



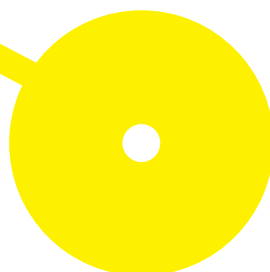
MESTRADO

ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA – MICROBIOLOGIA E SAÚDE PÚBLICA

Influência do uso de *Lactobacillus* e seus derivados no controlo de infeções por *MRSA*: Revisão Sistemática

Raquel Maria da Silva Martins

09/2024





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

**Influência do uso de *Lactobacillus* e seus derivados no controlo de infeções por *MRSA*:
Revisão Sistemática**

Autor

Raquel Maria da Silva Martins

Orientador(es)

Professora Coordenadora Especialista em ACSP/Maria Manuela Amorim de Silva e Sousa/
ESS, PPorto

Professora Adjunta Especialista em ACSP/Maria Céu Ribeiro Lamas/ ESS, PPorto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de **Mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública – Microbiologia e Saúde Pública**, pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Resumo

Staphylococcus aureus é uma bactéria comensal que pode causar infecções graves, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. A resistência bacteriana, como o *MRSA*, tornou-se um problema crescente. Novas abordagens, como o uso de probióticos, especialmente *Lactobacillus*, estão a ser exploradas para combater infecções resistentes.

Este estudo realizou uma revisão sistemática seguindo as diretrizes *PRISMA*. As bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect* foram utilizadas para a pesquisa de artigos, aplicando descritores e filtros. Após a análise de 260 artigos, 21 estudos relevantes sobre a relação entre *Lactobacillus* e *MRSA* foram incluídos.

A maioria dos estudos revistos concentrou-se na Ásia, refletindo o interesse crescente em biotecnologia e probióticos nessa região. *L. plantarum* foi a espécie mais investigada, devido à sua capacidade de produzir bacteriocinas que inibem o crescimento do *MRSA* e a sua formação de biofilmes. *L. rhamnosus* também apresentou resultados promissores, competindo com o *MRSA* por nutrientes e adesão celular. Além disso, vários estudos destacaram a ação dos *Lactobacillus* na modulação da resposta imunológica e assim, o seu benefício no tratamento de infecções.

O uso de *Lactobacillus* como adjuvante no tratamento de *MRSA* é promissor, mas são necessárias mais investigações clínicas para garantir a eficácia e segurança em diferentes populações e contextos clínicos.

Palavras-Chave: *Lactobacillus*; *MRSA*; Resistência antimicrobiana; Probióticos; Infecções.

Abstract

Staphylococcus aureus is a commensal bacterium that can cause severe infections, particularly in immunocompromised individuals. Bacterial resistance, exemplified by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), has become an increasing concern. Innovative approaches, such as the use of probiotics, particularly *Lactobacillus*, are being researched to combat resistant infections.

This study conducted a systematic review following the PRISMA guidelines. The databases *PubMed* and *ScienceDirect* were utilized for the literature search, applying descriptors and filters. After analyzing 260 articles, 21 relevant studies on the relationship between *Lactobacillus* and MRSA were included.

Most of the reviewed studies focused on Asia, reflecting the growing interest in biotechnology and probiotics in that region. *L. plantarum* was the most investigated species due to its ability to produce bacteriocins that inhibit MRSA growth and biofilm formation. *L. rhamnosus* also demonstrated promising results by competing with MRSA for nutrients and cell adhesion. Furthermore, several studies highlighted the role of *Lactobacillus* in modulating the immune response, which may be beneficial in the treatment of infections.

The use of *Lactobacillus* as an adjunct in the treatment of MRSA is promising; however, further clinical research is necessary to ensure efficacy and safety across different populations and clinical contexts.

Key words: *Lactobacillus*; MRSA; Antimicrobial resistance; Probiotics; Infections.

Índice

Lista de Abreviaturas.....	V
Índice de Figuras	VI
Índice de Tabelas	VI
1. Introdução.....	1
1.1. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina	2
1.1.1. Infecções por <i>MRSA</i> e respectivas implicações	5
1.1.2. Diferenças dos tipos de <i>MRSA</i> na resistência a antibióticos	5
1.1.3. Transmissão de <i>MRSA</i> entre humanos e animais.....	7
1.1.4. Abordagem antibiótica no tratamento de infecções por <i>MRSA</i>	8
1.1.5. Abordagens inovadoras para tratar infecções por <i>MRSA</i> : Os Probióticos como agentes terapêuticos.....	9
1.2. <i>Lactobacillus</i>	9
1.2.1. Aplicabilidade dos <i>Lactobacillus</i>	11
2. Objetivos.....	13
3. Metodologia	13
4. Resultados.....	15
5. Discussão.....	18
5.1. Caracterização dos resultados.....	18
5.2. Produção de bacteriocinas	18
5.3. Inibição do biofilme	19
5.4. Competição por sítio de adesão e nutrientes.....	20
5.5. Modulação da resposta imunitária.....	20
5.6. Produção de ácidos orgânicos	21
5.7. Efeitos adversos	21
5.8. Limitações ao estudo.....	21
6. Conclusão.....	22
Referências Bibliográficas.....	23

Lista de Abreviaturas

ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
CA-MRSA	<i>MRSA associada à comunidade</i>
CFSs	<i>Cell-free supernatants</i>
CIM	<i>Concentração inibitória mínima</i>
CIP	<i>Ciprofloxacina</i>
CRL	<i>Centro de Referência para Lactobacillus</i>
DSM	<i>Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen</i>
FTDC	<i>Fermentation – Technology development center</i>
HA-MRSA	<i>MRSA associado aos cuidados de saúde</i>
LA-MRSA	<i>MRSA associado a animais de produção</i>
MGEs	<i>Elementos genéticos móveis</i>
MRSA	<i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
MTCC	<i>Microbial Type Culture Collection</i>
PBP	<i>Proteínas de ligação à penicilina</i>
PBP2a	<i>Espécie mutante de PBP</i>
pH	<i>Potencial hidrogeniônico</i>
PMF	<i>Potencial de membrana</i>
PMNs	<i>Leucócitos polimorfonucleares</i>
Prisma	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
PTCC	<i>Coleção de culturas persas</i>
PVL	<i>Leucocidina de Panton-Valentine</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCCmec	<i>Cassete estafilocócica</i>
VIH	<i>Vírus da imunodeficiência humana</i>
VRSA	<i>Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus</i>

Índice de Figuras

Figura 1 Infecções causadas por <i>S. aureus</i>	2
Figura 2 Classes de antibacterianos segundo o alvo bacteriano.....	3
Figura 3 Expressão da forma alternativa da proteína de ligação à penicilina PBP2, chamada PBP2a, com afinidade de ligação reduzida ao antibiótico	4
Figura 4 Ação da leucocidina de Panton-Valentine na necrose tecidual	6
Figura 5 Distribuição e Transmissão de MRSA entre Humanos e Animais.....	8
Figura 6 Espécies de <i>Lactobacillus</i> mais comuns	10
Figura 7 Mecanismos antibacterianos dos probióticos contra o MRSA	12
Figura 8 Árvore de decisão PRISMA.....	14

Índice de Tabelas

Tabela 1 Critérios de inclusão e exclusão.....	14
Tabela 2 Sumário de resultados.....	15

1. Introdução

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), cujo nome provém da palavra grega *staphylé*, que significa “cacho de uvas”. É um coco Gram-positivo, imóvel e não formador de esporos capsulado. É microscopicamente identificado pela sua tendência para se agrupar em formas irregulares evidenciando o crescimento em vários planos e pelo seu resultado positivo no teste da catalase e coagulase. No Homem, esta bactéria prospera na pele e nas membranas mucosas, cresce rapidamente em condições aeróbicas ou anaeróbicas, forma biofilmes e, por ser uma bactéria comensal, pode ser transportada pelo hospedeiro por longos períodos sem causar doença. (1) Esta bactéria foi isolada pela primeira vez por Alexander Ogston em 1880, durante uma investigação de septicemias, envolvendo 88 amostras de pus provenientes de feridas. (2)

A colonização por *S. aureus* pode ocorrer nas narinas, traqueia, pregas da pele, reto ou numa ferida aberta, como uma úlcera. Estudos (3–5) demonstraram que cerca de 30% da população pode estar colonizada nasalmente por *S. aureus* e que a colonização aumenta o risco de desenvolver infeções mais graves, particularmente em doentes com vírus da imunodeficiência humana (VIH), pacientes imunocomprometidos, pacientes com dispositivos intravasculares, pacientes com feridas, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ou transplantes e pacientes em diálise. Devido a uma maior exposição, os trabalhadores hospitalares têm maior probabilidade de serem colonizados do que a população em geral. (6–9) . A colonização aumenta o risco de infeção quando as defesas do hospedeiro são comprometidas por perturbação física ou outros fatores, como doenças. (10–12) Nos humanos, o *S. aureus* causa uma grande variedade de infeções, incluindo intoxicações alimentares e infeções de feridas cirúrgicas, que podem variar de ligeiras a graves, podendo mesmo ser fatais. (9–16)

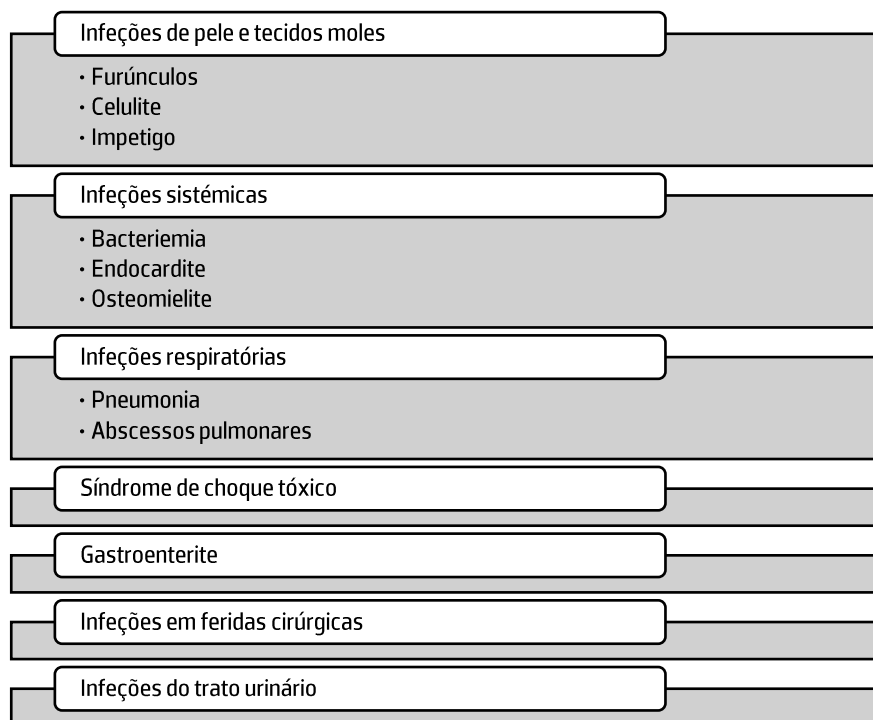


Figura1 Infecções causadas por *S. aureus*.

