.
11	Antimicrobial and Antibiofilm Effects of Combinatorial Treatment Formulations of Anti-Inflammatory Drugs—Common Antibiotics against Pathogenic Bacteria	Antibacteriana, Antibiofilme e Sinérgica <i>In vitro</i>	10 isolados clínicos MRSA	Ácido acetilsalicílico e Ibuprofeno (1024 - 8192 µg/mL) Combinados com: Ciprofloxacino, Gentamicina, Cefepima, Imipenem e Meropenem	Tabatabaeifar <i>et al.</i> , 2022.
12	Drug repurposing in the context of common bacterial pathogens: insights from an <i>in vitro</i> study	Antibacteriana e Sinérgica <i>In vitro</i>	ATCC 43300	Celecoxibe, Diclofenaco, epolamina e Ibuprofeno (1 - 512 µg/mL) Combinado com: Ceftriaxona, Ciprofloxacina e Gentamicina	Donadu <i>et al.</i> , 2022.
13	Inhibition of Erythromycin and Erythromycin-Induced Resistance among <i>Staphylococcus aureus</i> Clinical Isolates	Antibacteriana e Sinérgica <i>In vitro</i>	7 isolados clínicos MRSA multirresistentes	Meloxicam e Cetoprofeno (128 - 2048 µg/mL) Combinado com Eritromicina	Mahfouz <i>et al.</i> , 2023.
14	Diclofenac and Meloxicam Exhibited Anti-Virulence Activities Targeting Staphyloxanthin Production in Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Antibacteriana e Antivirulência <i>In vitro</i>	ATCC 43300 31 isolados clínicos MRSA	Diclofenaco e Meloxicam (47 - 973,5 µg/mL)	Elmesseri <i>et al.</i> , 2023.

Continua

	Artigo	Ação	Cepa	Fármaco	Referência
15	Synergistic use of anti-inflammatory ketorolac and gentamicin to target staphylococcal biofilms	Antibacteriana e Antibiofilme <i>In vitro</i>	ATCC 12600 Isolado clínico L1101	Cetorolaco (8 - 128 mg/mL) Combinado com Gentamicina	Sekar <i>et al.</i> , 2024.
16	Piroxicam repurposing approach as an anti-virulence agent against methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> clinical isolates	Antibacteriana, Antibiofilme e Antivirulência <i>In vitro</i>	ATCC 25923 30 isolados clínicos MRSA	Piroxicam (19,5 - 10000 µg/mL)	El-Soudany <i>et al.</i> , 2024.
17	Susceptibility of <i>Staphylococcus aureus</i> to Anti-Inflammatory Drugs with a Focus on the Combinatory Effect of Celecoxib with Oxacillin <i>In Vitro</i>	Antibacteriana e Sinérgica <i>In vitro</i>	ATCC 25923, ATCC 29213, ATCC 33591, ATCC 33592, ATCC 43300 e ATCC BAA 976 4 isolados clínicos MRSA	Ácido acetilsalicílico, Ácido mefenâmico, Ácido tolfenâmico, Acemetacina, Celecoxibe, Diacereína, Diclofenaco, Diflunisal, Ibuprofeno, Nabumetona, Sulfeto de sulindaco e Sulindaco (4 - 512 mg/L)	Okpala <i>et al.</i> , 2024.

Após a leitura dos artigos, foram elencadas as cepas de *Staphylococcus aureus* padronizadas utilizadas, disponíveis no quadro 2. Como visto no gráfico abaixo (gráfico 1), a mais utilizada foi a ATCC 25923. Esta cepa é sensível à meticilina (MSSA) por não apresentar enzimas de clivagem aos β -lactâmicos e nem o gene *mecA*, que codifica proteínas modificadas PBP2a, que não se ligam aos β -lactâmicos (Lade e Kim, 2023). Essa cepa também é *mupA* negativa, sendo sensível a mupirocina e também suscetível à maioria dos antimicrobianos (CLSI, 2023). Já a segunda cepa mais testada foi a ATCC 43300, que é *mecA* positiva sendo portanto resistente à meticilina - MRSA (CLSI, 2023), como é o caso da ATCC 33591, 33592 e da 65398 (Karlowsky *et al.*, 2007; De Oliveira *et al.*, 2013; Diaz Iglesias *et al.*, 2019). A ATCC 6538 é MSSA por ser *mecA* negativa, porém possui genes que codificam bombas de efluxo multidrogas, que são proteínas de transporte modificadas que se ligam aos antimicrobianos e os retiram da célula bacteriana, os impedindo de exercer sua ação (Makarova *et al.*, 2017; Varela *et al.*, 2021). A ATCC 6538 também apresenta as chamadas enterotoxinas, que são exotoxinas proteicas liberadas por *S. aureus* no meio,

sendo fator de intoxicações alimentares (Ortega *et al.*, 2010). Outra cepa empregada nos testes, a ATCC 29213 é geralmente utilizada em controle de qualidade, sendo MSSA e fraca produtora de β -lactamase (Soni *et al.*, 2015; CLSI, 2023), assim como a ATCC 12600 e ATCC 14775 (Tahaei *et al.*, 2021; Turner *et al.*, 2021). Já a cepa BAA-44 é multirresistente (Turner *et al.*, 2021). A cepa CECT 976 é MSSA e a XU212 é uma cepa referência resistente à metilicina e com hiperexpressão de bombas de efluxo, assim como RN4220 e SA1199B (Smith *et al.*, 2007), assim como a ATCC BAA-976 (Lavalleé *et al.*, 2010).

Cepas padronizadas

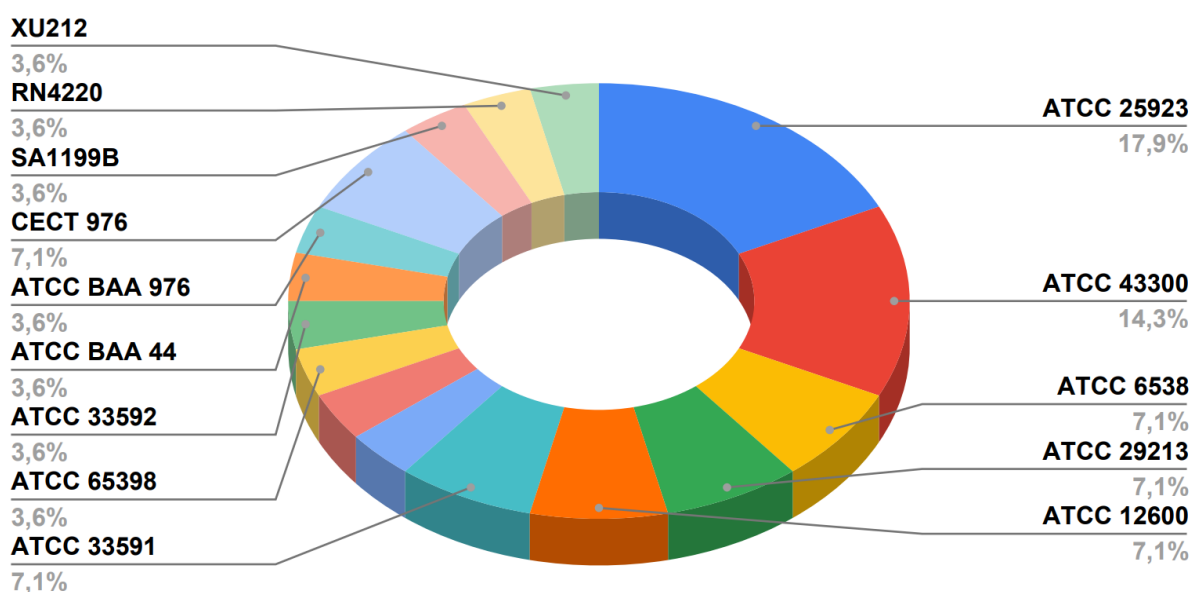


Gráfico 1. Mostra as cepas padronizadas e a representação percentual da utilização destas cepas.

Quadro 2 – Cepas padronizadas e os artigos que as utilizaram.

Cepas padronizadas	Artigos
ATCC 25923	2, 7, 8, 16 e 17
ATCC 43300	8, 12, 14 e 17
ATCC 6538	4 e 10
ATCC 29213	9 e 17
ATCC 12600	6 e 15
ATCC 33591	2 e 17
ATCC 14775	6
ATCC 4330	1
ATCC 65398	10
ATCC 33592	17

Continua

Cepas padronizadas	Artigos
ATCC BAA 44	1
ATCC BAA 976	17
CECT 976	3 e 5
SA119B	3
RN4220	3
XU212	3

Quadro 2. Mostra as cepas padronizadas e em quais artigos foram utilizadas.

Dos 17 artigos, dois testaram apenas isolados clínicos (Tabatabaeifar e colaboradores (2022) e Mahfouz *et al.* (2023) e cinco testaram apenas cepas padronizadas Oliveira *et al.* (2019), Leão *et al.* (2020), Gajdács (2020), Zhang *et al.* (2021) e Donadu *et al.* (2022). Os demais artigos testaram ambos os tipos de cepa. Os isolados clínicos citados na revisão foram retirados de coleções laboratoriais com o perfil de susceptibilidade previamente estabelecido ou foram coletados de pacientes hospitalares e tiveram seu perfil de resistência realizado nos experimentos. Após a listagem das cepas, foram analisados os protocolos utilizados para a execução da microdiluição em caldo, como visto no quadro 3.

Quadro 3 – Protocolos e fatores da microdiluição em caldo.

Artigo	Protocolo	Tempo e Temperatura de incubação	Meio de cultura	Inóculo (UFC/mL)
1	CLSI e Mohamed <i>et al.</i> , 2014	16 h a 37°C	Caldo Mueller Hinton	5 x 10 ⁵
2	CLSI	24h a 37°C	Caldo Mueller Hinton Cátion Ajustado	-
3	Borges <i>et al.</i> , 2013	24h a 37°C	Caldo Mueller Hinton	10 ⁶
4	CLSI	20h a 37°C	Caldo Mueller Hinton	10 ⁶
5	Oliveira <i>et al.</i> , 2019	24h a 37°C	Caldo Mueller Hinton	10 ⁶
6	CLSI	24h a 37°C	Caldo Mueller Hinton	5 x 10 ⁵
7	CLSI	16-18h a 37°C	Caldo Mueller Hinton Cátion Ajustado + 2% NaCl	-
8	CLSI	24h a 37°C	-	5 x 10 ⁵
9	CLSI	24h a 37°C	Caldo Mueller Hinton Cátion Ajustado	10 ⁶
10	CLSI	20h a 35°C	-	-

Continua

Artigo	Protocolo	Tempo e Temperatura de incubação	Meio de cultura	Inóculo (UFC/mL)
11	CLSI	-	-	-
12	CLSI	16-18h a 37°C	Caldo Mueller Hinton Cátion Ajustado + 2% NaCl	-
13	CLSI	24h a 37°C	-	1,5 x 10 ⁵
14	CLSI	-	-	-
15	CLSI	18 - 24h a 35°C	Caldo Mueller Hinton	10 ⁵
16	CLSI	-	Caldo Nutriente	5 x 10 ⁵
17	CLSI	24h a 37°C	Caldo Mueller Hinton Cátion Ajustado + 2% NaCl	1,5 x 10 ⁵

Quadro 3. Informações sobre o protocolo utilizado em cada artigo. “-” : artigos que apenas citaram o CLSI e não apresentaram informações adicionais.

