

# Avaliação Comparativa das Ações Farmacológicas do XF-73 e Outros Antibióticos Contra Bactérias Gram-Positivas Multirresistentes

## Comparative Evaluation of the Pharmacological Actions of XF-73 and Other Antibiotics Against Multidrug-Resistant Gram-Positive Bacteria

Arthur Noronha 1  
Gabriel Machado 2  
Luiz Carlos Cavalcanti 3

A resistência bacteriana é um grande desafio para a saúde pública, impulsionando a necessidade de novos antimicrobianos com mecanismos de ação inovadores. Este artigo revisa a eficácia do XF-73, um antibiótico da classe das porfirinas, que age desestabilizando a membrana celular bacteriana, levando à morte rápida da célula e dificultando a resistência. Avaliou-se o desempenho do XF-73 comparado a antibióticos como daptomicina, linezolida, cefalosporinas e tetraciclina, analisando eficácia, toxicidade e potencial de uso em terapias combinadas. O XF-73 demonstrou eficácia superior em infecções de pele e tecidos moles causadas por bactérias Gram-positivas resistentes, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), com baixa toxicidade em uso tópico. Esta análise ressalta a importância de desenvolver novos mecanismos de ação e posiciona o XF-73 como um candidato promissor para terapias combinadas, potencializando a duração da ação antimicrobiana e combatendo a resistência. A revisão conclui que o XF-73 complementa tratamentos existentes e representa um avanço relevante no manejo de infecções bacterianas multirresistentes.

**Palavras-chave:** Antibióticos tópicos, Bactérias multirresistentes, Cefalosporinas, Concentração Inibitória Mínima (MIC), Estratégias antimicrobianas, Infecções de pele e tecidos moles, Infecções Gram-positivas, Lipopeptídeos, Mecanismos de ação, MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), Oxazolidinonas, Resistência bacteriana, Terapia multiterapia, Toxicidade de antibióticos, XF-73.

Bacterial resistance poses a major challenge to public health, driving the need for new antimicrobials with innovative mechanisms of action. This article reviews the efficacy of XF-73, an antibiotic from the porphyrin class, which acts by destabilizing the bacterial cell membrane, leading to rapid cell death and hindering resistance development. The performance of XF-73 was evaluated compared to antibiotics such as daptomycin, linezolid, cephalosporins, and tetracyclines, analyzing efficacy, toxicity profile, and potential use in combination therapies. XF-73 demonstrated superior efficacy in skin and soft tissue infections caused by Gram-positive resistant bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), with low toxicity in topical use. This analysis highlights the importance of developing new mechanisms of action and positions XF-73 as a promising candidate for combination therapies, enhancing the duration of antimicrobial action and combating resistance. The review concludes that XF-73 complements existing treatments and represents a significant advancement in the management of multidrug-resistant bacterial infections.

**Keywords:** Topical antibiotics, Multidrug-resistant bacteria, Cephalosporins, Minimum Inhibitory Concentration (MIC), Antimicrobial strategies, Skin and soft tissue infections, Gram-positive infections, Lipopeptides, Mechanisms of action, MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), Oxazolidinones, Bacterial resistance, Multi-drug therapy, Antibiotic toxicity, XF-73.

1 Acadêmico do curso de Farmácia da Universidade de Vila Velha  
2 Acadêmico do curso de Farmácia da Universidade de Vila Velha  
3 Docente do curso de Farmácia da Universidade de Vila Velha

## 1. INTRODUÇÃO

A crescente ameaça da resistência bacteriana tem desafiado a eficácia dos tratamentos antimicrobianos tradicionais e impulsionado a busca por novas alternativas terapêuticas. Nesse cenário, o XF-73 surge como um candidato promissor, destacando-se por seu mecanismo de ação contra bactérias Gram-positivas resistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Este antibiótico da classe das porfirinas age diretamente sobre a membrana celular bacteriana, desestabilizando-a e promovendo a morte rápida da célula, o que reduz o risco de desenvolvimento de resistência adaptativa (Ooi *et al.*, 2009). Diferente dos mecanismos convencionais de antibióticos como as cefalosporinas, oxazolidinonas, lipopeptídeos e tetraciclina, bacitracina, clindamicina, retapamulina, ácido fusídico, mupirocina, que atuam em alvos específicos de síntese proteica ou da parede celular, o XF-73 apresenta uma abordagem disruptiva que torna sua ação única e potencialmente mais eficaz em infecções cutâneas e profilaxia hospitalar (Farrell *et al.*, 2022).

A resistência bacteriana a antibióticos tem se tornado uma preocupação crescente em saúde pública, impactando a eficácia dos tratamentos para infecções bacterianas. Esse fenômeno ocorre devido ao uso excessivo e inadequado de antibióticos, que favorece a seleção de cepas resistentes e a adaptação de mecanismos de defesa (Holmes *et al.*, 2015). A resistência bacteriana é definida como a capacidade das bactérias de sobreviverem e se multiplicarem mesmo na presença de concentrações de antibióticos que normalmente seriam letais (Alós *et al.*, 2014). Esse processo é facilitado pela pressão seletiva que promove mutações adaptativas (Thomas *et al.*, 2020). Os principais mecanismos de resistência incluem a produção de enzimas que inativam antibióticos, modificação do alvo molecular e a ação de bombas de efluxo (Kapoor *et al.*, 2017).

Antibióticos tópicos, como bacitracina, clindamicina, retapamulina, ácido fusídico e mupirocina, são amplamente usados para tratar infecções de pele por bactérias Gram-positivas. A bacitracina interfere na síntese da parede celular, enquanto a clindamicina e a retapamulina inibem a síntese proteica ligando-se ao ribossomo bacteriano (Arenz, S., & Wilson, 2016). No entanto, a resistência a esses medicamentos é comum, especialmente com o uso prolongado. A mupirocina, por exemplo, tem mostrado resistência crescente em ambientes hospitalares (Fernandes *et al.*, 2016; Farrell *et al.*, 2011).