1.1. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

Após o sucesso da antibioterapia inicial com a penicilina no tratamento de infecções causadas por *S. aureus*, algumas estirpes desenvolveram resistência a este antibiótico, tornando-se numa ameaça em contexto hospitalar na década de 1950, requerendo o uso da meticilina.(7,8) Na década de 1980 surgiam as estirpes *S. aureus* resistentes à meticilina, designadas como *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* sendo considerado o principal patógeno nosocomial em todo o mundo. (21)

A história da infeção por *MRSA* remonta a 1961, ano em que foi descrita pela primeira vez. Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (22) e o *European Centre for Disease Prevention and Control* (23), o *MRSA* é considerado uma grande ameaça à saúde pública devido à sua crescente prevalência em hospitais, na comunidade e em animais. (24,25)

A resistência bacteriana pode ocorrer quando as bactérias sofrem alterações genéticas, por mutação, transformação (26,27), transdução (28,29) , conjugação (30,31), transposição (32,33) ou recombinação homóloga. (34)

De uma maneira geral, os antibióticos são substâncias antibacterianas que podem ser divididas em bactericidas e bacteriostáticas e podem ser naturais ou sintéticos. Atuam em diferentes locais das bactérias, mediante o seu mecanismo de ação e alvo. Assim, serão

classificados como beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) e glicopeptídeos (como vancomicina) se atuarem sobre a parede celular; macrólidos e tetraciclina para os que atuam nos ribossomas, interferindo na síntese proteica; metronidazol, quinolonas e rifamicinas, atuam no citoplasma, afetando a síntese de ácidos nucleicos. (35,36) Na Figura 2, estão resumidas as classes de antibióticos consoante o seu modo de ação. (37)

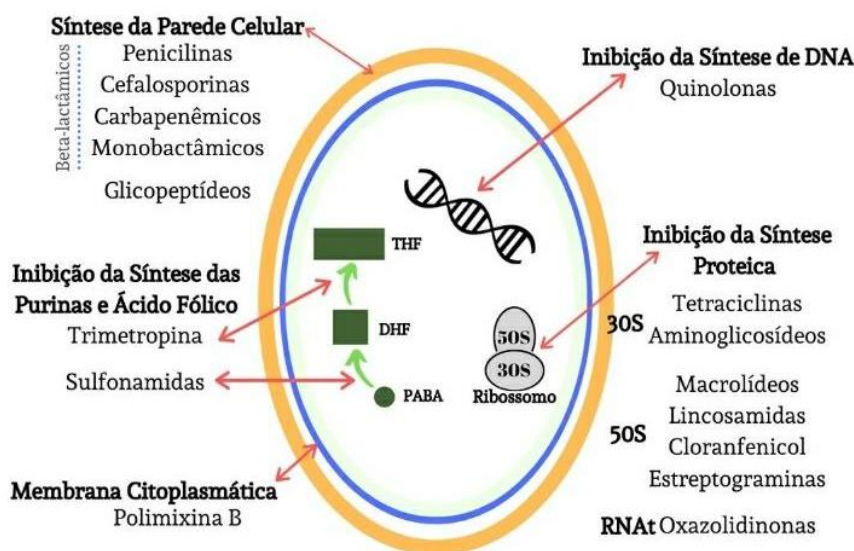


Figura 2 Classes de antibacterianos segundo o alvo bacteriano. Adaptado de (37)

Na sequência da ampla utilização da penicilina para tratar infecções bacterianas, o *S. aureus* desenvolveu a capacidade de produzir β -lactamases, enzimas com capacidade de destruir o anel β -lactâmico dos antibióticos, tornando-os ineficazes. Para contornar essa resistência, a meticilina foi introduzida em 1959 como uma alternativa, sendo um antibiótico resistente à ação das β -lactamases. No entanto, pouco tempo após sua introdução, foram identificadas estirpes de *MRSA* que adquiriram o gene *mecA*. (38,39)

A resistência à meticilina pode ser determinada clinicamente pela detecção do gene *mecA* por testes de Reação em Cadeia da Polimerase, bem como pela resistência à cefoxitina. (40) As espécies resistentes à meticilina, normalmente, transportam o gene *mecA* que codifica uma proteína de ligação à penicilina (PBP2a), que é responsável por este tipo de resistência antimicrobiana. Na maioria estirpes, *mecA* faz parte de um cromossoma móvel integrado chamado cassete estafilocócica (SCCmec). Esta PBP2a possui um peptidoglicano com atividade de transpeptidase, com menor afinidade por antibióticos beta-lactâmicos em relação à proteína de ligação à penicilina (PBP), enzima que participa

na construção do peptidoglicano, um polímero que fornece estrutura e resistência às bactérias, como pode ser observado na Figura 3. (41)

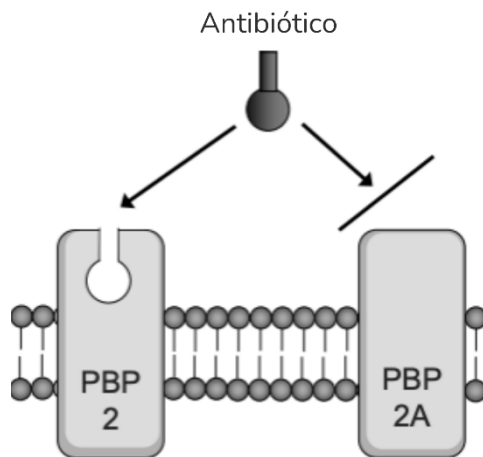


Figura 3 Expressão da forma alternativa da proteína de ligação à penicilina PBP2, chamada PBP2a, com afinidade de ligação reduzida ao antibiótico. Adaptada de (41)

A atividade autolítica pode também mediar a resistência à meticilina. Em espécies meticilino-sensíveis (como é o caso do *MRSA*), a autólise é desencadeada pela inibição da ligação cruzada de peptidoglicano como ocorre em betalactâmicos. Existem, também, espécies heterorresistentes em que todas as células na população de teste têm os elementos genéticos (gene *mecA*) para resistência à oxacilina, mas nem todas as células expressam essa resistência. Acredita-se que o mecanismo de heterorresistência em *S. aureus* envolve a interação do PBP2a e vários produtos genéticos, como os codificados por genes que estão envolvidos na síntese da parede celular, fator este que é essencial para a resistência à meticilina. (42–44)

Dougal e Thornsberry, em 1986 (45), descreveram um mecanismo de suscetibilidade reduzida à meticilina devido à hiperprodução de penicilinas estafilocócicas normais. Uma base para esta hipótese vem da ausência de PBP2a nas suas paredes celulares e da observação de que o ácido clavulânico reduz a concentração inibitória mínima (CIM) da oxacilina em várias vezes. Tais mecanismos diferem na forma como a resistência é mediada: a resistência devido ao PBP2a é mediada por cromossomas, enquanto a hiperprodução de beta-lactamases é mediada pelo plasmídeo. (46–49)

Outros mecanismos de resistência desenvolvidos pelo *MRSA* são as bombas de efluxo e produção de biofilme. As bombas de efluxo são proteínas de transporte distribuídas nas membranas citoplasmáticas. As bactérias utilizam as bombas de efluxo como um mecanismo de defesa natural para expelir antibióticos do interior da célula, reduzindo a eficácia do tratamento. (50) Pelo seu lado, os biofilmes são comunidades de bactérias aderidas a superfícies, protegendo-as contra a ação de antibióticos e do sistema imunológico. (51,52)

1.2. Infecções por *MRSA* e respectivas implicações

O *MRSA* causa sobretudo infecções na pele e nos tecidos moles que podem evoluir para bacteriemia, resultando em taxas de mortalidade elevadas, variando de 15 a 60%. (24,25)

A maioria das infecções por *MRSA* foi inicialmente associada à exposição prévia e prolongada a ambientes hospitalares e/ou de cuidados de saúde, uso de antibióticos, cuidados intensivos, indivíduos com VIH ou fibrose cística e contacto com pessoas infetadas com *MRSA*. Estas infecções são frequentemente detetadas entre crianças e idosos hospitalizados que foram tratados com antibióticos. Estas estirpes foram classificadas como *MRSA* nosocomial ou associado aos cuidados de saúde (*HA-MRSA*). As estirpes de *HA-MRSA* exibem um alto nível de resistência a vários agentes antimicrobianos e podem causar uma variedade de infecções, como pneumonia, bacteriemia e infecções invasivas. As estirpes de *HA-MRSA* eram tipicamente resistentes à clindamicina e a outros antibióticos não- β -lactâmicos. (53,54)

Foram também identificadas infecções por *MRSA* em indivíduos saudáveis, levando ao aparecimento de novas estirpes conhecidas como *MRSA* associada à comunidade (*CA-MRSA*). Consequentemente, o *MRSA* deixou de ser apenas um patógeno nosocomial e passou a ser reconhecido como uma estirpe clínica distinta associada à comunidade. Assim, foram reconhecidos dois reservatórios de infecções tanto em ambientes de saúde quanto na comunidade. (53,54)

Embora a distinção possa ser complexa, as abordagens de tipagem permitiram categorizar esses dois tipos de *MRSA* e demonstraram diferenças claras nas características fenotípicas e genéticas.

1.3. Diferenças dos tipos de *MRSA* na resistência a antibióticos

Existem grandes diferenças que distinguem as estirpes de *CA-MRSA* das estirpes de *HA-MRSA*, nomeadamente:

A) Diferentes elementos SCCmec que, conforme explicitado acima, correspondem a elementos genéticos móveis (MGEs) que codificam genes de resistência à meticilina. Elementos SCCmec tradicionais e encontrados normalmente no HA-MRSA correspondem a SCCmec dos tipos I, II e III. Pelo contrário, SCCmec dos tipos IV e V são encontrados no CA-MRSA, são de menor tamanho e têm capacidade para conferir resistência apenas a β -lactâmicos, sendo suscetíveis a antibióticos não- β -lactâmicos, como clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol e tetraciclina. (55–57)

Os MGEs tipicamente carregam genes que codificam a citotoxina leucocidina de *Panton-Valentine* (PVL) que está ausente nas estirpes de HA-MRSA. A PVL, codificada por dois genes LukS-PV e LukF-PV em MGEs, é responsável pela virulência das estirpes de CA-MRSA. (58)

Tal como ilustrado na Figura 4, os dois componentes da PVL secretados pelo *S. aureus* - LukS-PV e LukF-PV - formam coletivamente um heptâmero que perfura as membranas dos leucócitos polimorfonucleares (PMNs). Concentrações baixas de PVL causam apoptose dos PMNs através da ligação direta às membranas mitocondriais, enquanto concentrações altas de PVL causam lise dos PMNs. Dos PMNs lisados, espécies reativas de oxigênio podem causar necrose tecidual. Além disso, a liberação de grânulos dos PMNs lisados pode causar uma resposta inflamatória que leva à necrose tecidual. É pouco provável que a PVL cause necrose direta das células epiteliais. (59)