Como visto acima dos 17 artigos selecionados, com exceção de Oliveira *et al.* (2019) e Leão *et al.* (2020), 15 citaram textualmente seguir o CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). No entanto, um (El-Soudany *et al.*, 2024) utilizou o caldo nutriente, que não está previsto neste protocolo. Outros seis artigos utilizaram caldo Mueller-Hinton, como é previsto na técnica de microdiluição e em versões mais antigas do CLSI. Cinco artigos utilizaram caldo Mueller-Hinton cátion ajustado como atualmente pede o protocolo. Os três trabalhos que utilizaram caldo Mueller-Hinton cátion ajustado com adição de 2% de cloreto de sódio estão de acordo com o recomendado para teste com *S. aureus* resistentes à meticilina visando a detecção de resistência à oxacilina (CLSI, 2023). Contudo, apesar da maioria dos trabalhos alegarem seguir a mesma metodologia, o ponto de maior variação foi a concentração bacteriana do inóculo. Os demais parâmetros estão em concordância com o CLSI, visto que as pequenas variações em período e temperatura de incubação das microplacas não são significativas pois estão dentro do recomendado pelo padrão, que prevê faixa de temperatura de 35 a 37°C e tempo de 16 a 24 horas de incubação.

Também foram elencados os anti-inflamatórios não esteroidais analisados, como mostrado abaixo no quadro 4, com os artigos nos quais foram testados. Os AINES mais utilizados nos experimentos estão demonstrados no gráfico 2. Apenas El-Soudany e colaboradores (2024) testaram meloxicam em solução pronta, Feldene® na apresentação farmacêutica de ampolas para injeção; os outros artigos utilizaram AINES em pó.

Quadro 4 – Anti-inflamatórios e artigos que os testaram

Anti-inflamatórios	Artigos
Diclofenaco	2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14 e 17
Ibuprofeno	2, 3, 9, 11, 12 e 17
Ácido acetilsalicílico	2, 5, 9, 11 e 17
Celecoxibe	1, 7, 12 e 17
Ácido mefenâmico	2 e 17
Cetorolaco	6 e 15
Meloxicam	13 e 14
Naproxeno	5 e 9
Piroxicam	5 e 16
Cetoprofeno	13
Diacereína	17
Diflunisal	17
Sulfeto de sulindaco	17

Quantidade de Artigos versus Anti-inflamatórios

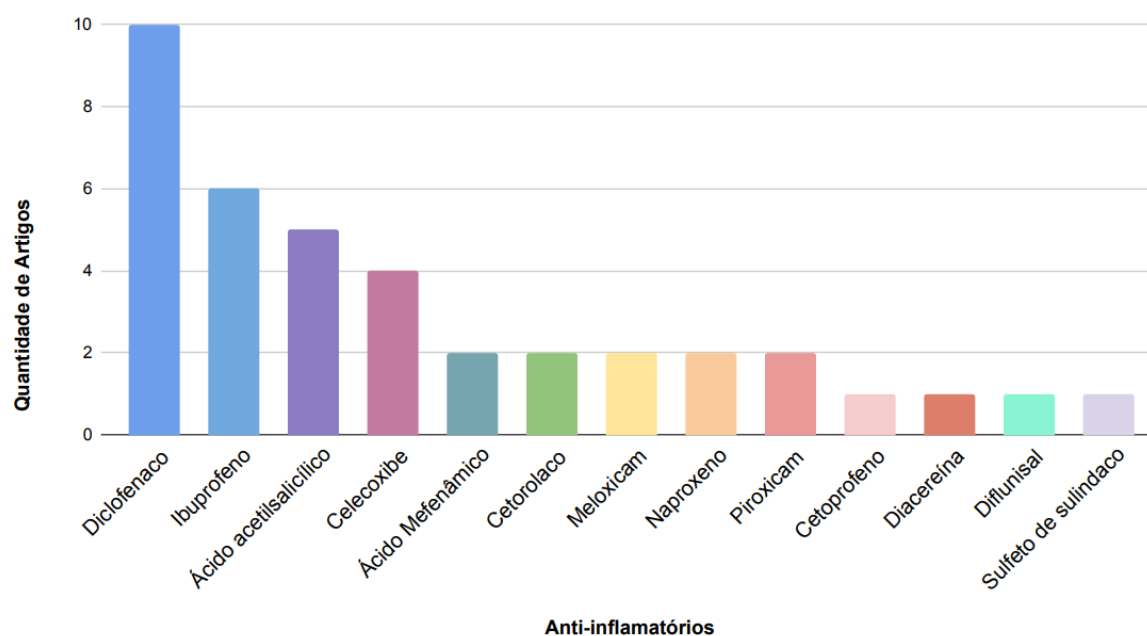


Gráfico 2. Mostra os anti-inflamatórios mais utilizados e em quantos artigos foram testados.

A determinação da concentração inibitória mínima dos artigos foi feita de forma visual, de acordo com o CLSI, com exceção de Okpala *et al.* (2024) que além de testar visualmente levou a placa ao espectrofotômetro. A seguir são apresentadas as concentrações inibitórias mínimas obtidas nos testes de microdiluição para cada anti-inflamatório, diferenciando cada cepa testada. Para efeito de comparação, as concentrações inibitórias foram convertidas para a unidade de medida microgramas por mililitros (µg/mL).

Ácido acetilsalicílico

Entre os isolados clínicos testados todos eram resistentes à metilicina e as concentrações inibitórias variaram de 780 µg/mL a 8192 µg/mL. Em Chan *et al.* (2017) as cepas padronizadas e clínicas apresentaram o mesmo valor de CIM, 2500 µg/mL. Para a ATCC 29213 há diferenças nas concentrações inibitórias em Ozturk *et al.* (2021) e Okpala *et al.* (2017), as demais cepas obtiveram resultados similares. Esses valores condizem com os inóculos empregados de 10^6 e $1,5 \times 10^8$ UFC/mL , respectivamente. Segue abaixo a tabela com os valores de concentração inibitória mínima encontrados.

Tabela 1 – Concentração inibitória mínima do ácido acetilsalicílico

	ATCC 25923		ATCC 29213		ATCC 33591		ATCC 33592	ATCC 43300	ATCC BAA 976	CECT 976
Artigo	2	17	9	17	2	17	17	17	17	5
Ácido acetilsalicílico CIM (µg/mL)	2500	> 512	390	> 512	2500	> 512	> 512	> 512	> 512	2000

Celecoxibe

De maneira geral, os isolados clínicos testados apresentaram concentração inibitória mínima na mesma faixa das cepas padronizadas, indo de 16 a 128 µg/ml. Thangamani e colaboradores (2015) testaram isolados clínicos resistentes à metilicina e vancomicina, sendo alguns isolados VRSA responsáveis pelos maiores CIM, 128 µg/mL. Porém, Thangamani *et al.* (2015) obtiveram 32 µg/ml como concentração para 73,5 % dos isolados clínicos testados. Dentre as cepas padronizadas, o maior valor de CIM foi 128 µg/ml para a ATCC 43300 (Donadu *et al.*, 2022), que é resistente à metilicina. Mas esta cepa foi a que apresentou três resultados diferentes para o CIM, assim como a ATCC 25923. Esta última, sendo uma linhagem sensível obteve o CIM mais baixo, 15,6 µg/ml, como visto abaixo na

tabela 2. Dessa forma, celecoxibe foi o anti inflamatório que apresentou menores valores de CIM entre controles e isolados clínicos, porém não foi o mais testado.

Tabela 2 – Concentração inibitória mínima do celecoxibe

	ATCC 25923		ATCC 29213	ATCC 33591	ATCC 33592	ATCC 4330	ATCC 43300			ATCC BAA 44	ATCC BAA 976
Artigo	7	17	17	17	17	1	1	12	17	1	17
Celecoxibe CIM (µg/mL)	15,6	64	64	64	64	32	32	128	64	32	64

Diclofenaco

Para diclofenaco, Gajdács *et al.* (2020) e Donadu *et al.* (2022) testaram diclofenaco epolamina, porém com cepas diferentes, sendo a cepa MRSA ATCC 43300 a que apresentou resultado maior. Nota-se que a ATCC 25923 foi testada em quatro trabalhos diferentes que obtiveram concentrações diferentes, o mesmo ocorreu com a ATCC 43300. Ambas apresentaram o CIM de 125 µg/ml em Zhang *et al.* (2021), o menor valor para o diclofenaco. Conjuntamente estão a ATCC 29213, ATCC 33591 e a ATCC 6598 com divergências em dois artigos diferentes cada uma. Os resultados para a ATCC 29213 condizem com o inóculo empregado sendo de 10⁶ UFC/mL em Ozturk *et al.* (2021) e 1,5 x 10⁸ UFC/mL em Okpala *et al.* (2024). Não é possível fazer a mesma análise nos outros casos devido a falta de informações. De maneira geral, as concentrações encontradas ficam na faixa de 125 - 2500 µg/ml. Todos os isolados clínicos testados nos artigos eram MRSA e obtiveram CIM de 156,25 - 2500 µg/ml.

Tabela 3 – Concentração inibitória mínima do diclofenaco

	ATCC 25923				ATCC 29213		ATCC 33591		ATCC 33592
Artigo	2	7	8	17	9	17	2	17	17
Diclofenaco CIM (µg/mL)	1250	250	125	> 512	195	> 512	312,5	> 512	> 512

Continua

	ATCC 43300				ATCC 6538		ATCC 65398	ATCC BAA 976	CECT 976
Artigo	8	12	14	17	4	10	10	17	5
Diclofenaco CIM (µg/mL)	125	> 512	375	> 512	250	1250	1250	> 512	2000

Ibuprofeno

Para o ibuprofeno, artigos diferentes apresentam resultado condizente um com o outro em cepas padronizadas iguais. O trabalho de Chan *et al.* (2017) obteve a mesma concentração para as ATCCs e isolados clínicos testados, bem como Okpala *et al.* (2024). As concentrações das linhagens padrão ficaram na faixa de 125 - 2500 µg/ml, já os isolados clínicos encontraram concentrações entre 780 a 2500 µg/ml. Ozturk e colaboradores (2021) identificaram a concentração de 780 µg/ml para ATCC 29213 e para os três isolados clínicos testados.