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo primário comparar o XF-73 com outros antibióticos frequentemente utilizados para combater infecções por bactérias Gram-positivas resistentes, considerando aspectos como eficácia, mecanismo de ação, toxicidade e via de administração. Ao revisar as principais características e limitações de antibióticos como daptomicina, linezolida e mupirocina, pretende-se entender as vantagens e limitações do XF-73 no combate a infecções resistentes e explorar seu potencial como um novo recurso terapêutico. Além disso, esta análise busca destacar a importância do desenvolvimento de antibióticos com mecanismos de ação distintos para reduzir a pressão seletiva e frear o avanço da resistência antimicrobiana, contribuindo para o aprimoramento das estratégias clínicas e o fortalecimento das opções terapêuticas contra patógenos resistentes.

## 2. METODOLOGIA

Para a realização desta revisão bibliográfica comparativa sobre o XF-73, foram consultadas as bases de dados PubMed, Scopus e Cochrane Central Register of Controlled Trials, focalizando estudos publicados de 2009 até 2023 que detalham os efeitos, mecanismos de ação e perfis de toxicidade de antibióticos utilizados contra infecções causadas por bactérias resistentes, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). A seleção dos artigos seguiu critérios que contemplavam a análise de antibióticos eficazes contra bactérias Gram-positivas multirresistentes, permitindo comparações diretas com o XF-73. Foram incluídas classes de antibióticos como lipopeptídeos, oxazolidinonas, cefalosporinas e tetraciclinas e antibióticos tópicos como bacitracina, clindamicina, retapamulina, ácido fusídico, mupirocina.

Os estudos selecionados exploraram mecanismos de resistência e a eficácia de diferentes antibióticos, com foco em resultados envolvendo daptomicina, vancomicina, linezolida, cefalosporinas de terceira e quinta geração, e tetraciclinas. Incluíram-se também estudos específicos sobre o XF-73, conduzidos principalmente pela Destiny Pharma, que destacam seu mecanismo de desestabilização da membrana bacteriana e seu efeito bactericida rápido.

A revisão priorizou estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que discutem aspectos farmacológicos e toxicidade de antibióticos tópicos e sistêmicos no tratamento de infecções por MRSA e enterococos resistentes à vancomicina (VRE). Essa abordagem crítica dos dados contribuiu para uma base sólida de compreensão sobre o impacto e potencial do XF-73, especialmente em seu uso tópico e em infecções de pele e tecidos moles, ressaltando a importância de desenvolver novos mecanismos de ação para enfrentar as bactérias multirresistentes.

O critério de exclusão utilizado nesse trabalho é responsável por direcionar a pesquisa para um grupo mais específico de bactérias, as gram positivas com enfoque em MRSA. Tendo isso em mente foram excluídos trabalhos direcionados a bactérias gram negativas, animais, fungos, vírus, protozoários e helmintos. Além do critério de exclusão de especificidade biológica, ainda há o critério de exclusão de idiomas, para melhor leitura e exatidão na compreensão do texto pela equipe de pesquisa deste trabalho.

### **3. DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1 Medicamento XF-73**

##### **3.1.1 Mecanismo de Ação**

O medicamento XF-73, um antibiótico tópico da classe das porfirinas, representa uma inovação significativa na abordagem contra infecções bacterianas, especialmente por sua eficácia em eliminar bactérias Gram-positivas multirresistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Seu mecanismo de ação difere dos antibióticos convencionais, que geralmente atuam em processos específicos dentro da célula bacteriana, como a síntese de proteínas ou a construção da parede celular. Em vez disso, o XF-73 desestabiliza diretamente a membrana celular bacteriana, provocando um vazamento de íons e outros componentes celulares essenciais, o que leva a uma rápida morte celular (Zhang *et al.*, 2023). Esse mecanismo de ação, de despolarização e destruição rápida, reduz significativamente as chances de desenvolvimento de resistência bacteriana, um problema comum com antibióticos que atuam em alvos intracelulares específicos (AGYEMAN *et al.*, 2016).

Os ensaios clínicos e pré-clínicos do XF-73 têm demonstrado seu potencial em aplicações tópicas, principalmente para o tratamento de infecções de pele e para a descolonização nasal de *S. aureus*, incluindo cepas de MRSA. Em um estudo com voluntários saudáveis, o XF-73 foi

aplicado topicamente para avaliar sua capacidade de reduzir a colonização de *Staphylococcus aureus* nasal, com resultados positivos quanto à redução rápida da carga bacteriana e baixa taxa de eventos adversos (Williams *et al.*, 2023). Esse perfil de segurança faz do XF-73 uma alternativa viável para uso profilático em pacientes e profissionais de saúde, especialmente em ambientes hospitalares onde a presença de bactérias multirresistentes é comum e onde a descolonização eficaz é uma necessidade crítica.

### **3.1.2 Toxicidade e efeitos adversos**

A aparente ausência de efeitos adversos significativos do XF-73 está diretamente relacionada à sua formulação e ao seu perfil farmacológico, que promove uma atuação altamente localizada e minimiza a absorção sistêmica. O XF-73 foi projetado para agir de forma tópica, com uma estrutura molecular que dificulta sua penetração além das camadas superficiais da pele ou mucosas, garantindo que seu efeito se concentre diretamente no local de aplicação (Williams *et al.*, 2023). Essa característica reduz consideravelmente o risco de efeitos adversos comuns em antibióticos, como reações de hipersensibilidade, toxicidade sistêmica ou desbalanço da flora microbiota saudável (Suvanalata & Chaudhari, 2016; Verma *et al.*, 2013). Nos estudos clínicos realizados até o momento, o XF-73 demonstrou uma taxa muito baixa de efeitos adversos, que foram limitados a leves irritações ou desconforto no local da aplicação, quando presentes. Esse perfil de segurança torna o XF-73 uma opção viável e de baixo risco para aplicações repetidas e em áreas extensas, como na descolonização de bactérias resistentes em ambientes hospitalares, onde a segurança do paciente e o controle rigoroso da infecção são essenciais.