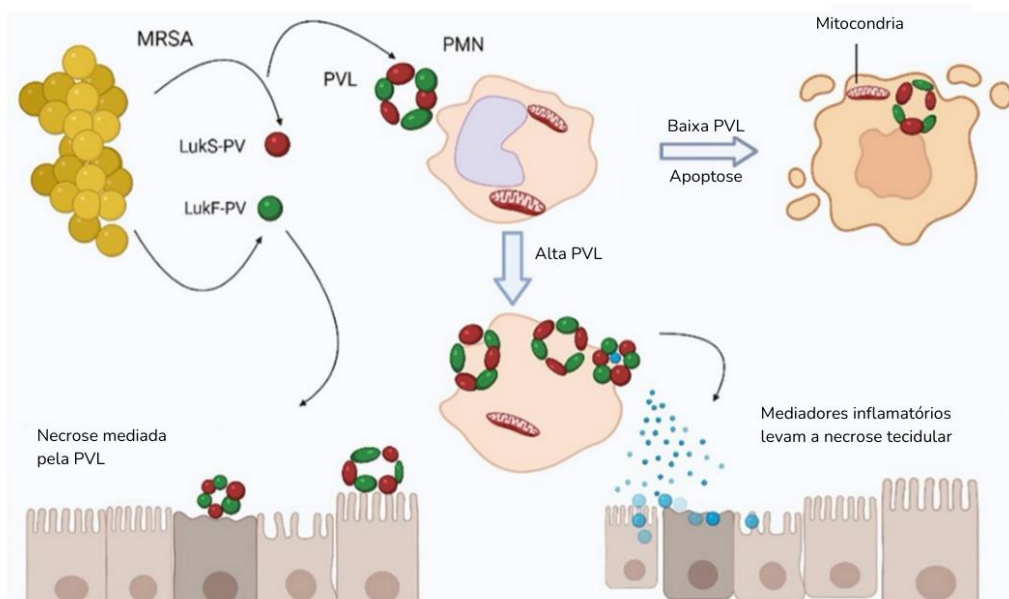


Figura 4 Ação da leucocidina de Panton-Valentine na necrose tecidual. Adaptada (59)

Estirpes de CA-MRSA são comumente suscetíveis à maioria dos antibióticos que não β -lactâmicos ou meticilina, enquanto estirpes de HA-MRSA são frequentemente multirresistentes. Têm ocorrido notificações de casos de CA-MRSA multirresistentes, como foi o exemplo de um clone USA300 que causou um surto de CA-MRSA multirresistente; tratou-se de um clone que acumulou resistência à mupirocina e à clindamicina, em que a maior parte das amostras isoladas eram também resistentes à tetraciclina. Clones USA300 não-multirresistentes são normalmente resistentes apenas à eritromicina e à ciprofloxacina (CIP), para além da meticilina e outros β -lactâmicos. (60)

B) A CIM do HA-MRSA é geralmente mais alta do que a do CA-MRSA devido à maior exposição das estirpes hospitalares a uma vasta gama de antibióticos, resultando em mecanismos de resistência mais eficazes. As estirpes de HA-MRSA costumam possuir genes adicionais de resistência e uma maior capacidade de formar biofilmes, que as protege de antibióticos. (61)

1.4. Transmissão de MRSA entre humanos e animais

O MRSA foi também encontrado em diferentes espécies animais e pode representar um risco de transmissão zoonótica para os humanos. A infecção por MRSA em animais foi detetada pela primeira vez em 1972 em leite de vaca na Bélgica após frequentes episódios de mastite, sendo depois relatada em diferentes alimentos e animais, como porcos. (62) O uso generalizado de antimicrobianos na terapia humana, animal e em ambientes agrícolas desempenhou um papel importante no surgimento de novas estirpes de MRSA. Portanto, as infecções por MRSA não são apenas uma preocupação humana e comunitária, mas também se estendem à medicina veterinária, envolvendo animais de companhia, animais de produção e até animais selvagens. A este tipo de MRSA, dá-se o nome de LA-MRSA. No entanto, vários HA-MRSA e CA-MRSA também são encontradas de forma semelhante a outras estirpes de LA-MRSA. Tal como expresso na Figura 5, a linhagem CC398 parece ter começado em humanos e através de uma zoonose inversa, espalhou-se depois para os porcos, regressou aos humanos através da zoonose suína e, por fim, espalhou-se para outras espécies. (2,59,63,64)

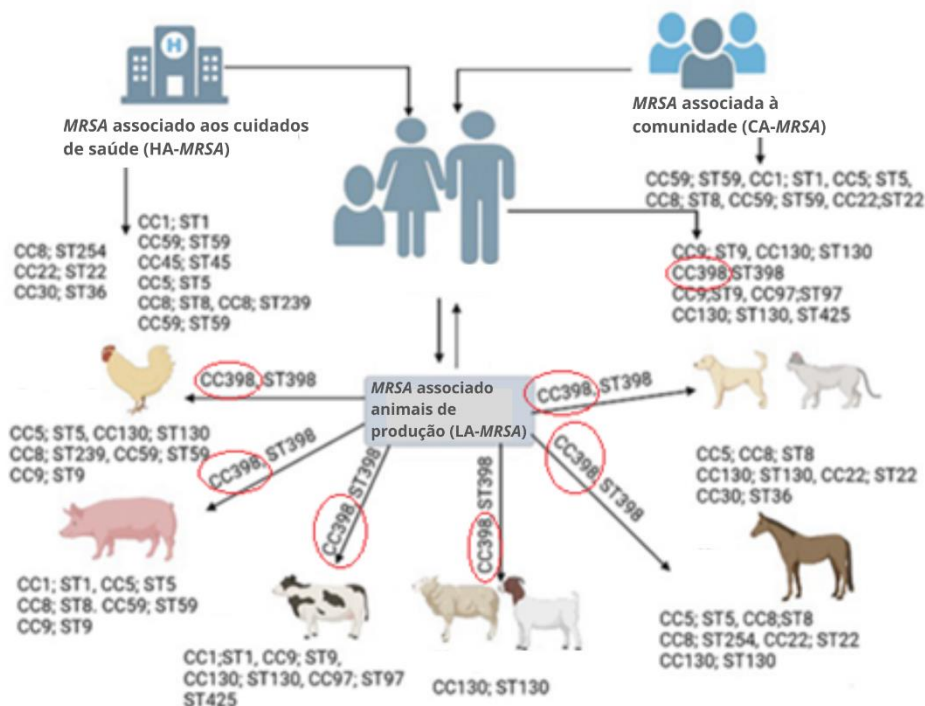


Figura 5 Distribuição e Transmissão de MRSA entre Humanos e Animais. Adaptada (59)

1.5. Abordagem antibiótica no tratamento de infecções por MRSA

O aumento das infecções por MRSA levou ao uso intensivo de vancomicina, considerada o último recurso no tratamento de infecções causados por este agente. No entanto, o uso alargado de vancomicina resultou no aparecimento de estirpes de *S. aureus* com resistência intermediária e resistência completa à vancomicina (VRSA). (2,65)

A vancomicina tornou-se um agente terapêutico para o tratamento de infecções graves causadas por MRSA no final da década de 1980. No entanto, tal como já tinha acontecido com a meticilina, o uso intensivo de vancomicina levou ao aparecimento de espécies resistentes. Em 1988, Uttley e colaboradores foram os primeiros a relatar o isolamento de *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina na Inglaterra que rapidamente se tornaram endêmicos nas unidades de cuidados intensivos hospitalares de todo o mundo. (65)

A resistência do *Enterococcus* à vancomicina foi causada por transposições localizados principalmente em plasmídeos, suscitando preocupações sobre a disseminação de genes de resistência à vancomicina para microrganismos universalmente suscetíveis, especialmente o *S. aureus*, dada a sua reconhecida importância médica. Essas preocupações foram corroboradas quando o elemento móvel de *Enterococcus faecalis* foi transferido com sucesso para uma estirpe de MRSA em camundongos infectados por coinfeção. (66)

Em 2002, a primeira variante de *VRSA* foi isolada no Michigan, EUA. (67) Desde então, foi relatado o aparecimento de espécies em todo o mundo. Em Portugal, foi relatado pela primeira vez em Lisboa em 2013, sendo este o primeiro caso europeu. (68)

Desde então, diversas estratégias têm vindo a ser investigadas ao longo dos anos para combater as infeções por *MRSA*, destacando-se o uso de probióticos.

1.6. Abordagens inovadoras para tratar infeções por *MRSA*: Os Probióticos como agentes terapêuticos

A Organização Mundial de Saúde define probióticos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (69). Nesse âmbito, os géneros bacterianos mais comumente utilizados em preparações probióticas são: *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium*, *Escherichia spp*, *Enterococcus spp*, *Bacillus* e *Streptococcus*, bem como algumas estirpes fúngicas pertencentes a *Saccharomyces*. (70)

Têm sido exploradas cientificamente potenciais aplicações clínicas para esses agentes à medida que se desenvolve um entendimento mais abrangente das suas propriedades. Em 1995, surgiu o termo “agentes bioterapêuticos” para descrever microrganismos com propriedades terapêuticas específicas que também têm a capacidade de inibir o crescimento de bactérias patogénicas. (71,72) Apesar da diversidade de probióticos, os mais frequentemente estudados e usados são os *Lactobacillus*. (73,74)

1.7. *Lactobacillus*

Os *Lactobacillus* são bacilos Gram-positivo, anaeróbios facultativas, catalase negativo, não formadoras de esporos. (75)

O género *Lactobacillus* é composto por mais de 170 espécies e 17 subespécies. Nos humanos, são naturais no trato gastrointestinal e na vagina, mas podem ser patógenos oportunistas ocasionais. No trato gastrointestinal humano, há uma variedade de *Lactobacillus*: *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. casei* e *L. rhamnosus*, que foram isolados do intestino; *L. antri*, *L. gastricus*, *L. kalixensis*, *L. reuteri* e *L. ultunensis*, isolados da mucosa do estômago. *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis* e *L. iners* são isolados vaginais comuns. *L. acidophilus* ocorre naturalmente no trato gastrointestinal e na boca de humanos e animais. Em geral, os isolados

clínicos humanos mais comuns são *L. rhamnosus* e *L. casei*. (76) Na Figura 6 podemos observar a morfologia de alguns dos *Lactobacillus* mais comuns.



Figura 6 Espécies de *Lactobacillus* mais comuns.

Estas bactérias frequentemente crescem melhor em condições microaerófilas e fermentam carboidratos em ácido láctico como produto final. (75) A sua morfologia colonial pode variar de pequenas colónias a médias, cinzentas, que geralmente exibem α -hemólise em gelose de sangue. Os *Lactobacillus* crescem também noutros meios de cultura, incluindo ágar MRS (Man, Rogosa e Sharpe), onde surgem como colónias brancas, geralmente mucóides.

Considerando que são taxonomicamente complexos, frequentemente, requerem identificação molecular para especificação, uma vez que a identificação fenotípica é pouco fiável, sendo essa identificação baseada nos genes 16S. (77)

Na natureza, os *Lactobacillus*, estão amplamente distribuídos e têm múltiplos usos comerciais, especialmente na fermentação de queijo e outros produtos lácteos. São benéficos ao ajudar a proteger contra doenças crónicas como a doença inflamatória intestinal e fazem parte da flora comensal encontrada no trato gastrointestinal humano e no trato genitourinário feminino. Além disso, como a maioria das espécies de *Lactobacillus* são microrganismos probióticos, produzem enzimas que exibem propriedades antibióticas, anticancerígenas e imunossupressoras. (75)

No entanto, em alguns casos, os *Lactobacillus* podem atuar como patógenos oportunistas, causando bacteriemia por *Lactobacillus*, abscessos hepáticos e dentários, endocardite e infecções em próteses de joelho. A origem destas infecções tem sido, por vezes, atribuída ao uso de probióticos contendo *Lactobacillus*. Embora os probióticos sejam geralmente reconhecidos como seguros, preocupações quanto à sua segurança surgiram devido a casos reportados de bacteriemia. (75)

1.8. Aplicabilidade dos *Lactobacillus*

Ljungh e Wadström (2006) (78) publicaram uma revisão abrangente sobre os benefícios probióticos das bactérias fermentadoras do ácido láctico, incluindo os *Lactobacillus spp.* Estas bactérias têm sido amplamente utilizadas na produção de produtos lácteos como queijo e iogurte e demonstram alta resistência a condições de potencial hidrogeniônico (*pH*) extremamente baixo, típicas de processos de fermentação de alimentos como mostarda, couve e azeitonas, fator que favorece sua sobrevivência no ambiente estomacal.