Tabela 4 – Concentração inibitória mínima do ibuprofeno

	ATCC 25923		ATCC 29213		ATCC 33591		ATCC 33592	ATCC 43300	
Artigo	2	17	9	17	2	17	17	12	17
Ibuprofeno CIM (µg/mL)	2500	> 512	780	> 512	2500	> 512	> 512	> 512	> 512
Continua									
	ATCC BAA 976		CECT 976		SA1199B		RN4220	XU212	
Artigo	17		3		3		3	3	
Ibuprofeno CIM (µg/mL)	> 512		500		2000		1000	1600	

Ácido mefenâmico

Todos os isolados clínicos testados são resistentes à meticilina e repetem os resultados das cepas padronizadas. Nota-se que em ambos os trabalhos, Chan *et al.* (2017) e Okpala *et al.* (2024), foram encontrados os mesmos valores de concentração inibitória mínima para as cepas padrão e os isolados clínicos.

Tabela 5 – Concentração inibitória mínima do ácido mefenâmico

	ATCC 25923		ATCC 29213	ATCC 33591		ATCC 33592	ATCC 43300	ATCC BAA 976
Artigo	2	17	17	2	17	17	17	17
Ácido Mefenâmico CIM (µg/mL)	> 5000	512	512	> 5000	512	512	512	-

Naproxeno

Apenas dois artigos analisaram a ação do naproxeno, mas Leão *et al.* (2020) não testaram isolados clínicos. Os isolados clínicos testados em Ozturk *et al.* (2021) eram MRSA e obtiveram concentração inibitória de 780 µg/mL. Ambos os trabalhos com o inóculo de 10⁶ UFC/mL.

Tabela 6 – Concentração inibitória mínima do naproxeno

	ATCC 29213	CECT 976
Artigo	9	5
Naproxeno CIM (µg/mL)	780	>2000

Meloxicam

Neste levantamento apenas dois trabalhos, Mahfouz *et al.* (2023) e Elmesseri *et al.* (2023), testaram a ação antibacteriana de meloxicam, analisando apenas isolados clínicos. O primeiro obteve concentração inibitória na faixa de 128 a 2048 µg/mL e o segundo com 973,5 µg/mL para todos os isolados testados.

Piroxicam

Dois trabalhos investigaram a ação antibacteriana do piroxicam mas apenas El-Soudany *et al.* (2024) testaram isolados clínicos. A maior concentração inibitória mínima para as cepas padronizadas foi de Leão *et al.* (2020), condizente com o inóculo de 10⁶ UFC/mL, enquanto El-Soudany *et al.* (2024) empregaram inóculo 5 x 10⁵ UFC/mL. Porém a maior concentração encontrada foi para isolados clínicos com concentração de 2500 µg/mL. Segue abaixo a tabela com as concentrações inibitórias mínimas encontradas para o piroxicam.

Tabela 7 – Concentração inibitória mínima do piroxicam

	ATCC 25923	CECT 976
Artigo	16	5
Piroxicam CIM (µg/mL)	1250	>2000

Cetorolaco

Para os isolados clínicos testados Gil *et al.* (2020) obtiveram concentração inibitória de 8000 µg/mL, já em Sekar *et al.* (2024) a concentração foi de 128 000 µg/ml. Porém, tanto Sekar *et al.* (2024) quanto Gil *et al.* (2020) testaram a ATCC 12600, obtendo concentrações distintas, sendo o CIM de um 4 vezes o CIM do outro. Entretanto Gil e colaboradores (2020) testaram cetorolaco trometamina. No total 95% dos isolados apresentaram concentração de 8000 µg/mL. Assim, o cetorolaco foi o anti-inflamatório não esteroideal com os maiores valores de concentração inibitória mínima encontrados neste trabalho de revisão.

Tabela 7 – Concentração inibitória mínima do cetorolaco

	ATCC 12600		ATCC 14775
Artigo	6	15	6
Cetorolaco CIM (µg/mL)	2000	8000	2000

Apenas Mahfouz e colaboradores (2023) testaram a atividade antimicrobiana do cetoprofeno. Os testes foram conduzidos somente com isolados clínicos, a concentração inibitória mínima foi de 3125 µg/mL para 85,7% dos isolados e 1562,5 µg/mL para o restante. Do mesmo modo apenas Okpala e colaboradores (2024) testaram alguns anti-inflamatórios que não foram testados em outros trabalhos. Porém fármacos como a acemetacina, sulindaco e nabumetona não apresentaram atividade antibacteriana. Abaixo segue a tabela (tabela 8) com a concentração inibitória mínima da diacereína, diflunisal e sulfeto de sulindaco. Para os quatro isolados clínicos MRSA testados em Okpala *et al.* (2024), todos os fármacos obtiveram a mesma faixa de concentração inibitória mínima que as cepas padronizadas.

Tabela 8 – Concentração inibitória mínima da diacereína, diflunisal e sulfeto de sulindaco

	ATCC 25923	ATCC 29213	ATCC 33591	ATCC 33592	ATCC 43300	ATCC BAA 976
Diacereína CIM (µg/mL)	128	128	128	128	128	128
Diflunisal	512	512	512	512	512	> 512
Sulfeto de sulindaco	128	128	128	128	128	128

O presente trabalho buscou em um primeiro momento revisar a concentração inibitória mínima de *Staphylococcus aureus* sob ação de diferentes anti-inflamatórios, mesmo não tendo categorias de sensibilidade padronizadas, para observar possível susceptibilidade ou resistência frente a esses fármacos. Com a análise dos dados apresentados, comparando as concentrações inibitórias mínimas, foi observada a variação dos valores de CIM. Essa variação foi vista entre cepas padronizadas diferentes, entre cepas clínicas e padronizadas e entre fármacos diferentes. Por exemplo, a ATCC 25923 sensível à meticilina, apresentou CIM de 1250 µg/mL de diclofenaco no trabalho de Chan *et al.* (2017) e 125 µg/mL no trabalho de Zhang *et al.* (2021). Ainda analisando a mesma cepa, as concentrações inibitórias de celecoxibe foram baixas, 15,6 µg/mL (Gajdács, 2020) e 64 µg/mL (Okpala *et al.*, 2024), porém a concentração de ibuprofeno foi de 2500 µg/mL e do ácido mefenâmico foi acima de 5000 µg/mL (Chan *et al.*, 2017). A cepa CECT 976 por sua vez, apresentou constância valores de CIM de 2000 µg/mL acima para diferentes AINEs como ácido acetilsalicílico, diclofenaco, piroxicam e naproxeno. Essa variabilidade pode ser atribuída a múltiplos fatores, e pode ser reduzida seguindo medidas e protocolos como controle de qualidade para testes de sensibilidade aos antimicrobianos. Portanto, são necessários cuidados prévios, como o armazenamento das cepas, o armazenamento e produção dos caldos para a microdiluição, o armazenamento e preparo das soluções estoque dos antimicrobianos (Humphries *et al.*, 2023), bem como atenção ao desempenhar o procedimento. A escolha do meio de cultura, o pH, a atmosfera, a temperatura e a duração da incubação são fatores importantes que também podem gerar erros e variações na CIM (Annis *et al.*, 2005; Humphries *et al.*, 2023).

Outro fator importante para os resultados é concentração do inóculo (Kowalska-Krochmal e Dudek-Wicher, 2021). Diferenças de carga bacteriana no inóculo podem ter efeito na CIM, inóculos densos podem gerar concentrações mais altas (Diaz-Tang *et al.*, 2022). Esse fator pode ser observado na análise do diclofenaco. Olhando de modo geral todas as cepas sensíveis, Zhang *et al.* (2021) que obtiveram a menor concentração de CIM 125 µg/mL com o menor inóculo testado 5×10^5 UFC/mL, Ozturk *et al.* (2021) apresentaram 195 µg/mL e Abbas *et al.* (2020) com 250 µg/mL com inóculo de 10^6 UFC/mL, e Okpala *et al.* (2024) apresentaram concentrações maiores que 512 µg/mL com inóculo de $1,5 \times 10^8$ UFC/mL. Para o diclofenaco, particularmente, a ATCC 25923 apresentou CIM de 125 µg/mL com inóculo de 5×10^5 UFC/mL (Zhang *et al.*, 2021) e por sua vez, a ATCC 29213 obteve CIM de 195 µg/mL com 10^6 UFC/mL (Ozturk *et al.*, 2021). Porém ambas apresentaram concentração acima de 512 µg/mL para $1,5 \times 10^8$ (Okpala *et al.*, 2024). Já para o ibuprofeno, a ATCC 29213 apresentou 780 µg/mL com inóculo de 10^6 (Ozturk *et al.*, 2021) e >512 µg/mL para $1,5 \times 10^8$ (Okpala *et al.*, 2024). Assim como para o ácido acetilsalicílico, se analisarmos a cepa sensível ATCC 29213, ocorre o mesmo padrão. Com

inóculo de 10^6 em Ozturk *et al.* (2021) a CIM foi de 390 $\mu\text{g/mL}$, por outro lado o inóculo de $1,5 \times 10^8$ em Okpala *et al.* (2024) produziu CIM acima de 512 $\mu\text{g/mL}$. O mesmo ocorreu para o celecoxibe com a ATCC 43300 que é resistente à metilicina, a qual com inóculo de 5×10^5 obteve concentração de 32 $\mu\text{g/mL}$ (Thangamani *et al.*, 2015). Já com o inóculo de $1,5 \times 10^8$ a concentração dobrou, 64 $\mu\text{g/mL}$ (Okpala *et al.*, 2024). Estes resultados estão em acordo com o trabalho de Lee e colaboradores (2013) que detectaram efeito de inóculo em *Staphylococcus aureus* ao aumentar a concentração bacteriana de 10^5 UFC/mL para 10^7 UFC/mL com daptomicina, linezolida e vancomicina.