### **3.1.3 Posologia**

As características físico-químicas do XF-73, especialmente em sua formulação em gel, são projetadas para minimizar a absorção sistêmica e direcionar a ação exclusivamente para o local de aplicação. O XF-73 possui uma estrutura molecular relativamente grande e polar, o que limita sua penetração através das camadas mais profundas da pele e mucosas, uma característica comum a moléculas hidrofílicas que têm dificuldade em atravessar as barreiras celulares de tecidos humanos (Kaur & Guleri, 2013; Verma *et al.*, 2013). Além disso, a base em gel permite uma liberação controlada e localizada, mantendo a concentração do agente antibacteriano na superfície da pele ou das mucosas, onde as bactérias colonizam, sem penetrar no sistema circulatório (Sailaja & Supraja, 2016).

### **3.1.4 Resistência bacteriana**

A grande vantagem do XF-73 está em evitar os alvos convencionais de antibióticos, como a síntese proteica, o que dificulta o desenvolvimento de resistência. Estudos *in vitro* mostram que o XF-73 mantém sua eficácia contra MRSA e VRE após várias exposições (Farrell *et al.*, 2022), destacando sua baixa propensão a gerar resistência, o que é crucial em um contexto onde o uso contínuo de antibióticos favorece a seleção de cepas resistentes (Mangino *et al.*, 2023).

## **3.2 Antibióticos sistêmicos para combate de bactérias multirresistentes**

Nos últimos anos, houve o desenvolvimento de novos antibióticos direcionados a bactérias gram-positivas, inclusive *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) (Morata *et al.*, 2015). Esses incluem lipoglicopeptídeos, novas cefalosporinas e oxazolidinonas como a tedizolida (Morata *et al.*, 2015). Cefalosporinas, oxazolidinonas, lipopeptídeos e tetraciclinas estão entre os novos antibióticos com mecanismos de ação, regimes de dosagem e vias de eliminação variados

(Rincon *et al.*, 2014). Sua eficácia está correlacionada com índices farmacodinâmicos, como a área sob a curva/relação de concentração inibitória mínima ou tempo acima da CIM (Rincon *et al.*, 2014). O surgimento de bactérias gram-positivas resistentes exigiu esses novos antimicrobianos, que desempenham um papel crucial no tratamento de infecções com risco de morte (Nailor & Sobel, 2011). Espera-se que sejam propostas estratégias para controlar o desenvolvimento da resistência (Nailor & Sobel, 2011).

### 3.2.1 Mecanismos de ação

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídeo cíclico eficaz contra bactérias Gram-positivas, inclusive cepas resistentes como MRSA e enterococos resistentes à vancomicina (Cottagnoud, 2008; Vilhena & Bettencourt, 2012). Seu mecanismo de ação exclusivo envolve a inserção dependente de cálcio na membrana da célula bacteriana, formando poros e interrompendo o potencial da membrana (Taylor & Palmer, 2016). Isso leva à rápida morte celular por meio de vários efeitos, inclusive a inibição da síntese de proteínas, RNA, DNA e componentes da parede celular. A atividade da daptomicina está correlacionada com os níveis de fosfatidilglicerol da membrana, e a resistência pode ocorrer por meio da redução da síntese ou da modificação desse lipídio (Taylor & Palmer, 2016). Aprovada para o tratamento de infecções complicadas de pele e tecidos moles, endocardite do lado direito e bacteremia, a administração local da daptomicina está sendo explorada com o uso de vários materiais (Vilhena & Bettencourt, 2012). A resistência, embora rara, foi relatada em casos de uso prolongado e condições clínicas específicas (Vilhena & Bettencourt, 2012). No entanto, a daptomicina enfrenta limitações sistêmicas, como sua ineficácia em infecções pulmonares devido à inativação pelo surfactante pulmonar e o surgimento de resistência em bactérias com modificações de carga de membrana (Mangino *et al.*, 2023).

As cefalosporinas são antibióticos  $\beta$ -lactâmicos que compartilham semelhanças estruturais com as penicilinas, mas apresentam um anel de diidrotiazina de seis membros em vez de um anel de tiazolidina de cinco membros (RUSU *et al.*, 2020). Seu mecanismo de ação envolve a ligação às proteínas de ligação à penicilina (PBPs), que são essenciais para a síntese da parede celular bacteriana (Fernandes *et al.*, 2013). As cefalosporinas apresentam afinidades variadas para diferentes PBPs, influenciando seu espectro antibacteriano. As modificações na posição 7 do núcleo da cefalosporina afetam a atividade antibacteriana, enquanto as substituições na posição 3 alteram a farmacocinética (Chambers, 2015). A potência das cefalosporinas é atribuída à sua maior afinidade por enzimas-alvo e estabilidade contra  $\beta$ -lactamases. Desde a introdução da cefalotina em 1964, mais de 20 antibióticos de cefalosporina foram desenvolvidos, tornando-se amplamente prescritos em ambientes clínicos (Chambers, 2015).