No intestino, a adesão do *Lactobacillus* à camada de muco da parede intestinal é facilitada por uma camada de proteína de superfície chamada *S-layer*. Adicionalmente, alguns são capazes de produzir antioxidantes. Tem sido também explorado um dos aspectos mais interessantes do potencial probiótico: a sua capacidade de influenciar o sistema imunológico humano para promover uma resposta anti-inflamatória. (78,79)

Tal como ilustrado na Figura 7, os mecanismos pelos quais os *Lactobacillus* exercem os seus efeitos estão intimamente relacionados com as suas propriedades. Contudo, os principais mecanismos são comuns a todas as espécies e podem envolver um ou todos os seguintes: (80,81)

- A prevenção da colonização do trato gastrointestinal por patógenos ocorre através da competição com esses patógenos por sítios de adesão/anexação e/ou por nutrientes e fatores de crescimento; (80,82)
- Produção de ácidos orgânicos que reduzem o *pH* intestinal que inibem o crescimento de patógenos e aumentam o peristaltismo, removendo indiretamente os patógenos; (83,84)
- Modulação do sistema imunológico do hospedeiro; (85–89)
- Inibição de toxinas bacterianas; (54,55)

- Produção de substâncias inibitórias, como bacteriocinas e outros metabolitos primários tóxicos, prejudiciais aos patógenos. (87,90–92)

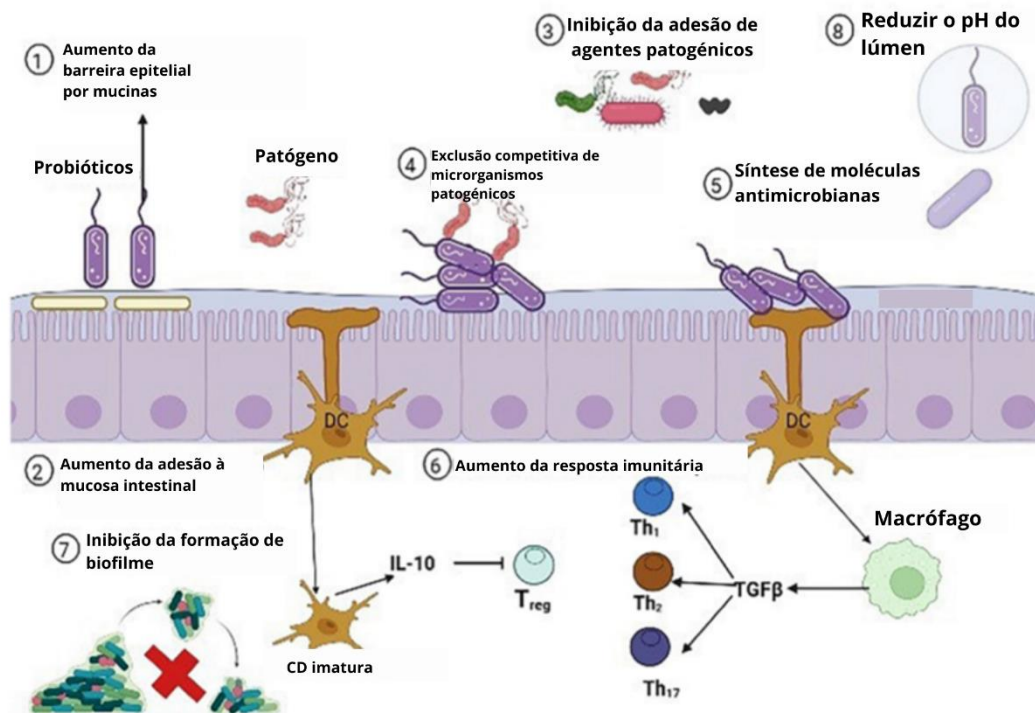


Figura 7 Mecanismos antibacterianos dos probióticos contra o MRSA. Adaptada (59)

O último mecanismo referido é de elevada importância pela influência direta no combate a patógenos. As bacteriocinas são peptídeos antibacterianos sintetizados nos ribossomas que possuem um espectro estreito para impedir o crescimento de outras bactérias. A classificação das bacteriocinas ainda é bastante controversa, sendo comum duas designações para uma mesma bacteriocina, dependendo do autor. Klaenhammer em 1993 definiu quatro classes: Classe I, lantibióticos; Classe II, peptídeos não modificados; Classe III, peptídeos grandes; e Classe IV, complexos de bacteriocinas. (93–95)

Devido a inúmeras divergências com as classificações das bacteriocinas ao longo dos anos, uma nova classificação foi proposta recentemente por Cotter (2013). Essa nova classificação separa as bacteriocinas produzidas por bactérias Gram-positivo das que são produzidas por Gram-negativo. As bacteriocinas de bactérias Gram-positivo são divididas em apenas duas Classes, I e II, excluindo as Classes III e IV propostas até então. A Classe III seria incluída na Classe II numa nova subdivisão IIc e a Classe IV não entraria na classificação, pois a designação de bacteriocinas corresponderia apenas aos peptídeos pequenos sintetizados nos ribossomas, não incluindo outras proteínas antimicrobianas grandes. (96)

Segundo a nova classificação, a Classe I corresponde às bacteriocinas que sofrem extensas modificações pós-traducionais e a Classe II engloba as bacteriocinas que não sofrem tais modificações e também as que sofrem modificações simples, como a formação de pontes dissulfeto, a circularização ou a adição de N-formilmetionina. Já as bacteriocinas de Gram-negativo pertencem a dois grupos distintos, um de peptídeos pequenos, como as microcinas, e um segundo de peptídeos grandes, as colicinas. (96)

Apesar destes metabolitos secundários produzidos pelas bactérias, bactérias Gram-positivo e Gram negativo, durante a fase estacionária do seu ciclo de crescimento, são as bactérias ácido-lácticas as principais produtoras. (97) Bacteriocinas isoladas do género *Lactobacillus* têm desempenhado um papel útil como bio conservantes na indústria alimentar e contra patógenos. (98,99) Com o surgimento de estirpes de bactérias multirresistentes, investigadores têm promovido o uso de bacteriocinas como uma alternativa para combater organismos resistentes a antibióticos. Tal abordagem é defendida principalmente por duas razões: as bacteriocinas são produzidas naturalmente e possuem um espectro de atividade mais específico. (100)

2. Objetivos

Esta revisão sistemática tem como objetivo a identificação de mecanismos de ação dos *Lactobacillus*, tentando perceber de que forma este probiótico e os seus derivados influenciam ou afetam o *MRSA*.

3. Metodologia

O presente estudo consiste numa revisão sistemática da literatura de acordo com as *guidelines* da *PRISMA* (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). (101) Foi realizada a pesquisa de artigos em duas bases de dados internacionais: *PubMed* e *Web Of Science*.

Foram usados na pesquisa os seguintes descritores combinados pelos conectores booleanos (AND, OR), resultando na *query*: (*Lactobacillus* [MeSH]) AND ((*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* [MeSH]) OR (*MRSA*)). Foram aplicados filtros referentes ao idioma (inglês, espanhol ou português), data de publicação (2003-2024) e tipo de estudo (excluir estudos de revisões bibliográficas, sistemáticas e meta-análises, relato de casos).

Os artigos obtidos foram exportados para *Excel*, o que permitiu identificar e eliminar os artigos duplicados. A seleção dos estudos elegíveis obedeceu à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (Tabela 1), através da respetiva leitura do título e resumo.

Tabela 1 Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos redigidos em inglês, espanhol ou português.	Artigos de revisão bibliográfica, meta-análises, revisões sistemáticas, relatos de casos e correspondências.
Estudos publicados entre 2003 e 2024.	Resumos publicados em Atas de congressos, sem acesso ao artigo integral.
Estudos originais e experimentais que abordem a relação entre o uso de <i>Lactobacillus</i> e infeções por <i>MRSA</i> , em modelo humano e animal.	

No total, foram obtidos 260 artigos através da pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *Web Of Science*, tendo sido excluídos os artigos duplicados (n=77) e artigos que correspondiam a revisões (n=19). Após uma primeira análise do título e resumo, foram removidos os artigos (n=83), pois não continham as palavras-chaves no título ou abstracto. Por fim, foram lidos, na íntegra, os artigos selecionados (n=81) e excluídos artigos por não respeitarem os critérios de inclusão, por não terem informação suficiente ou por não abordarem a relação dos *Lactobacillus* e infeções por *MRSA* (n=60). No final, 21 artigos foram utilizados nesta revisão sistemática.

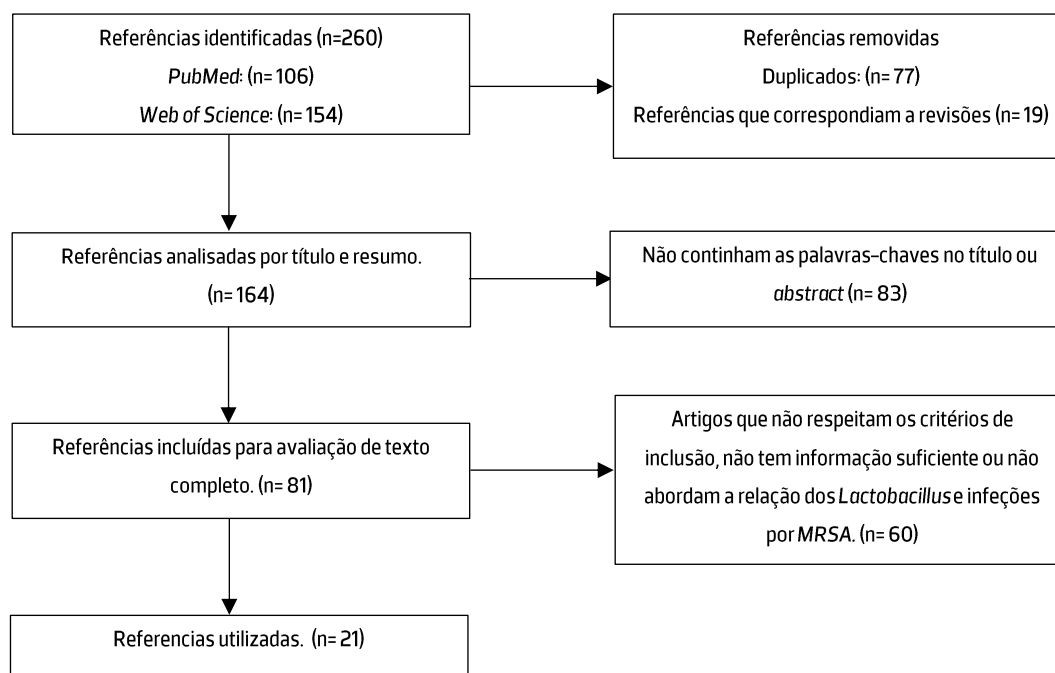


Figura 8 Árvore de decisão PRISMA.