Outro ponto a se discutir é a escolha da cepa a ser testada. A utilização de cepas padronizadas é importante para gerar um padrão de valores de concentração dentro da distribuição normal estatística (Humphries *et al.*, 2023). Nos artigos analisados foram utilizadas variadas cepas referência, que apresentam diferenças fisiológicas e genéticas entre si. É comum que cepas com padrão de resistência ou com produção de fatores de virulência afetem os valores de CIM (Doern e Brecher, 2011). Esse efeito pode ser visto no trabalho de Oliveira e colaboradores (2019), que com o mesmo inóculo encontraram CIM de 500 para CECT 976. Porém para as cepas resistente à metilicina e que superexpressam bombas de efluxo, RN4220, XU212 e SA1199B, foram encontradas as concentrações de 1000 $\mu\text{g/mL}$, 1600 $\mu\text{g/mL}$ e 2000 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Já a cepa MSSA ATCC 29213 apresentou a faixa de concentrações inibitórias mais baixas de modo geral. Teve como a CIM mais baixa 64 $\mu\text{g/mL}$ para o celecoxibe, e 780 $\mu\text{g/mL}$ foi a CIM mais alta obtida para ibuprofeno e naproxeno. De mesmo modo os isolados clínicos podem apresentar resistência, devido a sua diversidade genética (Turner *et al.*, 2019), sua habilidade de formar biofilme, sua membrana celular e por apresentar fatores de virulência (Nikolic e Mudgil, 2023). Isso pode ser visto nos testes com isolados clínicos, os trabalhos com ibuprofeno apresentam 780 a 2500 $\mu\text{g/mL}$ tendo os maiores valores de CIM. O mesmo ocorreu com o ácido acetilsalicílico, para o qual os isolados clínicos apresentaram uma faixa de concentração de 780 a 2500 $\mu\text{g/mL}$, porém com alguns isolados com CIM de 4096 e 8192 $\mu\text{g/mL}$ no trabalho de Tabatabaeifar *et al.* (2022). Esse resultado também ocorreu para o piroxicam, em que a concentração mais alta encontrada foi de 2500 $\mu\text{g/mL}$, com isolado clínico. Diferentemente, para os testes com diclofenaco os isolados clínicos apresentaram valores menores de concentração inibitória mínima, a faixa de concentração é a mesma para os dois tipos de cepas mas os isolados clínicos apresentaram mais valores baixos 195-625 $\mu\text{g/mL}$. Para efeito de comparação e para verificar a distribuição normal citada acima, seria interessante que os autores adicionassem às bactérias testadas uma cepa padronizada sensível como a ATCC 25923 e uma cepa resistente. Desse modo, as duas desempenhariam o papel de controle para comparação, auxiliando na análise da concentração inibitória mínima dos isolados clínicos.

Considerando a comparação das concentrações inibitórias mínimas, de maneira geral a cepa ATCC 25923, se comportou de forma variável sob a influência de diferentes AINES. Exibindo concentrações inibitórias mais altas do que isolados resistentes para o ácido acetilsalicílico e ibuprofeno com 2500 µg/mL para ambos. A mesma cepa também apresentou CIM acima de 5000 µg/mL para ácido mefenâmico em Chan *et al.* (2017). A cepa resistente à meticilina ATCC 43300 teve o mesmo comportamento variável. Tanto para o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ácido mefenâmico quanto para o diflunisal, a 43300 apresentou CIM de 512 µg/mL para cima. Porém para o diclofenaco essa mesma cepa exibiu 125 µg/mL em Zhang *et al.* (2021) e acima de 512 µg/mL nos trabalhos de Donadu *et al.* (2022) e Okpala *et al.*, (2024). A mesma divergência se deu para o diclofenaco sobre a cepa ATCC 6538. Ela obteve CIM de 250 µg/mL em Abbas *et al.* (2020) e 1250 µg/mL em Queiroz *et al.* (2021). Devido a falta de dados sobre a concentração bacteriana não é possível saber se essa divergência se deu pela concentração do inóculo.

Mais uma condição a ser observada é a composição do caldo Mueller-Hinton que eventualmente pode ser suplementado com íons para testes com antimicrobianos. Devido a isso o CLSI recomenda o uso de caldo Mueller Hinton cátion ajustado, com cátions de cálcio e magnésio (Humphries *et al.*, 2023). Esse fator junto com a característica de baixa solubilidade em água dos anti-inflamatórios (Seedher e Bhatia, 2003) pode ter interferido nos valores de CIM. A solubilidade é importante para a disponibilização do fármaco no meio e para sua atividade sobre os microorganismos (Summer *et al.*, 2022; Çağlayan e Gurbanov, 2024). Devido a isso, os anti-inflamatórios geralmente são solubilizados em DMSO (Summer *et al.*, 2022). Porém, entre os AINES testados estão o diclofenaco epolamina e cetorolaco trometamina. Estas formulações têm em comum a maior solubilidade em água (Faruki *et al.*, 2013; Altman *et al.*, 2015; Vadivelu *et al.*, 2015; Vladiskovic e Masiocchi, 2015; Trevisan *et al.*, 2023). Condição que pode ser atribuída ao desempenho do cetorolaco, que apesar de Gil *et al.* (2020) terem empregado um inóculo maior (5×10^5 UFC/mL) e encontrado uma CIM menor do que Sekar *et al.* (2024) (10^5 UFC/mL) para a mesma cepa, obtendo 2000 µg/mL e 8000 µg/mL respectivamente. Todavia, Gil e colaboradores (2020) utilizaram cetorolaco trometamina, que é mais solúvel e portanto seria responsável por uma concentração inibitória mínima mais baixa, visto que drogas com baixa solubilidade em solução aquosa, como o cetorolaco, levam à concentrações inibitórias mais altas devido à baixa biodisponibilidade (Rupp *et al.*, 2010; Tanase *et al.*, 2021). Já para o diclofenaco epolamina que foi testado por Gajdács (2020) e Donadu *et al.* (2022), os sais solúveis não parecem ter impacto nos resultados. As concentrações inibitórias mínimas destes trabalhos quando comparados com as demais não foram mais baixas do que o sal de diclofenaco para as mesmas cepas testadas, ATCC 25923 e ATCC 43300. Porém, este dado pode estar

ligado ao efeito de inóculo, visto que a concentração bacteriana não foi esclarecida em todos os artigos.

Mesmo em testes de sensibilidade aos antimicrobianos com antibióticos de rotina e que seguem os protocolos padronizados podem haver variações de CIM (Schuurmans *et al.*, 2009). Apesar dos pesquisadores buscarem seguir os protocolos padronizados disponíveis, pelo EUCAST e CLSI, por exemplo, os testes são experimentais. Ainda não foi desenvolvido um protocolo descrito para testes com AINES, que seja ajustado para as características químicas dos medicamentos, levando em consideração fatores como sua solubilidade e modelo de teste mais adequado. Esse fator atrapalha a reprodutibilidade, o que se evidencia na variação das concentrações inibitórias mínimas entre os trabalhos. Entretanto foram encontradas poucas variações dentro de um mesmo artigo, havendo concordância de resultados, mesmo com cepas diferentes. Há nesta revisão, por exemplo, trabalhos que obtiveram mesma CIM para cepas diferentes, como no caso de Zhang *et al.* (2021) e Queiroz *et al.* (2021) para o diclofenaco e Gil *et al.* (2020) para o ceterolaco. Adicionalmente, Thangamani e colaboradores (2015), obtiveram 32 µg/ml para suas três cepas padronizadas e também para 73,5% dos isolados clínicos testados com celecoxibe. Também é possível notar essas similaridades na CIM de um mesmo trabalho entre cepas diferentes e diferentes AINES testados, como aconteceu com Chan *et al.* (2017) que encontraram concentração inibitória de 2500 µg/mL para ácido acetilsalicílico e ibuprofeno tanto para a ATCC 25923 (MSSA) quanto para a ATCC 33591 (MRSA). O mesmo ocorreu em Okpala *et al.* (2024), para várias cepas testadas e diferentes fármacos, como diacereína diflunisal, ácido mefenâmico, sulfeto de sulindaco, ácido tolfenâmico, ácido acetilsalicílico, diclofenaco e ibuprofeno. Esses casos estão de acordo com a literatura de testes de sensibilidade aos antimicrobianos, em que as maiores variações são interlaboratoriais, sendo as intra-laboratoriais mais sutis (Mouton *et al.*, 2018).

Alguns dos trabalhos selecionados testaram a ação dos anti-inflamatórios não esteroidais sobre o biofilme de *S. aureus*. Oliveira e colaboradores (2019) constataram que o ibuprofeno teve capacidade moderada de remover células aderidas (38%) e inativar o biofilme em 80%. Sekar e colaboradores (2024) encontraram ação antibiofilme do ceterolaco em 0,5 a 1 mg/mL, inibindo a fase de adesão inicial do biofilme. Em Leão *et al.* (2020) o ácido acetilsalicílico, o diclofenaco e o ibuprofeno controlaram o biofilme via redução da carga bacteriana, todavia apenas o piroxicam foi capaz de remover células do biofilme. O piroxicam inibiu a formação de biofilme numa faixa de 5 a 76%, transformando as cepas fortes formadoras em fracas formadores de biofilme em El-Soudany *et al.* (2024). Abbas *et al.* (2020) obtiveram como resultado uma redução entre de 23 a 70% do biofilme sob efeito do diclofenaco. Também sobre a ação do diclofenaco, o fármaco inibiu em mais de 50% a formação de biofilme no trabalho de Queiroz *et al.* (2021). Adicionalmente, Zhan *et al.* (2021)

testaram formação de biofilme em titânio e com aplicação do diclofenaco houve inibição da formação do biofilme por redução da aderência devido aos danos à membrana celular. Similarmente, Reslinski e colaboradores (2015) encontraram resultados similares aplicando diclofenaco e ibuprofeno em tela cirúrgica, reduzindo a formação de biofilme em 4 vezes comparado ao controle. Assim como Jiang *et al.* (2019) que, testando o ácido acetilsalicílico encontrou efeito redutor de carga bacteriana em modelo de osteomielite por biofilme implantado.

Para efeito antivirulência, testado com sub concentrações inibitórias mínimas, Elmesserri *et al.* (2023) testando diclofenaco e meloxicam em separado em culturas de *S. aureus*, encontrou redução da estafiloxantina e na produção de protease para ambos. Já El-Soudany *et al.* (2024) testaram efeito antivirulência do piroxicam e obteve redução da produção de hemolisina e estafiloxantina.