A linezolida, um antibiótico oxazolidinona, inibe a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossômica 50S e impedir a formação do complexo de iniciação 70S (Shinabarger, 1999; Vardakas *et al.*, 2009). Esse mecanismo de ação exclusivo torna improvável a resistência cruzada, embora tenham sido relatadas cepas resistentes (Vardakas *et al.*, 2009). A linezolida é eficaz contra patógenos Gram-positivos multirresistentes, inclusive MRSA e enterococos resistentes à vancomicina. Ela tem farmacocinética favorável, com biodisponibilidade oral de 100% e boa penetração nos tecidos (Vardakas *et al.*, 2009). A linezolida foi aprovada para o tratamento de várias infecções por bactérias Gram-positivas, inclusive pneumonia e infecções de pele (Vardakas *et al.*, 2009).

As tetraciclinas, incluindo a doxiciclina, são antibióticos de amplo espectro que inibem principalmente a síntese proteica bacteriana ao se ligarem à subunidade ribossômica 30S,

impedindo a ligação do tRNA e o alongamento da cadeia peptídica (Griffin *et al.*, 2010; Höck & Ziesing, 2020). Essa ação bacteriostática é reversível (Höck & Ziesing, 2020). As tetraciclina possuem propriedades adicionais, incluindo efeitos antiapoptóticos, antiprotease e anti-inflamatórios (Griffin *et al.*, 2010). A resistência bacteriana às tetraciclina pode ocorrer por meio de vários mecanismos, como bombas de efluxo, modificação da droga, mutação do alvo e proteínas de proteção do ribossomo (Nguyen *et al.*, 2014).

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo que atua inibindo a síntese proteica nas bactérias. Seu mecanismo de ação envolve a ligação à subunidade ribossômica 50S do ribossomo bacteriano, especificamente no centro da peptidiltransferase, bloqueando a translocação do RNA transportador (tRNA). Essa ligação impede que novos aminoácidos sejam adicionados à cadeia proteica em formação, interrompendo, assim, o crescimento e a replicação bacteriana (Kim & Welch, 2013). A ação da azitromicina é predominantemente bacteriostática, ou seja, ela inibe o crescimento bacteriano, mas não necessariamente mata as bactérias diretamente. No entanto, em concentrações elevadas, pode ter um efeito bactericida contra algumas espécies bacterianas. A azitromicina é especialmente eficaz contra uma ampla gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, além de algumas bactérias atípicas, como *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, que causam infecções respiratórias e urogenitais (Parnham *et al.*, 2014).

### 3.2.2 Toxicidade e efeitos adversos

A daptomicina, um antibiótico lipopeptídeo cíclico, é eficaz contra infecções graves por bactérias Gram-positivas, incluindo MRSA e VRE. No entanto, ela não é eficaz contra pneumonias devido à sua inativação pelo surfactante pulmonar. Os principais efeitos adversos incluem mialgia e elevação dos níveis de creatina quinase (CK), o que exige monitoramento para prevenir a rabdomiólise (Garreau *et al.*, 2023).

A Ceftarolina e a Ceftriaxona são antibióticos da classe das cefalosporinas, amplamente utilizados no tratamento de infecções bacterianas. A Ceftarolina pode causar reações alérgicas, como erupções cutâneas e anafilaxia, além de distúrbios gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos, e alterações na função hepática. A Ceftriaxona pode resultar em reações semelhantes, além de distúrbios hematológicos como leucopenia e trombocitopenia. Ambas exigem cautela em pacientes com problemas renais ou hepáticos devido ao risco de toxicidade (Triplet *et al.*, 2018).

A linezolida, uma oxazolidinona, é utilizada no tratamento de infecções graves causadas por bactérias Gram-positivas resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e enterococos resistentes à vancomicina (VRE). Embora eficaz para infecções como pneumonias e bacteremias, seu uso prolongado está associado a efeitos adversos significativos, como mielossupressão (incluindo trombocitopenia, anemia e neutropenia), neuropatia periférica e óptica. A linezolida também pode inibir a monoamina oxidase (MAO), aumentando o risco de interações com alimentos ricos em tiramina e medicamentos serotoninérgicos, podendo levar à síndrome serotoninérgica (O'Neill *et al.*, 2020).

A doxiciclina, um antibiótico da classe das tetraciclina, é amplamente utilizado no tratamento de infecções bacterianas de amplo espectro, como infecções respiratórias, de pele e doenças transmitidas por carrapatos. Embora eficaz contra várias bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e atípicas, a doxiciclina pode causar efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais (náusea, diarreia e dor abdominal) e fotossensibilidade, que aumenta o risco

de queimaduras solares. Em casos raros, pode ocorrer hepatotoxicidade e esofagite, especialmente se o medicamento não for ingerido com líquidos adequados ou administrado antes de deitar. A doxiciclina não é recomendada para crianças menores de oito anos e grávidas devido ao risco de afetar o desenvolvimento ósseo e causar descoloração dental permanente em crianças (Wood et al., 2019).

A azitromicina, um antibiótico macrolídeo, é geralmente bem tolerada, mas pode causar efeitos adversos como náusea, diarreia e dor abdominal. Embora raros, efeitos graves como prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas, como torsades de pointes, podem ocorrer, especialmente em pacientes com predisposição a distúrbios cardíacos. Reações alérgicas, hepatotoxicidade e efeitos neurológicos também foram descritos, além de perda auditiva temporária em tratamentos prolongados e altas doses (Jiang et al., 2019).

### **3.2.3 Posologia**

A administração de daptomicina, linezolida, doxiciclina, azitromicina e cefalosporinas de terceira e quinta geração varia conforme o tipo de infecção e as necessidades terapêuticas de cada paciente. A daptomicina é administrada exclusivamente por via intravenosa, com uma dosagem padrão de 4 a 6 mg/kg uma vez ao dia, utilizada principalmente em infecções graves como bacteremia e endocardite (Senneville, 2016). Seu índice terapêutico é estreito, exigindo monitoramento da creatina quinase (CK) para evitar efeitos adversos musculares, como rabdomiólise. A linezolida pode ser administrada por via oral ou intravenosa em doses de 600 mg a cada 12 horas, com um índice terapêutico moderado, especialmente em tratamentos prolongados, devido ao risco de mielossupressão e neuropatia; o monitoramento hematológico é essencial (Rao et al., 2020).