4. Resultados

A informação contida nos artigos selecionados, considerada importante para responder aos objetivos deste estudo, foi compilada e sistematizada na Tabela 2, relativamente aos autores, data e país em que foi realizado o estudo, metodologia, espécies de *Lactobacillus* usados, fonte dos *Lactobacillus*, origem do *MRSA*, *outcomes* e limitações.

Tabela 2 Sumário de resultados.

Autor, Ano, País	Metodologia	Espécies <i>Lactobacillus</i>	Fonte dos <i>Lactobacillus</i>	Origem do <i>MRSA</i>	<i>Outcomes</i> / limitações
M.E. Wormann, 2024, Alemanha (102)	Estudo experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. rhamnosus</i> ; <i>L. plantarum</i> ; <i>L. helveticus</i> .	Desconhecido	Glândulas mamárias bovinas; leite de tanque a granel; esfregaços nasais de bezerros e novilhas.	As contagens de <i>MRSA</i> aumentaram significativamente no início da produção de queijo de leite cru. Em leite cru, apenas cultura com <i>L. lactis</i> suprimiu o crescimento de <i>MRSA</i> .
F. Karimi, 2023, Irão (103)	Estudo experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. rhamnosus</i> IBRC_M10754	Iranian Biological Resource Centre	Isolados clínicos de amostras humanas.	Eficiência na inibição do crescimento de <i>MRSA</i> .
W.K. Mousa, 2023, Emirados Árabes Unidos (104)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. acidophilus</i> ATCC 4356 <i>L. plantarum</i> ATCC 14917; <i>L. rhamnosus</i> ATCC 7469; <i>L. gasseri</i> ATCC 19992 <i>L. casei</i> ATCC334; <i>L. brevis</i> ATCC 14869.	American Type Culture Collection (ATCC)	Desconhecido	O <i>Lactomodulin</i> exibiu um potente efeito anti-inflamatório na supressão de mediadores pró-inflamatórios da linhagem celular Caco-2.
F. Meng, 2022, China (105)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. plantarum</i>	ATCC	ATCC	A bacteriocina PlnA, derivada de <i>L. plantarum</i> , potencia a atividade antibacteriana da CIP contra <i>S. aureus</i> , especialmente através da desestruturação das bombas de efluxo.
L. K, 2022, Malásia (106)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. plantarum</i> K014 <i>L. acidophilus</i> FTDC2131; <i>L. acidophilus</i> ATCC 4356; <i>L. bulgaricus</i> FTDC 1211; <i>L. bulgaricus</i> FTCC 0411; <i>L. casei</i> ATCC39	Bioprocess Technology's laboratory, Universiti Sains Malaysia.	ATCC	A <i>cell-free supernatants</i> (CFS) de <i>L. plantarum</i> K014 mostrou uma alta atividade antimicrobiana contra o <i>MRSA</i> .

Tabela 2 Continuação

Autor, Ano, País	Metodologia	Espécies <i>Lactobacillus</i>	Fonte dos <i>Lactobacillus</i>	Origem do MRSA	Outcomes / limitações
Z. Ge, 2022, China (107)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. helveticus</i> MB2-1	Jiangsu Collaborative Innovation Center and Food Microbiology Laboratory	ATCC	O <i>EPS1 in situ</i> (in situ exopolysaccharide) não inibiu o crescimento de MRSA mesmo na concentração mais alta de 2 mg/mL, no entanto afetou a sua atividade metabólica celular e a transcrição de genes relacionados à formação de biofilme.
D.F. Squarzanti, 2022, Itália (108)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. rhamnosus</i> LR06 (DSM 21981) <i>L. johnsonii</i> LJO02 (DSM 33828)	Probiotal Research S.r.l., Novara, Itália	ATCC	Os CFSs produzidos por bactérias ácido lácticas em meio livre de derivados animais têm potencial para combater o crescimento e a virulência de <i>S. aureus</i> .
B. H. Nataraj, 2021, Índia (109)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. plantarum</i> ; <i>L. fermentum</i> ; <i>L. rhamnosus</i> ; <i>L. acidophilus</i>	Molecular Biology Unit, Dairy Microbiology Unit, ICAR-National Dairy Research Institute, Karnal	"All India Institute of Medical Sciences", Nova Deli, Índia	As proteínas de superfície foram consideradas não citotóxicas para as células HT-29. Na superfície, proteínas de probióticos dificultaram a adesão de MRSA para as células HT-29. Além disso, o co tratamento de MRSA com proteínas de superfície reduziu o transfluxo de FTIC-dextrano.
J. J. Ahire, 2020, Índia (110)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. plantarum</i> UBLP40	Comida Tradicional Fermentada – Massa Idli	ATCC	Os CFS mostram efeito inibitório no biofilme do MRSA.
B. Giordani, 2019, Itália (111)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. gasseri</i> BC9	Esfregaços vaginais humanos	Hemoculturas positivas do "Microbiology Unit of St. Orsola-Malpighi University Hospital of Bologna"	Os <i>Lactobacillus</i> são capazes de neutralizar biofilmes de MRSA.
T. Onbas, 2019, Turquia (112)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. plantarum</i> F-10	Microbiota fecal de bebês saudáveis em amamentação	ATCC Isolados clínicos	Inibição na formação de biofilme.
S. Jayashree, 2018, Índia (113)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. fermentum</i> MTCC 8711	(Microbial Type Culture Collection) MTCC	ATCC	<i>L. fermentum</i> pode inibir, competir e excluir a adesão de MRSA em células Caco-2.
H. Jiang, 2017, China (114)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. pentosus</i>	Trato intestinal de <i>Chiloscyllium punctatum</i>	Guangdong Microbiology Culture Center	A pentocina JL-1 "ataca" o MRSA na sua membrana celular, causando perda de potencial de membrana (PMF) e tem impacto drástico na estrutura e integridade da célula MRSA.
Mi-Sun Kang, 2017, Suíça (115)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. salivarius</i> ; <i>L. fermentum</i>	Mucosa oral de crianças saudáveis (4-7 anos)	Isolados clínicos	<i>L. salivarius</i> tem um grande efeito contra o biofilme de MRSA ao contrário do <i>L. fermentum</i> .

Tabela 2 Continuação

Autor, Ano, País	Metodologia	Espécies <i>Lactobacillus</i>	Fonte dos <i>Lactobacillus</i>	Origem do MRSA	Outcomes / limitações
B. Karska-Wysocki, 2010, Canadá (116)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L.acidophilus</i> <i>L.casei</i>	Bio-Kp International	Isolados clínicos humanos	Existem componentes produzidos pelo ácido láctico das bactérias que podem inibir o crescimento e eliminar o MRSA.
S. Voravuthikunchai, 2006, Tailândia (117)	Estudo observacional <i>in vitro</i> . N=30	<i>L.jensenii</i> <i>L.reuteri</i> <i>L.rhamnosus</i>	Esfregaços vaginais saudáveis (24-45 anos)	Isolados clínicos	O crescimento bacteriano foi inibido pela presença do <i>L. reuteri</i> .
B. I. Layus, 2020, Argentina (118)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. plantarum</i> CRL 759	Centro de Referência para <i>Lactobacillus</i> (CRL)	Isolados de um pé diabético	<i>L. plantarum</i> CRL 759 demonstrou capacidade de inibir o crescimento de <i>S. aureus</i> CL2. Os resultados sugerem que a atividade inibitória dos probióticos pode ser atribuída à produção de metabólitos solúveis, como ácidos orgânicos (láctico e acético). Além disso, discute-se a possível contribuição de outras moléculas, como peptídeos antimicrobianos.
M. S. Musa, 2022, Iraque (119)	Ensaio experimental e observacional <i>in vitro</i> . N=250 amostras biológicas	<i>L. plantarum</i>	Selçuk University. Turquia	Isolados de queimaduras, feridas e urina de pacientes internados no Hospital Hawija	A cultura de <i>L. plantarum</i> apresentou atividade inibitória contra isolados de MRSA. O biofilme de todos os isolados de MRSA utilizando caldo de <i>L. plantarum</i> apresentou diferenças significativas em relação ao controle. Diminuição da espessura do biofilme após tratamento com <i>L. plantarum</i> .
L. M. Kumar, 2017, Malásia (120)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L. casei</i> <i>L. plantarum</i>	Tairu e kefir	ATCC	Redução do biofilme do MRSA.
M. Ramezani, 2019, Irão (121)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L.reuteri</i> ATCC 23272 <i>L.plantarum</i> ATCC 8014 <i>L.fermentum</i> ATCC 933	Coleção de culturas Persas (PTCC)	PTCC	O crescimento de MRSA na presença de CFS de <i>Lactobacillus</i> não foi inibido durante os períodos de seis e 12 horas de pós-tratamento. O nível de expressão genômica foi significativamente reduzido, dependendo da espécie de <i>Lactobacillus</i> , da concentração do sobrenadante e do tempo de incubação.
A. Bashir, 2021, Paquistão (122)	Ensaio experimental <i>in vitro</i> .	<i>L.acidophilus</i> <i>L.casei</i> <i>L.plantarum</i> <i>L.reuteri</i>	Isolados de produtos fermentados (iogurte, queijo, leite e sauerkraut)	Isolados de solos	As bacteriocinas parcialmente purificadas de diferentes <i>Lactobacillus</i> , demonstraram atividade inibitória contra o MRSA.

5. Discussão

5.1. Caracterização dos resultados

Os estudos incluídos nesta revisão foram desenvolvidos majoritariamente no continente asiático, refletindo onde há maior produção científica sobre o tema, destacando-se a Índia com quatro estudos (Nataraj, 2021; Ahire, 2020; Jayashree, 2018) e a China com três estudos (Meng, 2022; Ge, 2022; Jiang, 2017), indicando um forte interesse na biotecnologia e no uso de probióticos.

Há uma predominância de estudos mais recentes, sendo que 12 estudos foram realizados entre 2020 e 2024, 7 estudos foram conduzidos entre 2017 e 2019 e apenas 2 estudos são mais antigos, datando de 2010 ou antes. Portanto, é clara a preeminência de pesquisas recentes, sugerindo que o uso de probióticos no combate ao *MRSA* é uma área de estudo em expansão nos últimos anos.

Entre as espécies de *Lactobacillus*, *L. plantarum* é a mais investigada, aparecendo em 12 estudos. *L. plantarum* é uma escolha popular devido à sua capacidade de produzir bacteriocinas, como a PlnA, e pela sua eficácia na redução de biofilmes e inibição de *MRSA*. *L. rhamnosus* também é amplamente estudada (6 estudos), com resultados promissores na inibição do crescimento de *MRSA* e na competição por adesão em células humanas.

Uma parte significativa das estirpes de *Lactobacillus* utilizadas nos estudos foi obtida da ATCC, uma referência global para culturas microbiológicas, isso garante a padronização e a replicação dos resultados. Além da ATCC, algumas culturas foram isoladas de fontes locais, como é o caso do estudo de Ahire (2020) que utilizou *L. plantarum* isolado de massa de idli, um alimento fermentado tradicional, enquanto o de Onbas (2019) utilizou estirpes isoladas da microbiota fecal de bebês amamentados.

5.2. Produção de bacteriocinas

Os *Lactobacillus* demonstram uma variedade de mecanismos biológicos que podem inibir o crescimento de *MRSA*, como no estudo de Karimi (2023), que demonstrou a eficácia de *L. Rhamnosus* em inibir o crescimento desta bactéria patogénica. Uma das principais vias é a produção de bacteriocinas

No estudo de Meng (2022), foi identificado que a bacteriocina PlnA, derivada de *L. plantarum*, exerce um efeito antibacteriano ao desestabilizar as bombas de efluxo do *MRSA*.