Alguns trabalhos procuraram identificar os mecanismos de ação antimicrobiana dos anti-inflamatórios não esteroidais. Tais mecanismos ainda não são completamente conhecidos (Reslinski *et al.*, 2015; Chan *et al.*, 2017; Gil *et al.*, 2020; Queiroz *et al.*, 2021). Porém os pesquisadores buscam fazer testes para tentar elucidar essa questão. Thangamani e colaboradores (2015) encontraram ação inibitória de celecoxibe na síntese de macromoléculas com concentração de $\frac{1}{4}$ de CIM, inibindo síntese de RNA, DNA e de proteínas. Também foi detectada a disrupção dose dependente de síntese lipídica, esse fato leva a alteração da parede celular. Intervenções na parede celular também foram notadas por Oliveira *et al.* (2019) com o ibuprofeno. Os autores investigaram a ação do ibuprofeno na superfície bacteriana, que se desestabilizada torna-se menos hidrofílica.

Também foram feitos estudos moleculares. Abbas e colaboradores (2020) notaram a ação do diclofenaco na redução da expressão de genes SarA (43–64,05%), AgrA (36,85–64,75%) e SigB (27,55–64%), hla (50–63,2%) e CrtM (51,1–72,8%), reguladores de fatores de virulência como quorum-sensing e produção de toxinas, adicionalmente aos genes FnbA (38.55–60.35%) e IcaA (46.75–61.05%). O mesmo foi visto em Zhang *et al.* (2021), trabalho no qual o diclofenaco inibiu a expressão de genes associados à formação de biofilme e à resistência aos β -lactâmicos (mecR e blaZ). Reslinski e colaboradores (2015) citam a inibição da adesão bacteriana como mecanismo de ação dos AINES, como ocorre com o diclofenaco, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico. Os autores também citam a possibilidade da inibição de biofilme estar ligada à ação sobre o *quorum sensing*, como visto para o diclofenaco, corroborando o resultado encontrado por Zhang *et al.* (2021) que constataram a redução na expressão do agrA, agrB e agrC. Neste mesmo trabalho, com um teste diferente, o docking, constaram a interação com a proteína PBP2a. O docking é um método computadorizado que utiliza-se de bases de dados das estruturas químicas de

fármacos e prediz sua interação molecular com enzimas, proteínas, RNA ou DNA (Torres *et al.*, 2019; Fan *et al.*, 2019; Agu *et al.*, 2023)

Após análise dos artigos, é possível verificar a dificuldade do uso direto dos anti-inflamatórios não esteroidais buscando atividade antimicrobiana em culturas bacterianas ou infecções. Como já citado por Paes Leme e da Silva (2021), os dados da atividade antimicrobiana dos AINES são inconsistentes. Alguns autores encontram atividade antimicrobiana em concentrações atingíveis no sangue humano (Reslinski *et al.*, 2015), como é o caso de Queiroz *et al.* (2021) em que os autores alegam que a faixa de concentrações inibitórias encontradas, de 156,25 a 1250 µg/mL, ficam abaixo da dose diária recomendada para o diclofenaco, 150 mg. Porém os resultados divergem de artigo para artigos e conforme a cepa testada. Algumas concentrações inibitórias encontradas nos artigos não são atingidas em concentração plasmática, necessitando uma alta dosagem, como é citado por Oliveira e colaboradores (2019) sobre o ibuprofeno. Os autores ressaltam que a concentração plasmática após a ingestão é de 100 µg/mL, ou seja, abaixo da menor concentração inibitória mínima encontrada no artigo (500 µg/mL). O mesmo problema foi citado por Leão *et al.* (2020) também para o ibuprofeno, para o ácido acetilsalicílico e piroxicam. Esse fator torna difícil ingerir as drogas oralmente e atingir ação antibacteriana sistêmica sem ter efeitos adversos causados pela toxicidade, como nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal por exemplo (Conaghan, 2012). Entretanto, os próprios autores Oliveira *et al.* (2019) e Leão *et al.* (2020) sugerem o uso tópico para o combate à infecções, pois esse tipo de formulação permite concentrações maiores do que as fórmulas sistêmicas de ingestão oral.

Assim, o celecoxibe poderia ser um candidato ao reposicionamento por ser o único AINE a apresentar concentrações inibitórias mínimas na faixa de 16 a 128 µg/mL. Por apresentar valores da CIM abaixo dos 100 µg/mL na grande maioria dos testes analisados. Thangamani *et al.* (2015) testaram esse fármaco *in vivo*, nas concentrações de 16 e 32 µg/mL, e encontraram redução da carga bacteriana. Esse desempenho do celecoxibe pode estar relacionado com a presença de uma sulfonamida em sua estrutura química. As sulfonamidas são moléculas sintéticas que apresentam estrutura organossulfurada com grupo SO₂NH₂, amplamente utilizadas na indústria farmacêutica estando presente em vários medicamentos e também em antimicrobianos (Wilden, 2010; Verma *et al.*, 2020; Ovung e Bhattacharyya, 2021). As sulfonamidas competem com ácido p-aminobenzoico, importante para a síntese de ácido fólico que posteriormente será importante para a formação do DNA, de modo a impossibilitar a replicação bacteriana (Ovung e Bhattacharyya, 2021). Segundo Verma e colaboradores (2020) a sulfonamida está presente também no meloxicam e piroxicam. Analisando o desempenho destes dois fármacos oxicans que apresentaram concentrações inibitórias mais altas que o celecoxibe, pode-se inferir que sua estrutura de

inibidor seletivo da COX-2 também tenha papel relevante nos resultados encontrados pelos artigos selecionados. Para elucidar este ponto seriam necessários testes com outro coxibe que também apresenta sulfonamida, o valdecoxibe.

Porém Thangamani e colaboradores (2015) relatam não ser possível empregar celecoxibe em infecções sistêmicas, e sugerem também formulações tópicas para conter bactérias em feridas. Também é sugerido formulações combinadas com antibióticos de uso tópico como a mupirocina, ácido fusídico, daptomicina e retapamulina, por exibirem efeito sinérgico com o celecoxibe. Assim, o caminho do reposicionamento dos anti-inflamatórios não esteroidais passa, não pelo reposicionamento para uso puro e direto, mas pela exploração do efeito sinérgico de suas combinações com antibióticos. A sinergia ocorre quando um fármaco apresenta ação inibitória do crescimento bacteriano e quando combinada a um antibiótico reduz a concentração necessária dele para sensibilizar os microrganismos (Altaf *et al.*, 2019). A atividade sinérgica de fármacos é uma possibilidade para reduzir a resistência aos antimicrobianos e a dosagem terapêutica (Zheng *et al.*, 2018). Baixas dosagens de antimicrobianos são menos prováveis de induzir mutações e resistência em bactérias sensíveis (Abbas *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

Nos trabalhos analisados foram observados alguns casos positivos de efeito sinérgico. O diclofenaco mostrou efeito de redução da concentração inibitória mínima de gentamicina e clindamicina em Ozturk *et al.* (2021) e ciprofloxacina em Gajdács (2020) e Ozturk *et al.* (2021). Também mostrou efeito sinérgico para a remoção de biofilme quando combinado com oxacilina em Queiroz *et al.* (2021) e Tabatabaeifar *et al.* (2022), canamicina ou tetraciclina Leão *et al.* (2020). De modo geral a sensibilização de *S. aureus* à gentamicina, ocorreu com diclofenaco (Ozturk *et al.*, 2021), ibuprofeno (Ozturk *et al.*, 2021; Tabatabaeifar *et al.*, 2022), cetorolaco (Gil *et al.*, 2020; Sekar *et al.*, 2024) e naproxeno (Ozturk *et al.*, 2021). Assim como, naproxeno reduziu pela metade a concentração inibitória mínima da vancomicina (Ozturk *et al.*, 2021) e ibuprofeno reduziu em 4 vezes a concentração inibitória de ciprofloxacina (Tabatabaeifar *et al.*, 2022). Com relação aos β -lactâmicos, o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno foram sinérgicos, reduzindo as concentrações inibitórias mínimas da cefuroxima (Chan *et al.*, 2017), cefepima, imipenem e meropenem (Tabatabaeifar *et al.*, 2022). Já o diclofenaco em baixas concentrações $\frac{1}{2}$ e $\frac{1}{4}$ da CIM combinado com oxacilina inibe o crescimento de bactérias MRSA (Zhang *et al.*, 2021; Queiroz *et al.*, 2021). Essa combinação reduz a concentração inibitória mínima da oxacilina em até 4 vezes para cepas clínicas e padronizadas. Ainda nesse grupo de antibióticos, o celecoxibe com 4 a 2 $\mu\text{g/mL}$ reduz a concentração inibitória mínima da oxacilina de 512 $\mu\text{g/mL}$ para 41 e 27 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente (Okpala *et al.*, 2024). O celecoxibe também apresentou sinergia com gentamicina, clindamicina, vancomicina, linezolida bem como com antibióticos de uso tópico como mupirocina, retapamulina e ácido

fusídico, quando testado em bactérias resistentes a vancomicina, mupirocina e linezolida (Thangamani *et al.*, 2015). Annamanedi e colaboradores (2017), bem como Kalle e Rizvi (2011) mostram que o celecoxibe aumenta a eficácia da ampicilina e reduzem a carga bacteriana no organismo modelo. No trabalho de Varma *et al.*, (2019) não houve ação sinérgica pois o celecoxibe não exibiu efeito antibacteriano. Mas, a combinação dos dois fármacos se mostra interessante, visto que o celecoxibe aumenta a permeabilidade da membrana permitindo a entrada da ampicilina na célula bacteriana.

Assim, os anti-inflamatórios podem ser utilizados por seu efeito sinérgico para potencializar a ação de antibióticos, seja por inibição de β -lactamases, bombas de efluxo, fatores de virulência ou ajudando na atividade imunológica (Boyd *et al.*, 2021; Ford *et al.*, 2021). Estes fármacos também podem ser úteis para formulação de derivados visando a criação de novos compostos ativos contra *S. aureus*. Como mostrado por Dumitrascu e colaboradores (2023) que utilizaram o carprofeno, um AINE de uso descontinuado para humanos porém administrado na veterinária, para criar compostos antibacterianos que tem biodisponibilidade oral e não são carcinogênicos. A mesma estratégia foi utilizada para o diclofenaco (Hamed *et al.*, 2021; Hamed *et al.*, 2023). Outra ação possível em baixas doses é a anti virulência como no caso do ácido acetilsalicílico e seu derivado diflunisal (Khodaverdian *et al.*, 2013), assim como Varma *et al.*, (2019) desenvolveu cristais de celecoxibe e ampicilina combinados. Cabe também buscar novas formulações que permitam a liberação localizada e lenta dos anti-inflamatórios em altas concentrações (Okpala *et al.*, 2024).