A doxiciclina, administrada por via oral, inicia-se com 200 mg no primeiro dia (dividida em duas doses de 100 mg) e segue com 100 mg diários. Possui um índice terapêutico mais amplo, embora precauções para evitar fotossensibilidade e esofagite sejam necessárias (Holmes 2015, Ceriano, 2014). Azitromicina é administrada por via oral ou intravenosa, frequentemente em uma dose de ataque de 500 mg no primeiro dia, seguida por 250 mg uma vez ao dia nos quatro dias subsequentes ou dose única de 2g ; seu índice terapêutico é amplo, com boa tolerância geral, mas é necessário monitorar possíveis efeitos adversos cardíacos em pacientes de risco (Dey, 2015).

Entre as cefalosporinas, a ceftriaxona, uma de terceira geração, é administrada por via intravenosa ou intramuscular, geralmente em doses de 1-2 g uma vez ao dia, e é amplamente utilizada em infecções graves devido à sua longa meia-vida e segurança terapêutica, embora possa exigir ajustes em pacientes com problemas renais (Baalbaki et al., 2021). A ceftarolina, uma cefalosporina de quinta geração, é administrada por via intravenosa em doses de 600 mg a cada 12 horas e é eficaz contra MRSA e infecções complicadas de pele e pneumonia. Seu índice terapêutico é seguro, com baixo risco de efeitos adversos, mas deve ser monitorada em pacientes com histórico de hipersensibilidade a beta-lactâmicos (Cosimi & Johnson et al 2017).

### **3.2.4 Resistência Bacteriana**

A resistência bacteriana aos antibióticos daptomicina, linezolida, doxiciclina, azitromicina e cefalosporinas de terceira e quinta geração é um desafio crescente e representa uma limitação significativa no tratamento de infecções bacterianas graves (Madelina, 2018). A daptomicina, embora eficaz contra muitas cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* (MRSA) e enterococos

resistentes à vancomicina (VRE), apresenta desenvolvimento de resistência em alguns casos, especialmente em infecções prolongadas ou de difícil acesso, como endocardites (Farrell *et al.*, 2022). A resistência à daptomicina em bactérias Gram-positivas, particularmente *Staphylococcus aureus*, é um fenômeno complexo que envolve vários mecanismos. A resistência está associada a alterações na composição, carga e fluidez da parede celular (Casanova *et al.*, 2017). As principais alterações genéticas incluem mutações em *mprF*, *rpoB*, *rpoC* e outros genes que afetam a estrutura da parede celular (Casanova *et al.*, 2017; Fischer *et al.*, 2011). A resistência à daptomicina está associada a mudanças adaptativas na homeostase da parede celular e da membrana, afetando a fisiologia celular e a resposta bacteriana aos peptídeos antimicrobianos (Tran *et al.*, 2015).

A resistência à linezolida, embora rara, já foi observada em várias bactérias Gram-positivas, incluindo *Staphylococcus aureus* e enterococos ((Bi, 2017)). Esse tipo de resistência ocorre principalmente devido a mudanças no ribossomo bacteriano, onde a linezolida se liga para interromper a produção de proteínas. Essas alterações acontecem por mutações no gene 23S rRNA, que afetam o local de ação do antibiótico (Long & Vester, 2011). O grau de resistência pode variar conforme o número de genes 23S rRNA mutados (Stefani *et al.*, 2010). Além disso, mutações em outras partes do ribossomo, como nas proteínas L3 e L4, também estão associadas à resistência. Um mecanismo mais recente foi identificado: a enzima Cfr metiltransferase, que modifica o ribossomo e confere resistência não só à linezolida, mas também a outros antibióticos (Stefani *et al.*, 2010). Essa resistência é mais comum em pacientes que passaram por tratamentos prolongados com antibióticos (Thool *et al.*, 2012). Atualmente, pesquisas buscam desenvolver novas oxazolidinonas que possam contornar esses mecanismos de resistência e manter a eficácia do tratamento (Long & Vester, 2011; Stefani *et al.*, 2010).

A doxiciclina, apesar de seu amplo espectro de ação, tem enfrentado resistência em várias cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, particularmente devido à ação de bombas de efluxo que eliminam o antibiótico da célula bacteriana e modificações enzimáticas que inativam o medicamento. A resistência à doxiciclina em bactérias da cavidade oral pode ocorrer de diferentes maneiras. Em pacientes com doenças periodontais que recebem aplicação local de doxiciclina, observa-se um aumento temporário de bactérias resistentes, principalmente entre os cocos Gram-positivos presentes na boca (Wood, 2021). Quando a doxiciclina é administrada de forma sistêmica, há um aumento das bactérias resistentes, especialmente certos tipos de estreptococos, nas áreas ao redor das gengivas e na saliva (Wood *et al.*, 2021). Estudos mostram que a resistência à doxiciclina pode ser transferida de uma bactéria para outra dentro da boca, favorecida por um elemento genético que facilita essa troca. Em bactérias como *Burkholderia pseudomallei*, a resistência à doxiciclina ocorre por meio de dois mecanismos combinados: uma alteração que diminui a ligação do antibiótico ao ribossomo e uma mudança que aumenta a expulsão do medicamento da célula (Webb *et al.*, 2017). Esses mecanismos variados de resistência reforçam a necessidade de monitorar a eficácia da doxiciclina durante o tratamento.