Ao inibir essas bombas, a PInA aumenta a vulnerabilidade do *MRSA* aos tratamentos, potenciando a ação de antibióticos como a ciprofloxacina.

Outra estratégia de ação descrita envolve a ruptura da integridade da membrana celular do *MRSA*. No estudo de Jiang (2017), a pentocina JL-1, produzida por *L. pentosus*, causou uma perda significativa do PMF do *MRSA*, comprometendo as suas funções metabólicas. Essa alteração no PMF afeta diretamente o transporte de íons e nutrientes essenciais para a célula bacteriana, levando à sua morte. A desestabilização da membrana é um método eficaz para eliminar o *MRSA*, já que compromete a integridade estrutural da célula, tornando-a incapaz de manter a homeostase. A eficácia de várias espécies de *Lactobacillus* em inibir o crescimento de *MRSA*, aliada à sua segurança como probióticos, sugere que esses microrganismos poderiam ser integrados em protocolos de tratamento, possivelmente como complementos aos antibióticos.

5.3. Inibição do biofilme

A formação de biofilmes é um dos principais fatores de virulência do *MRSA*, conferindo-lhe maior resistência a tratamentos antimicrobianos

Onbas (2019), Giordani (2019), Ahire (2020), Kang (2017), Musa (2022), Kumar (2017) e Bashir (2021), demonstraram que espécies de *Lactobacillus* são eficazes na inibição da formação de biofilmes de *MRSA*.

No estudo de Onbas (2019), *L. plantarum F-10*, isolado da microbiota fecal de bebês amamentados, mostrou significativa influência na formação de biofilmes de *MRSA*, perdendo a total capacidade de formar biofilme quando co-incubados com o valor de concentração inibitória mínima do *Cell-Free Extract* de *L. plantarum F-10*. O mecanismo envolvido inclui a interferência dos *Lactobacillus* nas moléculas sinalizadoras (como autoindutores de *quorum sensing*) que promovem a formação do biofilme.

Por outro lado, no estudo de Giordani (2019), *L. gasseri* demonstrou ser capaz de neutralizar biofilmes de *MRSA*, possivelmente pela produção de exopolissacarídeos que competem por substratos de adesão, impedindo a colonização eficaz de superfícies pelos patógenos.

5.4. Competição por sítio de adesão e nutrientes

A competição por nutrientes e substratos é um mecanismo chave na inibição do *MRSA*. Esse processo ocorre quando microrganismos como *Lactobacillus* ocupam espaços e consomem recursos essenciais que seriam utilizados pelo patógeno para aderência e crescimento

No estudo de Nataraj (2021), foi demonstrado que as proteínas de superfície de *L. plantarum* e *L. rhamnosus* interferem na adesão de *MRSA* às células intestinais HT-29. As proteínas de superfície dos *Lactobacillus* competem pelos mesmos recetores celulares aos quais o *MRSA* tentaria ligar-se para iniciar a colonização. Essa competição diminui a capacidade do *MRSA* se estabelecer nos tecidos, reduzindo o seu potencial infeccioso.

Além disso, ao ocupar os sítios de adesão, os *Lactobacillus* não só impedem a colonização inicial, mas também dificultam a formação de biofilmes, como demonstrado no estudo de Jayashree (2018), que destacou a capacidade de *L. fermentum* em excluir e competir com *MRSA* em células Caco-2. Estes dois mecanismos estão muitas vezes correlacionados.

5.5. Modulação da resposta imunitária

Microrganismos como *Lactobacillus* têm demonstrado capacidade de influenciar o sistema imunológico, promovendo a ativação de células imunes, a produção de citocinas anti-inflamatórias e a regulação da resposta inflamatória

No estudo de Mousa (2023), foi demonstrado que o *Lactomodulin*, produzido por *L. plantarum*, possui potente atividade anti-inflamatória, suprimindo mediadores pró-inflamatórios em células Caco-2. Essa modulação imunológica pode ajudar a reduzir a resposta inflamatória exacerbada que ocorre durante infecções por *MRSA*, diminuindo os danos aos tecidos e criando um ambiente menos favorável para a proliferação do patógeno. Essa função anti-inflamatória sugere um papel duplo dos *Lactobacillus* como agentes antimicrobianos e como moduladores da imunidade, característica benéfica no tratamento de infecções por *MRSA*, especialmente em infecções crônicas onde a inflamação prolongada é um problema.

5.6. Produção de ácidos orgânicos

Muitos *Lactobacillus* produzem ácidos orgânicos, como ácido láctico e ácido acético, durante o seu metabolismo. Esses ácidos podem criar um ambiente ácido que é desfavorável para o crescimento de patógenos como o *MRSA*.

O estudo de Layus (2020) demonstrou que *L. plantarum* CRL 759, isolado de um pé diabético, produziu ácidos orgânicos que inibiram o crescimento de *S. aureus* CL2. Além disso, outros subprodutos metabólicos, como peptídeos antimicrobianos, também contribuem para a atividade inibitória dos *Lactobacillus*, criando múltiplas barreiras para o crescimento do *MRSA*.

5.7. Efeitos adversos

Os estudos analisados indicam que o uso de *Lactobacillus* é seguro e bem tolerado, com poucos efeitos adversos relatados.

No estudo de Nataraj (2021), as proteínas de superfície de *L. plantarum* foram consideradas não citotóxicas para células intestinais humanas (HT-29), indicando que o uso de probióticos, mesmo em concentrações relativamente altas, não provoca danos celulares.

No entanto, embora a maioria dos estudos não tenha reportado efeitos colaterais significativos, é essencial realizar mais pesquisas clínicas para garantir a segurança de diferentes estirpes de *Lactobacillus*, especialmente em populações vulneráveis, como imunocomprometidos. Ensaios clínicos de longo prazo serão fundamentais para confirmar a ausência de efeitos adversos e estabelecer perfis de segurança robustos.

5.8. Limitações ao estudo

Apesar dos resultados promissores, é necessário reconhecer algumas limitações importantes nos estudos analisados. Uma limitação recorrente é o número de artigos e a variabilidade entre as espécies de *Lactobacillus*. Por exemplo, estudos como o de Squarzanti (2022) utilizaram estirpes específicas de *L. rhamnosus* e *L. johnsonii*, enquanto outros, como o de Ahire (2020), utilizaram *L. plantarum*, dificultando comparações diretas entre os estudos. Além disso, a heterogeneidade metodológica é outra limitação significativa. Os métodos variam amplamente nas concentrações e espécies de *Lactobacillus* utilizadas. Essa falta de padronização pode influenciar a interpretação dos resultados, criando incertezas sobre a real eficácia dos probióticos em situações clínicas.

6. Conclusão

O uso de *Lactobacillus* como adjuvante ou alternativa terapêutica no tratamento de infecções por *MRSA* representa uma abordagem promissora. A resistência antimicrobiana é um problema crescente e estratégias que possam reduzir o uso de antibióticos convencionais são altamente relevantes.

Na prática clínica, o uso de probióticos como *Lactobacillus* poderia trazer benefícios significativos, como a redução do uso de antibióticos e a consequente diminuição da resistência antimicrobiana. Ao mesmo tempo, o facto de os probióticos apresentarem efeitos anti-inflamatórios, como o *Lactomodulin* exibido no estudo de Mousa (2023), sugere um papel duplo em controlar a infecção e modular a resposta inflamatória, e assim, melhorar o estado clínicos dos pacientes.

Os resultados apresentados são relevantes para fundamentar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra o *MRSA*. Dessa forma, os probióticos podem tornar-se parte de estratégias de tratamento combinadas, ajudando a mitigar a resistência antimicrobiana e melhorar os resultados clínicos.

Embora os resultados existentes sejam promissores, várias lacunas na literatura ainda precisam de ser abordadas. Em primeiro lugar, muitos dos estudos analisados foram realizados *in vitro*, o que levanta a necessidade de ensaios clínicos mais amplos e bem controlados para confirmar a eficácia de *Lactobacillus* em ambientes clínicos reais. Além disso, seria importante realizar estudos de longo prazo para avaliar o impacto contínuo do uso de *Lactobacillus* na redução da colonização por *MRSA* e infecções recorrentes. Outra área promissora para futuras pesquisas envolve a investigação de espécies específicas, como *L. plantarum* e *L. rhamnosus*, que demonstraram eficácia significativa em vários estudos, mas cuja aplicação clínica ainda precisa de ser testada em diferentes grupos populacionais e condições médicas. Por fim, explorar a interação sinérgica entre probióticos e antibióticos convencionais poderá gerar novas abordagens para tratar infecções resistentes.

Referências Bibliográficas

1. Algammal AM, Hetta HF, Elkelish A, Alkhalifah DHH, Hozzein WN, Batiha GE, El Nahhas N, Mabrok MA. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. *Infect Drug Resist.* 2020 Sep 22;13:3255–3265. doi: 10.2147/IDR.S272733. PMID: 33061472; PMCID: PMC7519829.
2. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Vol. 31, *Clinical microbiology reviews*. NLM (Medline); 2018.
3. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005 Dec;5(12):751–62. doi: 10.1016/S1473–3099(05)70295–4. PMID: 16310147.
4. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, Jensen BJ, Killgore G, Tenover FC, Kuehnert MJ. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis.* 2008 May 1;197(9):1226–34. doi: 10.1086/533494. PMID: 18422434.
5. Creech CB, Al-Zubeidi DN, Fritz SA. Prevention of Recurrent Staphylococcal Skin Infections. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 26];29(3):429–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311356/>
6. Duda-Madej, A., Kozłowska, J., Krzyzek, P., Anioł, M., Seniuk, A., Jermakow, K., & Dworniczek, E. (2020). Antimicrobial O -alkyl derivatives of naringenin and their oximes against multidrug-resistant bacteria. *Molecules*, 25(16). <https://doi.org/10.3390/molecules25163642>
7. Tortora, G.J., Funke, B.R. and Case, C.L. (2005) *Microbiologia*. 8th Edition, Artmed, Porto Alegre. (In Portuguese)
8. *Microbiologia Trabulsi (Alterthum) – 6. ed.* PDF | MeuLivre [Internet]. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://www.meulivre.biz/microbiologia/1079/microbiologia-trabulsi-alterthum-6-ed-pdf/>