Conclusão

Com o levantamento foi possível concluir que os anti-inflamatórios não esteroidais apresentam atividade antimicrobiana *in vitro*, porém em altas concentrações inibitórias. Isso indica provável dificuldade para reposicioná-los diretamente em casos de infecção. Após a comparação das concentrações inibitórias mínimas foi constatada a variação de concentração inibitória entre os AINES e diferentes cepas, indicando variação interlaboratorial e inconsistência nos dados. Porém, mesmo com esses pontos negativos citados acima, os AINES se mostram como uma possível ferramenta. Seja pelo potencial sinérgico na terapia antimicrobiana, pela ação de sensibilização ou por dar base para a síntese de novos compostos ativos, capazes de agir na célula bacteriana e no biofilme. Entretanto, é necessário elucidar as doses de tratamento, os mecanismos de ação nas células bacterianas e analisar qual é o potencial de indução de resistência desses fármacos. Assim, serão necessários mais testes *in vitro* e *in vivo* para verificar a ação, o desempenho e desenvolver uma possível terapia.

Referências

Citações e referências no modelo Harvard, baseadas nas diretrizes da revista *Frontiers in Microbiology*. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/guidelines/author-guidelines>>.

Abbas, H.A., Atallah, H., El-Sayed, M.A. e El-Ganiny, A.M. (2020). Diclofenac Mitigates Virulence of Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Archives of Microbiology*, 202(10), pp.2751–2760. doi:<https://doi.org/10.1007/s00203-020-01992-y>.

Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogubu, C. O. *et al.* Molecular Docking as a Tool for the Discovery of Molecular Targets of Nutraceuticals in Diseases Management. *Scientific Reports*, vol. 13, no. 1, 17 Aug. 2023. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>.

Ahmad, I., Malak, H.A. e Abulreesh, H.H. (2021). Environmental Antimicrobial Resistance and Its Drivers: A Potential Threat to Public Health. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 27. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.08.001>.

Ahmadi, M., Bekeschus, S., Weltmann, K.-D., Von Woedtke, T. e Wende, K. (2022). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Recent Advances in the Use of Synthetic COX-2 Inhibitors. *RSC Medicinal Chemistry*, 13(5), pp.471–496. doi:<https://doi.org/10.1039/d1md00280e>.

Altaf, M., Ijaz, M., Ghaffar, A., Rehman, A. e Avais, M. (2019). Antibiotic Susceptibility Profile and Synergistic Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Antibacterial Activity of Resistant Antibiotics (Oxytetracycline And Gentamicin) Against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbial Pathogenesis*, 137, p.103755. doi:<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103755>.

Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P. e Young, C. (2015). Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*, 75(8), pp.859–77. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>.

Annis, D.H. e Craig, B.A. (2005). The Effect of Interlaboratory Variability on Antimicrobial Susceptibility Determination. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 53(1), pp.61–64. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.03.012>.

Balouiri, M., Sadiki, M. e Ibensouda, S.K. (2016). Methods For *In Vitro* Evaluating Antimicrobial Activity: A Review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), pp.71–79. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>.

Bard, J.D. e Lee, F. (2018). Why Can't We Just Use PCR? The Role of Genotypic *versus* Phenotypic Testing For Antimicrobial Resistance Testing. *Clinical Microbiology Newsletter*, 40(11), pp.87–95. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2018.05.003>.

Bastock, R.A., Marino, E.C., Wiemels, R.E., Holzschu, D.L., Keogh, R.A., Zapf, R.L. *et al.* (2021). *Staphylococcus aureus* Responds to Physiologically Relevant Temperature Changes by Altering Its Global Transcript and Protein Profile. *mSphere*, 6(2). doi:<https://doi.org/10.1128/msphere.01303-20>.

Batlouni, Michel. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares E Renais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 94, no. 4, Apr. 2010, pp. 556–563. doi:<https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010000400019>.

Bindu, S., Mazumder, S. e Bandyopadhyay, U. (2020). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Organ Damage: A Current Perspective. *Biochemical Pharmacology*, 180(1), p.114147. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.

Boyd, N.K., Teng, C. e Frei, C.R. (2021). Brief Overview of Approaches and Challenges in New Antibiotic Development: A Focus On Drug Repurposing. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. doi:<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.684515>.

Calatayud, S. e Esplugues, J.V. (2016). Chemistry, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of NSAIDs. *NSAIDs and Aspirin*, pp.3–16. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-33889-7_1.

Cha, Y., Erez, T., Reynolds, I.J., Kumar, D., Ross, J., Koytiger, G. *et al.* (2017). Drug Repurposing From the Perspective of Pharmaceutical Companies. *British Journal of Pharmacology*, 175(2), pp.168–180. doi:<https://doi.org/10.1111/bph.13798>.

Chan, E.W.L., Yee, Z.Y., Raja, I. e Yap, J.K.Y. (2017). Synergistic Effect Of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Antibacterial Activity of Cefuroxime and Chloramphenicol Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 10, pp.70–74. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.03.012>.

Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI] (2023). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Supplement M100. 33rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute.

Conaghan, P.G. (2012). A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology international*, 32(6), pp.1491–502. doi:<https://doi.org/10.1007/s00296-011-2263-6>.

Cook, M.A. e Wright, G.D. (2022). The Past, Present, and Future Of Antibiotics. *Science Translational Medicine*, 14(657). doi:<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo7793>.

Çağlayan, S.T. e Gurbanov, R.G. (2024). Modulation of Bacterial Membranes and Cellular Macromolecules By Dimethyl Sulfoxide: A Dose-Dependent Study Providing Novel Insights. *International journal of biological macromolecules*, 267, pp.131581–131581. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131581>.

De Oliveira, F.F.M., Torres, A.F., Gonçalves, T.B., Santiago, G.M.P., Carvalho, C.B.M., Aguiar, M.B. *et al.* (2013). Efficacy of *Plectranthus amboinicus*(Lour.) Spreng in a Murine Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Abscesses. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2013, pp.1–9. doi:<https://doi.org/10.1155/2013/291592>.

Diaz Iglesias, Y., Wilms, T., Vanbever, R. e Van Bambeke, F. (2019). Activity of Antibiotics against *Staphylococcus aureus* in an *In Vitro* Model of Biofilms in the Context of Cystic Fibrosis: Influence of the Culture Medium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(7). doi:<https://doi.org/10.1128/aac.00602-19>.

Diaz-Tang, G., Estefania Marin Meneses, Patel, K., Mirkin, S., García-Diéguez, L., Pajon, C. *et al.* (2022). Growth Productivity As a Determinant of the Inoculum Effect For Bactericidal Antibiotics. *Science Advances*, 8(50). doi:<https://doi.org/10.1126/sciadv.add0924>.

Doern, G.V. e Brecher, S.M. (2011). The Clinical Predictive Value (Or Lack Thereof) of the Results of *In Vitro* Antimicrobial Susceptibility Tests. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(9 Supplement), pp.S11–S14. doi:<https://doi.org/10.1128/jcm.00580-11>.

Donadu, M.G., Zanetti, S., Battah, B., Hetta, H.F., Matusovits, D., Kárpáti, K. *et al.* (2023). Drug repurposing in The Context of Common Bacterial Pathogens. *Acta Biologica Szegediensis*, 66(2), pp.140–149. doi:<https://doi.org/10.14232/abs.2022.2.140-149>.

Dumitrascu, F., Caira, M.R., Avram, S., Buiu, C., Udrea, A.M. e Vlad, I.M. (2023). Repurposing Anti-Inflammatory Drugs For Fighting Planktonic and Biofilm Growth. New Carbazole Derivatives Based on the NSAID Carprofen: Synthesis, *In Silico* and *In Vitro* Bioevaluation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. doi:<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1181516>.

Elmesseri, R.A., Saleh, S.E., Ghobish, S.A., Majrashi, T.A., Elsherif, H.M. e Aboshanab, K.M. (2023). Diclofenac and Meloxicam Exhibited Anti-Virulence Activities Targeting Staphyloxanthin Production in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 12(2), p.277. doi:<https://doi.org/10.3390/antibiotics12020277>.

El-Soudany, I., Elsayy, M., Emad, R. e Attia, N. (2024). Piroxicam repurposing Approach as an Anti-Virulence Agent Against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. *Microbes and Infectious Diseases /Microbes and Infectious Diseases*, 5(2). doi:<https://doi.org/10.21608/mid.2024.271311.1805>.

Fan, J., Fu, A. e Zhang, L. Progress in Molecular Docking. *Quantitative Biology*, vol. 7, no. 2, June 2019, pp. 83–89. doi: <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>.

Faruki, Z., Hossain, A.K.M.M., Kumar Jha, M., Hasan, A.K.M.B., Razzaque, E. e Bhuiyan, M.A. (2013). Solubility Enhancement of an Inadequately Water Soluble Drug (Ketorolac Tromethamine) by Using Different Vehicles. *IPP*, 1(3), pp.162–171.

Fontes, L. B. A., Nascimento, T. C., Ferrari, G. A., Almeida, A. C. A. e Piva, L. C. F. Fármacos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais – Uma Revisão de Literatura. Vol. 7, no. 2, 2022, pp. 25–31, revista.unifagoc.edu.br/index.php/saude/article/view/992.

Ford, C.A., Hurford, I.M. e Cassat, J.E. (2021). Antivirulence Strategies For the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections: A Mini Review. *Frontiers in Microbiology*, 11. doi:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.632706>.

Gajdács, M. (2020). Non-Antibiotic Pharmaceutical Agents as Antibiotic Adjuvants. *Acta Biologica Szegediensis*, 64(1), pp.17–24. doi:<https://doi.org/10.14232/abs.2020.1.17-24>.

Gajic, I., Kabic, J., Kekic, D., Jovicevic, M., Milenkovic, M., Mitic Culafic, D. *et al.* (2022). Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods. *Antibiotics*, 11(4), p.427. doi:<https://doi.org/10.3390/antibiotics11040427>.

Gil, D., Daffinee, K., Friedman, R., Bhushan, B., Muratoglu, O.K., LaPlante, K. *et al.* (2019). Synergistic Antibacterial Effects of Analgesics and Antibiotics Against *Staphylococcus*

aureus. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 96(4), p.114967. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114967>.

Hamed, M.M, El-Dean, A.M.K., Abdel-Mohsen, S.A. e Tolba, M.S. (2021). New Diclofenac Derivatives as Anti-Microbial, Anti-Inflammatory Agents: Design, Synthesis, Biological Screening, And Molecular Docking Study. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 47(1), pp.208–220. doi:<https://doi.org/10.1134/s1068162021010088>.