Azitromicina, utilizada amplamente contra infecções respiratórias e de pele, também tem uma taxa crescente de resistência, especialmente em *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *N.gonococcus*. Estudos recentes apontam uma preocupação crescente com a resistência bacteriana à azitromicina, amplamente usada como antibiótico. Pesquisas encontraram alta taxa de resistência em diversas bactérias, e esse problema foi agravado durante a pandemia de COVID-19, quando a azitromicina foi utilizada por seus efeitos imunomoduladores, mesmo em uma doença viral (Freires & Rodrigues Júnior, 2022). As bactérias desenvolvem resistência a macrolídeos, como a azitromicina, por meio de mutações que alteram o local de ação do antibiótico no ribossomo, impedindo sua ligação e tornando o



medicamento ineficaz. Em algumas cepas resistentes, essa resistência aumenta com o acúmulo de mutações em diferentes cópias do gene ribossomal. Além disso, alterações em genes que codificam proteínas ribossomais também contribuem para dificultar a ação dos macrolídeos em diversas espécies bacterianas. (Fyfe, 2016). Entre os fatores que contribuem para o aumento da resistência estão erros de prescrição, automedicação e falhas na regulamentação de venda de antimicrobianos (Freires & Rodrigues Júnior, 2022). Para combater essa resistência, é essencial educar profissionais e o público sobre o uso adequado de antibióticos, além de avaliar constantemente a eficácia desses medicamentos para assegurar o tratamento adequado e reduzir falhas terapêuticas (Pereira *et al.*, 2009).

As cefalosporinas, antibióticos amplamente usados devido ao seu amplo espectro de atividade, têm enfrentado uma resistência bacteriana crescente, especialmente em infecções hospitalares e adquiridas na comunidade. A ceftriaxona, uma cefalosporina de terceira geração, enfrenta limitações em infecções causadas por bactérias que produzem beta-lactamases, enzimas que inativam o antibiótico ao hidrolisar seu anel beta-lactâmico, tornando-o ineficaz contra certas cepas de Enterobacteriaceae e outros patógenos hospitalares. Já a ceftarolina, de quinta geração e eficaz contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), também encontra limitações frente a bactérias que produzem beta-lactamases estendidas (ESBLs) e carbapenemases, que conferem resistência cruzada a outros beta-lactâmicos (Adesoji & Onuh, 2016). A disseminação de resistência é facilitada por elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons, que promovem a propagação de genes de resistência entre diferentes cepas bacterianas (Adesoji & Onuh, 2016). Embora novas cefalosporinas tenham sido desenvolvidas para ampliar o espectro bactericida, a crescente prevalência de bactérias resistentes exige uma seleção criteriosa de antibióticos e, em certos casos, o uso de terapias combinadas para otimizar os tratamentos (Yankova *et al.*, 2023).

Esses desafios de resistência destacam a importância do uso criterioso desses antibióticos e da necessidade contínua de desenvolver novos agentes antimicrobianos e abordagens terapêuticas para conter o avanço da resistência bacteriana.

### **3.3 Antibióticos Tópicos para combate de bactérias multirresistentes**

Os antibióticos bacitracina, clindamicina, retapamulina, ácido fusídico e mupirocina são amplamente utilizados para tratar infecções de pele e tecidos moles causadas por bactérias Gram-positivas. Cada um desses medicamentos possui um mecanismo de ação específico que interfere em processos essenciais da célula bacteriana, o que explica sua eficácia em diferentes contextos clínicos (Armillei *et al.*, 2024).

Esses medicamentos são essenciais para o tratamento de infecções bacterianas de pele e tecidos moles. Cada um deles apresenta vantagens e limitações de acordo com o mecanismo de ação, perfil de resistência e toxicidade, e seu uso adequado é fundamental para maximizar a eficácia terapêutica e minimizar o risco de resistência bacteriana (Verma *et al.*, 2013).

#### **3.3.1 Mecanismos de ação**

A mupirocina é um antibiótico tópico derivado de *Pseudomonas fluorescens*, conhecido por seu mecanismo de ação específico que inibe a síntese proteica. Ela age ligando-se à enzima isoleucil-tRNA sintetase, bloqueando a incorporação de isoleucina nas proteínas bacterianas, o que leva à morte celular. Após entrar nas células por difusão passiva, a mupirocina se concentra em bactérias sensíveis por meio de sua interação com a enzima-alvo, mostrando excelente

eficácia contra estafilococos e a maioria dos estreptococos. Usada amplamente no tratamento de infecções de pele, como impetigo, e na descolonização nasal de *Staphylococcus aureus*, incluindo cepas resistentes à meticilina (MRSA), a mupirocina é uma opção valiosa no manejo de infecções cutâneas (Khoshnood *et al.*, 2019).

O ácido fusídico interfere na síntese proteica ao se ligar ao fator de alongação G (EF-G) bacteriano. Ele age estabilizando o complexo EF-G-ribossomo, bloqueando a dissociação e paralisando o ribossomo em estágios críticos de translocação durante a tradução (Fernandes *et al.*, 2016). Com ação principalmente contra estafilococos, incluindo MRSA, o ácido fusídico também é eficaz contra corinebactérias e anaeróbios. A estrutura e o mecanismo de ação únicos do ácido fusídico resultam em uma baixa incidência de resistência cruzada com outros antibióticos, sendo útil para tratar infecções estafilocócicas crônicas (Fernandes *et al.*, 2016).

A retapamulina, uma pleuromutilina, foi desenvolvida para o tratamento tópico de infecções cutâneas e atua inibindo a síntese proteica bacteriana ao se ligar ao ribossomo 50S com alta afinidade, bloqueando a atividade de peptidil transferase e as interações no sítio P (Dubois *et al.*, 2010). Esse mecanismo exclusivo permite a retapamulina atuar contra patógenos cutâneos como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Estudos clínicos mostram que o uso da retapamulina em pomada de 1% aplicada duas vezes ao dia por cinco dias é comparável a regimes de cefalexina oral em infecções de pele, sendo uma alternativa eficaz para o tratamento de infecções cutâneas superficiais (Goudarzi *et al.*, 2021).