9. Ceccarelli F, Perricone C, Olivieri G, Cipriano E, Spinelli FR, Valesini G, Conti F. *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage and Autoimmune Diseases: From Pathogenic Mechanisms to Disease Susceptibility and Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 11;20(22):5624. doi: 10.3390/ijms20225624. PMID: 31717919; PMCID: PMC6888194.
10. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005 Dec;5(12):751-62. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4. PMID: 16310147.
11. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. Vol. 6, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2019.
12. Christof von E, Karsten B, Konstanze M, Holger S, Georg P. Nasal Carriage as a Source of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Sep 4;344(1):11-6. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440102>
13. Roberts S, Chambers S. Diagnosis, and management of *Staphylococcus aureus* infections of the skin and soft tissue. *Intern Med J* [Internet]. 2005 Dec [cited 2024 Jul 31];35 Suppl 2(SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16271065/>
14. Petti CA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21(2).
15. Salvador VBD, Chapagain B, Joshi A, Brennessel DJ. Clinical risk factors for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Tex Heart Inst J*. 2017 Feb 1;44(1):10-5.
16. Petti CA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jul 31];16(2):413-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12092480/>
17. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez AH, Soni NJ, Restrepo MI; GLIMP investigators. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec;16(12):1364–1376. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30267-5. Epub 2016 Sep 1. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec;16(12):1324. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30446-7. PMID: 27593581.
18. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. *J Emerg Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Jul 31];54(6):807–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366615/>
 19. Kadariya J, Smith TC, Thapaliya D. *Staphylococcus aureus* and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/827965>
 20. Siddiqui AH, Koirala J. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Vulvar Disease: Breaking the Myths [Internet]. 2023 Apr 2 [cited 2024 Jul 31];301–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482221/>
 21. Kock R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, Mielke M, Peters G, Skov RL, Struelens MJ, Tacconelli E, Witte W, Friedrich AW. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Euro Surveill*. 2014 Jul 24;19(29):20860. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.29.20860. PMID: 25080142.
 22. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Basics | MRSA | CDC [Internet]. [cited 2024 Aug 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/MRSA/about/>
 23. Clinical Overview of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Healthcare Settings | MRSA | CDC [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/MRSA/hcp/clinical-overview/index.html>
 24. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017 Sep 2;57(13):2857–76. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>

25. Lee BY, Singh A, David MZ, Bartsch SM, Slayton RB, Huang SS, Zimmer SM, Potter MA, Macal CM, Lauderdale DS, Miller LG, Daum RS. The economic burden of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jun;19(6):528–36. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03914. x. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22712729; PMCID: PMC3463640.
26. Chen JW, Sun CM, Sheng WL, Wang YC, Syu W. Expression Analysis of Up-Regulated Genes Responding to Plumbagin in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2024 Jul 31];188(2):456. Available from: /pmc/articles/PMC1347270/
27. Dubnau D. DNA uptake in bacteria. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 1999 [cited 2024 Jul 31]; 53:217–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10547691/>
28. Brüssow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages, and the Evolution of Bacterial Pathogens: from Genomic Rearrangements to Lysogenic Conversion. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Jul 31];68(3):560. Available from: /pmc/articles/PMC515249/
29. Schmieger H. Phage P22-mutants with increased or decreased transduction abilities. *MGG Molecular & General Genetics* [Internet]. 1972 Mar [cited 2024 Jul 31];119(1):75–88. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00270447>
30. Frost LS, Leplae R, Summers AO, Toussaint A. Mobile genetic elements: the agents of open-source evolution. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2024 Jul 31];3(9):722–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138100/>
31. Llosa M, Gomis-Rüth FX, Coll M, De la Cruz F. Bacterial conjugation: a two-step mechanism for DNA transport. *Mol Microbiol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jul 31];45(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100543/>
32. Mahillon J, Chandler M. Insertion sequences. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 1998 Sep [cited 2024 Jul 31];62(3):725–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9729608/>
33. Shapiro JA. Molecular model for the transposition and replication of bacteriophage Mu and other transposable elements. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1979 [cited 2024 Aug 1];76(4):1933–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/287033/>

34. Kuzminov A. Recombinational repair of DNA damage in *Escherichia coli* and bacteriophage *lambda*. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 1999 Dec [cited 2024 Aug 1];63(4):751–813. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10585965/>
35. Corthier G, Dubos F, Raibaud P. Modulation of Cytotoxin Production by *Clostridium difficile* in the Intestinal Tracts of Gnotobiotic Mice Inoculated with Various Human Intestinal Bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*. 1985.
36. 14.3 Mechanisms of Antibacterial Drugs – Microbiology | OpenStax [Internet]. [cited 2024 Jul 31]. Available from: <https://openstax.org/books/microbiology/pages/14-3-mechanisms-of-antibacterial-drugs>
37. 14.3 Mechanisms of Antibacterial Drugs – Microbiology | OpenStax [Internet]. [cited 2024 Aug 2]. Available from: <https://openstax.org/books/microbiology/pages/14-3-mechanisms-of-antibacterial-drugs>
38. Henry E, Chambers F, Deleo FR. Waves of Resistance: *Staphylococcus aureus* in the Antibiotic. 2009.
39. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2002 Mar 1;2(3):180–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00227-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00227-X)
40. Prenafeta A, Sitjà M, Holmes MA, Paterson GK. Short communication: Biofilm production characterization of *mecA* and *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine milk in Great Britain. *J Dairy Sci*. 2014;97(8):4838–41.
41. Murphy JT, Walshe R. Modeling antibiotic resistance in bacterial colonies using agent-based approach. *Understanding the Dynamics of Biological Systems: Lessons Learned from Integrative Systems Biology*. 2011;131–54.
42. Fuda C, Suvorov M, Vakulenko SB, Mobashery S. The basis for resistance to β -lactam antibiotics by penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 Sep 24;279(39):40802–6.

43. Boyce JM, Medeiros AA. Role of P-Lactamase in Expression of Resistance by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Vol. 31, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1987.
44. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial Resistance in Staphylococci: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Relevance. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 1997;11(4):813–49. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552005703925>
45. Doern GV; Jones RN, Doernl G V, Jones2 RN. Antimicrobial susceptibility testing of *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, and *Neisseria gonorrhoeae* Item Type Journal Article Minireview Antimicrobial Susceptibility Testing of *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, and *Neisseria gonorrhoeae*. Citation *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1988 [cited 2024 Aug 1];32(12):1747–53. Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.14038/39103>
46. Mcdougal LK, Thornsberry C. The Role of 13-Lactamase in Staphylococcal Resistance to Penicillinase-Resistant Penicillins and Cephalosporins. Vol. 23, *Journal of Clinical Microbiology*. 1986.
47. Montanari MP, Tonin E, Biavasco F, Varaldol PE. Further Characterization of Borderline Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Analysis of Penicillin-Binding Proteins. Vol. 34, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1990.
48. Sierra-Madero JG, Knapp, C, Karaffa, And C, Washington JA. Role of 3-Lactamase and Different Testing Conditions in Oxacillin-Borderline-Susceptible *Staphylococci*. Vol. 32. 1988.
49. Chambers, HF, Archer G, Matsuhashi3 M. Low-Level Methicillin Resistance in Strains of *Staphylococcus aureus*. Vol. 33, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1989.
50. Dashtbani-Roozbehani A, Brown MH. antibiotics Efflux Pump Mediated Antimicrobial Resistance by *Staphylococci* in Health-Related Environments: Challenges and the Quest for Inhibition. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121502>

51. Kaushik A, Kest H, Sood M, Steussy BW, Thieman C, Gupta S. Academic Editors: Urszula Wnorowska and Ewelina Pikel Biofilm Producing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections in Humans: Clinical Implications and Management. 2024; Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens13010076>
52. Silva V, Almeida L, Gaio V, Cerca N, Manageiro V, Caniça M, Capelo JL, Igrejas G, Poeta P. Biofilm Formation of Multidrug-Resistant MRSA Strains Isolated from Different Types of Human Infections. *Pathogens*. 2021 Jul 30;10(8):970. doi: 10.3390/pathogens10080970. PMID: 34451434; PMCID: PMC8400568.
53. Kong EF, Johnson JK, Jabra-Rizk MA. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Enemy amidst Us. Vol. 12, PLoS Pathogens. Public Library of Science; 2016.
54. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Vol. 23, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2010. p. 616–87.
55. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel Type V *Staphylococcal* Cassette Chromosome mec Driven by a Novel Cassette Chromosome Recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2004 Jul [cited 2024 Sep 5];48(7):2637. Available from: </pmc/articles/PMC434217/>
56. Hanssen AM, Ericson Sollid JU. SCCmec in *staphylococci*: genes on the move. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Sep 5];46(1):8–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420592/>
57. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Sep 5];8(6):747–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18718557/>
58. Kateete DP, Bwanga F, Seni J, Mayanja R, Kigozi E, Mujuni B, Ashaba FK, Baluku H, Najjuka CF, Källander K, Rutebemberwa E, Asiimwe BB, Joloba ML. CA-MRSA and HA-MRSA coexist in community and hospital settings in Uganda. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Jun 3; 8:94. doi: 10.1186/s13756-019-0551-1. PMID: 31171965; PMCID: PMC6547506.

59. Shoaib M, Aqib AI, Muzammil I, Majeed N, Bhutta ZA, Kulyar MF, Fatima M, Zaheer CF, Muneer A, Murtaza M, Kashif M, Shafqat F, Pu W. MRSA compendium of epidemiology, transmission, pathophysiology, treatment, and prevention within one health framework. *Front Microbiol.* 2023 Jan 10; 13:1067284. doi: 10.3389/fmicb.2022.1067284. PMID: 36704547; PMCID: PMC9871788.
60. Carrel M, Perencevich EN, David MZ. USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 2000–2013. *Emerg Infect Dis.* 2015 Nov 1;21(11):1973–80.
61. Otto M. Community-associated MRSA: What makes them special? Vol. 303, *International Journal of Medical Microbiology.* 2013. p. 324–30.
62. Souza Cerqueira E, Comastri de Castro Almeida R. Artigo de Revisão/Review Article. 2013.
63. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal Comparison of *Staphylococcus aureus* Isolates from Healthy Pig Farmers, Human Controls, and Pigs [Internet]. Available from: www.sfm.asso.fr
64. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Nasiri MJ, Goudarzi H, Sajadi Nia R, Dabiri H. Molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from patients with bacteremia based on MLST, SCCmec, spa, and agr locus types of analysis. *Microb Pathog* [Internet]. 2017; 104:328–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401016305228>
65. Rehm SJ, Tice A. *Staphylococcus aureus*: Methicillin-Susceptible *S. aureus* to Methicillin-Resistant *S. aureus* and Vancomycin-Resistant *S. aureus*. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2010 Sep 15;51(Supplement_2): S176–82. Available from: <https://doi.org/10.1086/653518>
66. Roland L, Eliane D, Jean D, Patrice C. Plasmid-Mediated Resistance to Vancomycin and Teicoplanin in *Enterococcus Faecium*. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1988 Jul 21;319(3):157–61. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198807213190307>
67. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. *Clinical Infectious*

- Diseases [Internet]. 2008 Mar 1;46(5):668–74. Available from: <https://doi.org/10.1086/527392>
68. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Vol. 382, The Lancet. Elsevier B.V.; 2013. p. 205.
 69. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386.
 70. Sikorska H, Smoragiewicz W. Role of probiotics in the prevention and treatment of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2013;42(6):475–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857913002938>
 71. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet [Internet]. 2001 Apr 7;357(9262):1076–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8)
 72. Souza AL D, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Papers Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis.
 73. Mokoena MP. Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins: Classification, Biosynthesis and Applications against Uropathogens: A Mini-Review. Molecules [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Aug 8];22(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933759/>
 74. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014