Hamed, M.M., Sayed, M., Abdel-Mohsen, S.A., Saddik, A.A., Ibrahim, O.A., El-Dean, A.M.K. *et al.* (2023). Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies of Novel Diclofenac Derivatives as Antibacterial Agents. *Journal of Molecular Structure*, 1273, p.134371. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134371>.

Hossain, T.J. (2024). Methods For Screening and Evaluation of Antimicrobial Activity: A Review of Protocols, Advantages, and Limitations. *European journal of microbiology & immunology*, 14(2). doi:<https://doi.org/10.1556/1886.2024.00035>.

Hou, Z., Liu, L., Wei, J. e Xu, B. (2023). Progress in the Prevalence, Classification and Drug Resistance Mechanisms of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection and Drug Resistance*, Volume 16, pp.3271–3292. doi:<https://doi.org/10.2147/idr.s412308>.

Hua, Y., Dai, X., Xu, Y., Xing, G., Liu, H., Lu, T. *et al.* (2022). Drug Repositioning: Progress and Challenges in Drug Discovery For Various Diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, p.114239. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114239>.

Humphries, R.M., Miller, L.A., Zimmer, B., Matuschek, E. e Hindler, J.A. (2023). Contemporary Considerations For Establishing Reference Methods For Antibacterial Susceptibility Testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 61(6). doi:<https://doi.org/10.1128/jcm.01886-22>.

Iyevhobu, Ko. Super Bugs: The Menace of Antimicrobial Resistance. *Annals of Immunology & Immunotherapy*, vol. 3, no. 2, 2021. doi:<https://doi.org/10.23880/aia-16000147>.

Jiang, Y., Wang, S., Wu, H., Qin, H., Ren, M., Lin, J. *et al.* (2019). Aspirin Alleviates Orthopedic Implant-Associated Infection. *International Journal of Molecular Medicine*. doi:<https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4298>.

Juárez-López, D. e Schcolnik-Cabrera, A. (2021). Drug Repurposing: Considerations to Surpass While Re-Directing Old Compounds For New Treatments. *Archives of Medical Research*, 52(3), pp.243–251. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.021>.

Kalia, V.C., Patel, S.K.S. e Lee, J.-K. (2023). Bacterial Biofilm Inhibitors: An Overview. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 264, p.115389. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115389>.

Kalle, A.M. e Rizvi, A. (2010). Inhibition of Bacterial Multidrug Resistance by Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(1), pp.439–442. doi:<https://doi.org/10.1128/aac.00735-10>.

Karlowsky, J.A., Laing, N.M., Kaplan, N., Hoban, D.J., Zhanel, G.G., Baudry, T. *et al.* (2007). *In Vitro* Activity of Api-1252, A Novel Fabi Inhibitor, Against Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(4), pp.1580–1581. doi:<https://doi.org/10.1128/aac.01254-06>.

Kaul, G., Shukla, M., Dasgupta, A. e Chopra, S. (2019). Update on Drug-Repurposing: is it Useful for Tackling Antimicrobial Resistance? *Future Microbiology*, 14(10), pp.829–831. doi:<https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0122>.

Kavanagh, A., Ramu, S., Gong, Y., Cooper, M.A. e Blaskovich, M.A.T. (2019). Effects of Microplate Type and Broth Additives on Microdilution MIC Susceptibility Assays. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(1). doi:<https://doi.org/10.1128/aac.01760-18>.

Khan, Z.A., Siddiqui, M.F. e Park, S. (2019). Current and Emerging Methods of Antibiotic Susceptibility Testing. *Diagnostics*, 9(2), p.49. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics9020049>.

Khodaverdian, V., Pesho, M., Truitt, B., Bollinger, L., Patel, P., Nithianantham, S. *et al.* (2013). Discovery of Antivirulence Agents against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(8), pp.3645–3652. doi:<https://doi.org/10.1128/aac.00269-13>.

Kim, W.-J., Kim, S.-H. e Kang, D.-H. (2020). Thermal and Non-Thermal Treatment Effects on *Staphylococcus aureus* Biofilms Formed at Different Temperatures and Maturation Periods. *Food Research International*, 137, p.109432. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109432>.

Kowalska-Krochmal, B. e Dudek-Wicher, R. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*, 10(2), p.165. doi:<https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>.

Kumar, S. and Roy, V. (2023). Repurposing Drugs: An Empowering Approach to Drug Discovery and Development. *Drug Research*, [online] 73(09), pp.481–490. doi:<https://doi.org/10.1055/a-2095-0826>.

Kwon, J.H. e Powderly, W.G. (2021). The Post-Antibiotic Era is Here. *Science*, 373(6554), pp.471–471. doi:<https://doi.org/10.1126/science.abl5997>.

Lade, H. e Kim, J. S. Molecular Determinants of β -Lactam Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA): An Updated Review. *Antibiotics*, vol. 12, no. 9, 24 Aug. 2023, pp. 1362–1362. doi:<https://doi.org/10.3390/antibiotics12091362>.

Laudy, A.E., Mrowka, A., Krajewska, J. e Tyski, S. (2016). The Influence of Efflux Pump Inhibitors on the Activity of Non-Antibiotic NSAIDS against Gram-Negative Rods. *PLOS ONE*, 11(1), p.e0147131. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147131>.

Lavallée, C., Rouleau, D., Gaudreau, C., Roger, M., Tsimiklis, C., Locas, M.-C. *et al.* (2010). Performance of an Agar Dilution Method and a Vitek 2 Card for Detection of Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus* spp. 48(4), pp.1354–1357. doi:<https://doi.org/10.1128/jcm.01751-09>.

Leão, C., Borges, A. e Simões, M. (2020). NSAIDs as a Drug Repurposing Strategy for Biofilm Control. *Antibiotics*, 9(9), p.591. doi:<https://doi.org/10.3390/antibiotics9090591>.

Lee, D.-G., Murakami, Y., Andes, D.R. e Craig, W.W. (2013). Inoculum Effects of Ceftobiprole, Daptomycin, Linezolid, and Vancomycin with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* at Inocula of 10^5 and 10^7 CFU Injected into Opposite Thighs of Neutropenic Mice. 57(3), pp.1434–1441. doi:<https://doi.org/10.1128/aac.00362-12>.

Liu, Y., Tong, Z., Shi, J., Li, R., Upton, M. e Wang, Z. (2021). Drug Repurposing for Next-Generation Combination Therapies Against Multidrug-Resistant Bacteria. *Theranostics*, 11(10), pp.4910–4928. doi:<https://doi.org/10.7150/thno.56205>.

Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G. *et al.* Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Bacteria: An International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 18, no. 3, 2012, pp. 268–281. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.

Magréault, S., Jauréguay, F., Carbonnelle, E. e Zahar, J.-R. (2022). When and How to Use MIC in Clinical Practice? *Antibiotics*, [online] 11(12), p.1748. doi:<https://doi.org/10.3390/antibiotics11121748>.

Mahfouz, A.A., Said, H.S., Elfeky, S.M. e Shaaban, M.I. (2023). Inhibition of Erythromycin and Erythromycin-Induced Resistance among *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. *Antibiotics*, 12(3), p.503. doi:<https://doi.org/10.3390/antibiotics12030503>.

Makarova, O., Johnston, P., Walther, B., Rolff, J. e Roesler, U. (2017). Complete Genome Sequence of the Disinfectant Susceptibility Testing Reference Strain *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* ATCC 6538. *Genome Announcements*, 5(19). doi:<https://doi.org/10.1128/genomea.00293-17>.

Mouton, J.W., Meletiadiis, J., Voss, A. e Turnidge, J. (2018). Variation of MIC Measurements: the Contribution of Strain and Laboratory Variability to Measurement Precision. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(9), pp.2374–2379. doi:<https://doi.org/10.1093/jac/dky232>.

Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G.R., Gray, A. *et al.* (2022). Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *The Lancet*, 399(10325), pp.629–655. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

Neves, A.C.S., Silva, A.M.B., de Almeida, L.R., dos Santos Filho, J.M., de Vasconcelos, A.L. e Cavalcanti, U.D.N.T. (2021). Potenciais Interações Medicamentosas Associadas a Antimicrobianos e Anti-Inflamatórios Comumente Prescritos em Odontologia. *BIOFARM - Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 17(4), pp.1248–1268.

Nikolic, P. e Mudgil, P. (2023). The Cell Wall, Cell Membrane and Virulence Factors of *Staphylococcus aureus* and Their Role in Antibiotic Resistance. *Microorganisms*, 11(2), p.259. doi:<https://doi.org/10.3390/microorganisms11020259>.

Nishimura, Y. e Hara, H. (2018). Drug Repositioning: Current Advances and Future Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 9. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01068>.

Nwobodo, D.C, Ugwu, M.C., Oliseloke Anie, C., Al-Ouqaili, M.T.S., Chinedu Ikem, J., Victor Chigozie, U. *et al.* (2022). Antibiotic resistance: The Challenges and Some Emerging Strategies for Tackling a Global Menace. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(9). doi:<https://doi.org/10.1002/jcla.24655>.

Okpala, O.E., Rondevaldova, J., Osei-Owusu, H., Kudera, T., Kokoskova, T. and Kokoska, L. (2024). Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to Anti-Inflammatory Drugs with a Focus on

the Combinatory Effect of Celecoxib with Oxacillin *In Vitro*. *Molecules*, 29(15), p.3665. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules29153665>.

Oliveira, I.M., Borges, A., Borges, F. e Simões, M. (2019). Repurposing Ibuprofen to Control *Staphylococcus aureus* Biofilms. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, pp.197–205. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.046>.

Ortega, E., Abriouel, H., Lucas, R. e Gálvez, A. Multiple Roles of *Staphylococcus Aureus* Enterotoxins: Pathogenicity, Superantigenic Activity, and Correlation to Antibiotic Resistance. *Toxins*, vol. 2, no. 8, 10 Aug. 2010, pp. 2117–2131. doi:<https://doi.org/10.3390/toxins2082117>.

Ovung, A. e Bhattacharyya, J. Sulfonamide Drugs: Structure, Antibacterial Property, Toxicity, and Biophysical Interactions. *Biophysical Reviews*, vol. 13, no. 2, 29 Mar. 2021, pp. 259–272. doi:<https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>.

Ozturk, İ., Eraç, Y., Ballar Kirmizibayrak, P. e Ermertcan, Ş. (2021). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Alter Antibiotic Susceptibility and Expression of Virulence-Related Genes and Protein A of *Staphylococcus aureus*. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(2), pp.835–847. doi:<https://doi.org/10.3906/sag-2003-60>.