A clindamicina, uma lincosamida, bloqueia a síntese proteica ao se ligar à subunidade ribossômica 50S, interferindo no centro de peptidil transferase e impedindo a formação da cadeia proteica (Kostopoulou *et al.*, 2013). É eficaz contra bactérias Gram-positivas e alguns protozoários, apresentando efeito bacteriostático na maioria das bactérias, mas pode ser bactericida contra *Staphylococcus aureus*. Na dermatologia, a clindamicina é amplamente utilizada para tratar condições como acne e foliculite, devido ao seu efeito contra *Cutibacterium acnes* e à redução da inflamação associada (Armillei *et al.*, 2024).

A bacitracina é um polipeptídeo que inibe a síntese da parede celular bacteriana ao impedir a desfosforilação do transportador lipídico C55-isoprenil pirofosfato, essencial para o transporte dos precursores da parede celular que inibe o crescimento e a replicação bacteriana. (Ciesiolka 2014). Este processo envolve a formação de um complexo entre a bacitracina, um íon metálico e o substrato lipídico. Além disso, a bacitracina promove a degradação de ácidos nucleicos, especialmente RNA, o que pode potencializar seu efeito bacteriostático. Em baixas concentrações, a bacitracina inibe o crescimento bacteriano e induz a lise de *Staphylococcus aureus*, sendo usada principalmente em preparações tópicas devido ao risco de toxicidade renal em uso sistêmico (Dickerhof, 2011).

### 3.3.2 Toxicidade e efeitos adversos

A toxicidade e os efeitos adversos dos antibióticos bacitracina, clindamicina, retapamulina, ácido fusídico e mupirocina variam de acordo com suas propriedades farmacológicas e o tipo de administração, mas em geral, esses medicamentos são bem tolerados em aplicações tópicas, embora possam apresentar reações adversas.

A bacitracina, utilizada principalmente em formulações tópicas, apresenta baixa absorção sistêmica, o que reduz o risco de toxicidade quando aplicada na pele. No entanto, em casos de absorção prolongada, especialmente se aplicada em grandes áreas ou em pele lesada, pode

causar nefrotoxicidade (Alikhan & Maibach, 2011; Yilmaz 2015). Reações adversas mais comuns incluem irritação e vermelhidão no local de aplicação, e, em casos raros, pode ocorrer uma resposta alérgica que se manifesta como dermatite de contato (Damm, 2011) .

A clindamicina, disponível em formulações tópicas e sistêmicas, pode causar efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal e náusea, mesmo quando administrada por via tópica, devido à absorção sistêmica parcial. Um dos efeitos adversos mais graves associados à clindamicina, particularmente em tratamentos prolongados, é a colite pseudomembranosa, uma inflamação grave do intestino associada ao crescimento excessivo de *Clostridioides difficile*. Reações locais incluem ardor, prurido e ressecamento da pele (Alikhan & Maibach et al., 2011).

A retapamulina, usada exclusivamente em aplicações tópicas, tem uma boa margem de segurança, e os efeitos adversos são geralmente leves. As reações mais comuns são vermelhidão, prurido e irritação no local da aplicação (Dubois & Cohen, 2010). Devido à baixa absorção sistêmica, a retapamulina apresenta um perfil de toxicidade bastante favorável e é considerada segura para infecções superficiais de pele (Alikhan & Maibach, 2011).

O ácido fusídico, tem baixa toxicidade e resistência, sem resistência cruzada com outros antibióticos (Fernandes et al., 2016). No entanto, o tratamento crônico pode levar à hiperbilirrubinemia conjugada e à colestase (He & Wang *et al.*, 2019). O ácido fusídico inibe os transportadores hepatobiliares, o que pode contribuir para esses efeitos colaterais (He & Wang *et al.*, 2019). O mecanismo de toxicidade envolve a permeação passiva nas células, o acúmulo no citosol e a ligação às estruturas celulares, afetando a permeabilidade e a respiração da membrana. Apesar dessas preocupações, uma revisão da literatura global e dos relatórios de segurança não encontrou eventos adversos graves convincentemente associados à monoterapia com ácido fusídico em pacientes com infecção cutânea (Kraus & Burnstead, 2011).

A mupirocina é geralmente bem tolerada, mas, como outros antibióticos tópicos, pode causar irritação, ardor e prurido no local da aplicação. Embora geralmente seja considerado seguro, foram relatados casos raros de reações alérgicas graves, incluindo necrólise epidérmica tóxica (Dara, 2023). O uso prolongado ou em doses excessivas pode promover a resistência bacteriana, especialmente em ambientes hospitalares, o que limita sua eficácia para tratamentos de longo prazo (Jin *et al.*, 2018).

Embora esses antibióticos tópicos sejam geralmente seguros para uso em infecções de pele e tecidos moles, o monitoramento é importante para evitar reações adversas graves, especialmente em pacientes com histórico de alergias ou em casos de uso prolongado. A escolha do antibiótico e a duração do tratamento devem ser cuidadosamente ajustadas para minimizar efeitos adversos e reduzir o risco de resistência bacteriana (Alikhan *et al.*, 2011).

### **3.3.3 Posologia**

A bacitracina, comumente aplicada topicamente de 1 a 3 vezes ao dia sobre a área afetada, é indicada para infecções leves e superficiais da pele. Seu índice terapêutico é relativamente amplo quando usada por essa via, pois apresenta baixa absorção sistêmica; no entanto, quando aplicada em grandes áreas ou sobre pele lesada, pode haver aumento da absorção e risco de toxicidade renal (Verma *et al.*, 2013). A clindamicina, em sua formulação tópica, também é geralmente aplicada 1 a 2 vezes ao dia, sendo indicada para infecções cutâneas leves a moderadas, como acne. Seu índice terapêutico é considerado moderado, especialmente em uso sistêmico, devido ao risco de colite pseudomembranosa (Reymunde Duran, 2022).