- Aug;11(8):506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386.
75. Kullar R, Goldstein EJC, Johnson S, McFarland L V. *Lactobacillus* Bacteremia and Probiotics: A Review. Vol. 11, Microorganisms. MDPI; 2023.
 76. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM. *Lactobacillus* Species: Taxonomic Complexity and Controversial Susceptibilities. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2015 Jul;60(suppl_2): S98–107. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ072>
 77. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM. *Lactobacillus* Species: Taxonomic Complexity and Controversial Susceptibilities. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2015 May 15;60(suppl_2): S98–107. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ072>
 78. Ljungh Å, Wadström T. Lactic Acid Bacteria as Probiotics [Internet]. Available from: www.caister.com/bacteria-plant
 79. Berlanga M. *Lactobacillus* molecular biology. From genomics to probiotics. Åsa Ljungh, Torkel Wadström (eds). International Microbiology; Vol 11, Núm 4 (2008); 294–295. 2009 Jan 1.
 80. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. Ann Nutr Metab [Internet]. 2012 Oct 2;61(2):160–74. Available from: <https://doi.org/10.1159/000342079>
 81. Grześkowiak Ł, Isolauri E, Salminen S, Gueimonde M. Manufacturing process influences properties of probiotic bacteria. British Journal of Nutrition [Internet]. 2010/11/09. 2011;105(6):887–94. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/7AB36AC6CAD13D9383C8B74C4C310038>
 82. Lu L, Walker WA. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium¹²³. Am J Clin Nutr [Internet]. 2001;73(6):1124S–1130S. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523066431>

83. Yokokura T, Yajima T, Hashimoto S. Effect of organic acid on gastrointestinal motility of rat *in vitro*. Life Sci [Internet]. 1977;21(1):59–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0024320577904246>
84. Yamano T, Iino H, Takada M, Blum S, Rochat F, Fukushima Y. Improvement of the human intestinal flora by ingestion of the probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* La1. British Journal of Nutrition [Internet]. 2007/03/08. 2006;95(2):303–12. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/8E02D12B4353E579FD6DA928C0CB0673>
85. Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donnet-Hughes A. Immunomodulation of Human Blood Cells Following the Ingestion of Lactic Acid Bacteria. J Dairy Sci. 1995;78(3):491–7.
86. Zhang L, Xu YQ, Liu HY, Lai T, Ma JL, Wang JF, Zhu YH. Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* GG using an *Escherichia coli* K88 model of piglet diarrhoea: Effects on diarrhoea incidence, faecal microflora, and immune responses. Vet Microbiol. 2010 Feb 24;141(1-2):142–8. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.09.003. Epub 2009 Sep 11. PMID: 19782483.
87. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. Immunol Cell Biol [Internet]. 2000 Feb 1;78(1):80–8. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2000.00886.x>
88. Ibnou-Zekri N, Blum S, Schiffrin EJ, Von der Weid T. Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal *Lactobacillus* strains that display similar properties *in vitro*. Infect Immun. 2003 Jan 1;71(1):428–36.
89. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Br J Nutr. 1998 Aug;80 Suppl 1: S147–71. doi: 10.1079/bjn19980108. PMID: 9849357.
90. Shewale R, Sawale P, Khedkar C, Singh A, Sawale P. Selection Criteria for Probiotics: A Review. 2014.

91. Kopp–Hoolihan L. Prophylactic and Therapeutic Uses of Probiotics: A review. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2001 Feb 1;101(2):229–41. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00060-8)
92. Barefoot SF, Klaenhammer TR. Detection and Activity of Lactacin B, a Bacteriocin Produced by *Lactobacillus acidophilus* t. Vol. 45, *Applied and Environmental Microbiology*. 1983.
93. Ramu R, Shirahatti PS, Zameer F, Nagendra Prasad MN. Investigation of antihyperglycaemic activity of banana (*Musa* sp. var. Nanjangud rasa bale) pseudostem in normal and diabetic rats. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2015 Jan 1;95(1):165–73. Available from: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6698>
94. Alvarez–Sieiro P, Montalbán–López M, Mu D, Kuipers OP. Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. Vol. 100, *Applied Microbiology and Biotechnology*. Springer Verlag; 2016. p. 2939–51.
95. Klaenhammer TR. Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 1993 Sep [cited 2024 Sep 5];12(1–3):39–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8398217/>
96. Revisão: Aspectos gerais das bacteriocinas Review: General aspects of bacteriocins *Autor Correspondente | Corresponding. [cited 2024 Sep 5]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-6723.2215>
97. Güllüce M, Karadayı M, Barış Ö. Bacteriocins: Promising Natural Antimicrobials. In 2013.
98. Balthazar CF, Pimentel TC, Ferrão LL, Almada CN, Santillo A, Albenzio M, Mollakhalili N, Mortazavian AM, Nascimento JS, Silva MC, Freitas MQ, Sant'Ana AS, Granato D, Cruz AG. Sheep Milk: Physicochemical Characteristics and Relevance for Functional Food Development. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2017 Mar;16(2):247–262. doi: 10.1111/1541-4337.12250. Epub 2017 Jan 12. PMID: 33371538.
99. Parada JL, Caron CR, Medeiros ABP, Soccol CR. Bacteriocins from lactic acid bacteria: purification, properties and use as biopreservatives. *Brazilian ArcVHes of Biology and Technology*. 2007;50.

100. Tiwari SK, Dicks LMT, Popov IV, Karaseva A, Ermakov AM, Suvorov A, Tagg JR, Weeks R, Chikindas ML. Probiotics at War Against Viruses: What Is Missing from the Picture? *Front Microbiol.* 2020 Aug 20; 11:1877. doi: 10.3389/fmicb.2020.01877. PMID: 32973697; PMCID: PMC7468459.
101. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372: n160. doi: 10.1136/bmj. n160. PMID: 33781993; PMCID: PMC8005925.
102. Wörmann ME, Pech J, Reich F, Tenhagen BA, Wichmann-Schauer H, Lienen T. Growth of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during raw milk soft cheese-production and the inhibitory effect of starter cultures. *Food Microbiol.* 2024 May 1;119.
103. Karimi F, Azadi A, Omidifar N, Najafabady NM, Mohammadi F, Kazemi R, Gholami A. Pharmacotechnical aspects of a stable probiotic formulation toward multidrug-resistance antibacterial activity: design and quality control. *BMC Complement Med Ther.* 2023 Oct 31;23(1):391. doi: 10.1186/s12906-023-04224-0. PMID: 37907893; PMCID: PMC10617127.
104. Mousa WK, Ghemrawi R, Abu-Izneid T, Ramadan A, Al-Marzooq F. Discovery of *Lactomodulin*, a Unique Microbiome-Derived Peptide That Exhibits Dual Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activity against Multidrug-Resistant Pathogens. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 1;24(8).
105. Meng F, Nie T, Lyu Y, Lyu F, Bie X, Lu Y, Zhao M, Lu Z. Plantaricin A reverses resistance to ciprofloxacin of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* by inhibiting efflux pumps. *Environ Microbiol.* 2022 Oct;24(10):4818-4833. doi: 10.1111/1462-2920.16158. Epub 2022 Aug 12. PMID: 36254863.
106. Mlambo LK, Abbasiliasi S, Tang HW, Ng ZJ, Parumasivam T, Hanafiah KM, Al-Shammary AAK, Tan JS. Bioactive Metabolites of *Lactiplantibacillus plantarum* K014 Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ATCC43300 and *In vitro*

- Evaluation of Its Antibacterial, Antioxidant and Anti-inflammatory Activities. *Curr Microbiol.* 2022 Oct 17;79(12):359. doi: 10.1007/s00284-022-03038-6. PMID: 36251092.
107. Ge Z, Chen X, Yang R, Li W, Yin B, Li Z, Dong M. Structure of a unique fucose-containing exopolysaccharide from Sayram kettekci yoghurt and its anti-MRSA biofilm effect. *Int J Biol Macromol.* 2022 Sep 1;216:643–654. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.06.164. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35777514.
 108. Squarzanti DF, Zanetta P, Ormelli M, Manfredi M, Barberis E, Vanella VV, Amoruso A, Pane M, Azzimonti B. An animal derivative-free medium enhances *Lactobacillus johnsonii* LJO02 supernatant selective efficacy against the methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* virulence through key-metabolites. *Sci Rep.* 2022 May 23;12(1):8666. doi: 10.1038/s41598-022-12718-z. PMID: 35606510; PMCID: PMC9126979.
 109. Nataraj BH, Ramesh C, Mallappa RH. Extractable surface proteins of indigenous probiotic strains confer anti-adhesion knack and protect against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* induced epithelial hyperpermeability in HT-29 cell line. *Microb Pathog.* 2021 Sep 1;158.
 110. Ahire JJ, Jakkamsetty C, Kashikar MS, Lakshmi SG, Madempudi RS. *In vitro* Evaluation of Probiotic Properties of *Lactobacillus plantarum* UBLP40 Isolated from Traditional Indigenous Fermented Food. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021 Oct 1;13(5):1413–24.
 111. Giordani B, Costantini PE, Fedi S, Cappelletti M, Abruzzo A, Parolin C, Foschi C, Frisco G, Calonghi N, Cerchiara T, Bigucci F, Luppi B, Vitali B. Liposomes containing biosurfactants isolated from *Lactobacillus gasseri* exert antibiofilm activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019 Jun; 139:246–252. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.04.011. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30991089.
 112. Onbas T, Osmanagaoglu O, Kiran F. Potential Properties of *Lactobacillus plantarum* F-10 as a Bio-control Strategy for Wound Infections. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019 Dec 1;11(4):1110–23.

113. Jayashree S, Karthikeyan R, Nithyalakshmi S, Ranjani J, Gunasekaran P, Rajendhran J. Anti-adhesion property of the potential probiotic strain *Lactobacillus fermentum* 8711 against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Front Microbiol.* 2018 Mar 8;9(MAR).
114. Jiang H, Zou J, Cheng H, Fang J, Huang G. Purification, Characterization, and Mode of Action of Pentocin JL-1, a Novel Bacteriocin Isolated from *Lactobacillus pentosus*, against Drug-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
115. Kang MS, Lim HS, Oh JS, Lim YJ, Wuertz-Kozak K, Harro JM, Shirtliff ME, Achermann Y. Antimicrobial activity of *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus fermentum* against *Staphylococcus aureus*. *Pathog Dis.* 2017 Mar 1;75(2). doi: 10.1093/femspd/ftx009. PMID: 28158586.
116. Karska-Wysocki B, Bazo M, Smoragiewicz W. Antibacterial activity of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbiol Res* [Internet]. 2010; 165:674–86. Available from: www.elsevier.de/micres
117. Voravuthikunchai SP, Bilaso S, Supamala O. Antagonistic activity against pathogenic bacteria by human vaginal *lactobacilli*. *Anaerobe.* 2006 Oct;12(5–6):221–6.
118. Layus BI, Gerez CL, Rodriguez A V. Antibacterial Activity of *Lactobacillus plantarum* CRL 759 Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arab J Sci Eng.* 2020 Jun 1;45(6):4503–10.
119. Musa MS. Study Inhibitory Effects of *Lactobacillus Plantarum* Against *Staphylococcus aureus* Methicillin Resistance. *Journal of Pharmaceutical Negative Results* |. 13:2022.
120. Kumar LM, Saad WZ, Mohamad R, Rahim RA. Influence of biofilm-forming lactic acid bacteria against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA S547). *Asian Pac J Trop Biomed.* 2017 Dec 1;7(12):1107–15.
121. Ramezani, M., Zainodini, N., Hakimi, H., Zarandi, E. R., Bagheri, V., Bahramabadi, R., & Zare-Bidaki, M. (2019). Cell-free culture supernatants of *lactobacilli* modify the expression of virulence factors genes in *Staphylococcus aureus*. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 12(12). <https://doi.org/10.5812/jjm.96806>

122. Bashir A, Ali K. Antagonistic Activity of Bacteriocins Produced by *Lactobacillus* Isolates against Multidrug Resistant Pathogens. J Pharm Res Int. 2021 Dec 17;76–87.