Paes Leme, R.C. e da Silva, R.B. (2021). Antimicrobial Activity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs on Biofilm: Current Evidence and Potential for Drug Repurposing. *Frontiers in Microbiology*, 12, p.707629. doi:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.707629>.

Pai, L., Patil, S., Liu, S. e Wen, F. (2023). A Growing Battlefield in the War Against Biofilm-Induced Antimicrobial Resistance: Insights From Reviews on Antibiotic Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. doi:<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1327069>.

Pillaiyar, T., Meenakshisundaram, S., Manickam, M. e Sankaranarayanan, M. (2020). A Medicinal Chemistry Perspective of Drug Repositioning: Recent Advances and Challenges in Drug Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 195, p.112275. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112275>.

Pirlamarla, P. e Bond, R.M. (2016). FDA Labeling of Nsaids: Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Cardiovascular Disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(8), pp.675–680. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.04.011>.

Queiroz, H.A., da Silva, C.R., de Andrade Neto, J.B., do AV Sá, L.G., BSA, F., Moreno, L.S. *et al.* (2021). Synergistic Activity of Diclofenac Sodium with Oxacillin Against Planktonic Cells and Biofilm of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Strains. *Future Microbiology*, 16(6), pp.375–387. doi:<https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0095>.

Rebelo, A.R., Bortolaia, V., Leekitcharoenphon, P., Schrøder Hansen, D., Linde Nielsen, H., Ellermann-Eriksen, S. *et al.* (2022). One Day in Denmark: Comparison of Phenotypic and Genotypic Antimicrobial Susceptibility Testing in Bacterial Isolates From Clinical Settings. *Frontiers in Microbiology*, 13. doi:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.804627>.

Reslinski, A., Dąbrowiecki, S. e Głowacka, K. (2013). The Impact of Diclofenac and Ibuprofen on Biofilm Formation on the Surface of Polypropylene Mesh. *Hernia*, 19(2), pp.179–185. doi:<https://doi.org/10.1007/s10029-013-1200-x>.

Romaine, A.P., Loureiro, F.F. e Da Silva, F.V.M. (2021). Adverse Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDS) in Brazil: A Systematic Review. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), pp.54653–54661. doi:<https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-049>.

Rupp, C., Steckel, H. e Müller, B.W. (2010). Solubilization of Poorly Water-Soluble Drugs by Mixed Micelles Based on Hydrogenated Phosphatidylcholine. *International Journal of Pharmaceutics*, 395(1-2), pp.272–280. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.05.025>.

Schuurmans, J.M., Nuri Hayali, A.S., Koenders, B.B. e Ter Kuile, B.H. (2009). Variations in MIC Value Caused by Differences in Experimental Protocol. *Journal of Microbiological Methods*, 79(1), pp.44–47. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2009.07.017>.

Seedher, N. e Bhatia, S. (2003). Solubility Enhancement of COX-2 Inhibitors Using Various Solvent Systems. *AAPS PharmSciTech*, 4(3), pp.36–44. doi:<https://doi.org/10.1208/pt040333>.

Sekar, A., Gil, D., Tierney, P., McCanne, M., Daesety, V., Trendafilova, D. *et al.* (2024). Synergistic Use of Anti-Inflammatory Ketorolac and Gentamicin to Target Staphylococcal Biofilms. *Journal of Translational Medicine*, 22(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12967-024-04871-y>.

Smith, E.C.J., Kaatz, G.W., Seo, S.M., Wareham, N., Williamson, E.M. e Gibbons, S. (2007). The Phenolic Diterpene Totarol Inhibits Multidrug Efflux Pump Activity in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(12), pp.4480–4483. doi:<https://doi.org/10.1128/aac.00216-07>.

Soni, I., Chakrapani, H. e Chopra, S. (2015). Draft Genome Sequence of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. *Genome Announcements*, 3(5). doi:<https://doi.org/10.1128/genomea.01095-15>.

Summer, K., Browne, J., Hollanders, M. e Benkendorff, K. (2022). Out of control: The Need for Standardised Solvent Approaches and Data Reporting in Antibiofilm Assays Incorporating Dimethyl-Sulfoxide (DMSO). *Biofilm*, p.100081. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2022.100081>.

Tabatabaeifar, F., Isaei, E., Kalantar-Neyestanaki, D. e Morones-Ramírez, J.R. (2022). Antimicrobial and Antibiofilm Effects of Combinatorial Treatment Formulations of Anti-Inflammatory Drugs—Common Antibiotics against Pathogenic Bacteria. *Pharmaceutics (Basel)*, 15(1), pp.4–4. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010004>.

Tahaei, S.A.S., Stájer, A., Barrak, I., Ostorházi, E., Szabó, D. e Gajdács, M. (2021). Correlation Between Biofilm-Formation and the Antibiotic Resistant Phenotype in *Staphylococcus aureus* Isolates: A Laboratory-Based Study in Hungary and a Review of the Literature. *ProQuest*, 14, pp.1155–1168. doi:<https://doi.org/10.2147/IDR.S303992>.

Talevi, A. e Bellera, C.L. (2019). Challenges and Opportunities With Drug Repurposing: Finding Strategies to Find Alternative Uses of Therapeutics. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15(4), pp.397–401. doi:<https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1704729>.

Tanase, M., Răducan, A., Oancea, P., Ditu, L.M., Stan, S.M., Petcu, C. *et al.* (2021). Mixed Pluronic—Cremophor Polymeric Micelles as Nanocarriers for Poorly Soluble Antibiotics—The Influence on the Antibacterial Activity. *Pharmaceutics*, 13(4), pp.435–435. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040435>.

Thangamani, S., Younis, W. e Seleem, M.N. (2015). Repurposing Celecoxib as a Topical Antimicrobial Agent. *Frontiers in Microbiology*, 6. doi:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00750>.

Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jolify, P. e Silva-Jr. F. P. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 18, 15 Sept. 2019, p. 4574. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>.

Trevisan, C.L.M., Carraro, A. e Baldari, G.L.A. (2023). Treatment Satisfaction, Efficacy, and Tolerability of Low-Dose Diclofenac Epolamine Soft Capsules in Acute, Mild, or Moderate Musculoskeletal Pain: A Prospective Open-Label, Single-Arm Interventional Study. *Pain and therapy*, 12(5), pp.1149–1163. doi:<https://doi.org/10.1007/s40122-023-00531-z>.

Turner, N.A., Sharma-Kuinkel, B.K., Maskarinec, S.A., Eichenberger, E.M., Shah, P.P., Carugati, M. and *et al.* (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An Overview of Basic and Clinical Research. *Nature reviews. Microbiology*, 17(4), pp.203–218. doi:<https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>.

Turner, T., Ruiz, G., Gerstel, J. e Langland, J. (2021). Characterization of the Antibacterial Activity From Ethanolic Extracts of the Botanical, *Larrea tridentata*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12906-021-03344-9>.

Vadivelu, N., Gowda, A.M., Urman, R.D., Jolly, S., Kodumudi, V., Maria, M. and *et al.* (2014). Ketorolac Tromethamine - Routes and Clinical Implications. *Pain Practice*, 15(2), pp.175–193. doi:<https://doi.org/10.1111/papr.12198>.

Varma, G.Y.N., Kummari, G., Paik, P. e Kalle, A.M. (2019). Celecoxib Potentiates Antibiotic Uptake by Altering Membrane Potential and Permeability in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(12), pp.3462–3472. doi:<https://doi.org/10.1093/jac/dkz391>.

Varela, M. F., Stephen, J., Lekshmi, M., Ojha, M., Wenzel, N., Sanford, L. M. *et al.* Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics*, vol. 10, no. 5, 17 May 2021, p. 593. doi:<https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>.

Vázquez-Sánchez, D., Habimana, O. e Holck, A. (2012). Impact of Food-Related Environmental Factors on the Adherence and Biofilm Formation of Natural *Staphylococcus aureus* Isolates. *Current Microbiology*, 66(2), pp.110–121. doi:<https://doi.org/10.1007/s00284-012-0247-8>.

Verma, S.K., Verma, R., Xue, F., Thakur, P. K., Girish, Y. R. e Rakesh, K. P. Antibacterial Activities of Sulfonyl or Sulfonamide Containing Heterocyclic Derivatives and Its Structure-Activity Relationships (SAR) Studies: A Critical Review. *Bioorganic Chemistry*, vol. 105, Dec. 2020, p. 104400. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104400>.

Vestergaard, M., Frees, D. e Ingmer, H. (2019). Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology Spectrum*, 7(2). doi:<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0057-2018>.

Wiegand, I., Hilpert, K. e Hancock, R.E.W. (2008). Agar and Broth Dilution Methods to Determine the Minimal Inhibitory Concentration (MIC) of Antimicrobial Substances. *Nature protocols*, 3(2), pp.163–75. doi:<https://doi.org/10.1038/nprot.2007.521>.

Wilden, Jonathan D. The Sulfonamide Motif as a Synthetic Tool. *Journal of Chemical Research*, vol. 34, no. 10, Oct. 2010, pp. 541–548, <https://doi.org/10.3184/030823410x12857514635822>.

Wirth, T., Lafforgue, P. e Pham, T. (2024). NSAID: Current Limits to Prescription. *Joint Bone Spine*, 91(4), p.105685. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105685>.

World Health Organization. Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance to Guide Research, Development and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. WHO, 2024. www.who.int/publications/i/item/9789240093461.

Yimer, E.M., Mohammed, O.A. e Mohammedseid, S.I. (2018). Pharmacological Exploitation of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs as Potential Sources of Novel Antibacterial Agents. *Anti-Infective Agents*, 16. doi:<https://doi.org/10.2174/2211352516666181008114542>.

Younis, W., AbdelKhalek, A., Mayhoub, A.S. e Seleem, M.N. (2017). *In Vitro* Screening of an FDA-Approved Library Against ESKAPE Pathogens. *Current Pharmaceutical Design*, 23(14). doi:<https://doi.org/10.2174/1381612823666170209154745>.

Zhang, S., Qu, X., Tang, H., Wang, Y., Yang, H., Yuan, W. and *et al.* (2021). Diclofenac Resensitizes Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to β -Lactams and Prevents Implant Infections. *Advanced Science*, [online] 8(13), p.2100681. doi:<https://doi.org/10.1002/advs.202100681>.

Zheng, W., Sun, W. e Simeonov, A. (2017). Drug Repurposing Screens and Synergistic Drug-Combinations for Infectious Diseases. *British Journal of Pharmacology*, 175(2), pp.181–191. doi:<https://doi.org/10.1111/bph.13895>.