A retapamulina, indicada para infecções leves como impetigo, é aplicada topicamente duas vezes ao dia durante cinco dias. Com um índice terapêutico amplo e seguro em aplicação tópica, apresenta baixa absorção sistêmica e, por isso, possui baixo risco de efeitos adversos graves. O ácido fusídico é geralmente aplicado de 2 a 3 vezes ao dia e é eficaz contra infecções cutâneas por *Staphylococcus aureus* (Sailaja, 2016). Ele também possui um índice terapêutico amplo e é seguro em uso tópico, embora o uso prolongado possa favorecer o desenvolvimento de resistência bacteriana, o que limita seu uso contínuo.

Por fim, a mupirocina, indicada para infecções superficiais e para erradicação nasal de MRSA, é aplicada de 2 a 3 vezes ao dia por períodos de 5 a 10 dias. Seu índice terapêutico é considerado amplo, e o medicamento é geralmente bem tolerado. (Kaur *et al* 2013)

### 3.3.4 Resistência Bacteriana

A resistência bacteriana aos antibióticos tópicos bacitracina, clindamicina, retapamulina, ácido fusídico e mupirocina representa um desafio clínico, especialmente no tratamento de infecções cutâneas. Devido ao baixo número de novas pesquisas e desenvolvimentos de novos antibióticos tópicos (Montoya *et al.*, 2009). O uso frequente e prolongado, especialmente em contextos hospitalares, pode promover resistência bacteriana diminuindo sua eficácia a longo prazo. A escolha adequada e o conhecimento do índice terapêutico de cada um desses antibióticos são essenciais para assegurar um uso seguro e eficaz no tratamento de infecções cutâneas (Reymunde Duran *et al* 2022)

A resistência à bacitracina no *Staphylococcus aureus* e outras bactérias ocorre principalmente por meio de transportadores de efluxo ABC, que retiram o antibiótico da célula bacteriana, reduzindo sua eficácia. Em *Bacillus subtilis*, a resistência envolve genes que regulam proteínas específicas para transportar e inativar a bacitracina, enquanto em *Enterococcus faecalis* o operon *bcrABD* desempenha papel semelhante, facilitando a resistência ao antibiótico e permitindo a sua disseminação por elementos genéticos móveis. Esses mecanismos não são exclusivos de uma espécie, podendo ser transferidos entre bactérias, o que aumenta o risco de disseminação da resistência em ambientes clínicos (Charlebois A, 2012).

A clindamicina, usada tanto em terapia sistêmica quanto tópica, apresenta uma resistência induzível no *Staphylococcus aureus*, especialmente em cepas resistentes à meticilina (MRSA). A resistência ocorre pela modificação dos ribossomos bacterianos, que impede a ação da clindamicina na síntese proteica (Armillei, 2024). O teste D é frequentemente utilizado para detectar resistência induzível em isolados clínicos, especialmente em MRSA e MSSA (cepas sensíveis à meticilina), o que ajuda a evitar o uso inadequado da clindamicina em casos onde a resistência poderia ser ativada durante o tratamento, levando à falha terapêutica (Cordero, 2012).

A retapamulina, uma pleuromutilina, apresenta um perfil de resistência relativamente baixo devido ao seu mecanismo de ação único, que inibe a síntese proteica bacteriana ao se ligar a uma região distinta do ribossomo 50S. No entanto, já foram observados casos de resistência, incluindo isolados de *Staphylococcus aureus* pediátricos. Embora a resistência à retapamulina permaneça infrequente, a vigilância contínua é importante, uma vez que o uso prolongado pode eventualmente favorecer o surgimento de cepas resistentes, especialmente em bactérias expostas a múltiplos antibióticos (Dubois, 2010).

A resistência ao ácido fusídico ocorre principalmente no *Staphylococcus aureus* através de mutações no gene *fusA*, que codifica o fator de alongamento G (EF-G), necessário para a síntese proteica. Essas mutações dificultam a ligação do ácido fusídico, preservando a atividade bacteriana. Genes de resistência adquiridos, como *fusB* e *fusC*, também contribuem para a resistência ao ácido fusídico em MRSA e podem ser transmitidos entre diferentes espécies bacterianas. Embora a resistência global ao ácido fusídico aumente gradualmente, o uso cuidadoso é essencial para evitar a perda de sua eficácia terapêutica (Farrell, 2011).

A resistência à linezolida, embora rara, já foi observada em várias bactérias Gram-positivas, incluindo *Staphylococcus aureus* e enterococos (Stefani *et al.*, 2010). Esse tipo de resistência ocorre principalmente devido a mudanças no ribossomo bacteriano, onde a linezolida se liga para interromper a produção de proteínas. Essas alterações acontecem por mutações no gene 23S rRNA, que afetam o local de ação do antibiótico (Long & Vester, 2011). O grau de resistência pode variar conforme o número de genes 23S rRNA mutados (Stefani *et al.*, 2010). Além disso, mutações em outras partes do ribossomo, como nas proteínas L3 e L4, também estão associadas à resistência. Um mecanismo mais recente foi identificado: a enzima Cfr metiltransferase, que modifica o ribossomo e confere resistência não só à linezolida, mas também a outros antibióticos (Stefani *et al.*, 2010). Essa resistência é mais comum em pacientes que passaram por tratamentos prolongados com antibióticos (Thool *et al.*, 2012). Atualmente, pesquisas buscam desenvolver novas oxazolidinonas que possam contornar esses mecanismos de resistência e manter a eficácia do tratamento (Long & Vester, 2011; Stefani *et al.*, 2010).

Por fim, a resistência à mupirocina no *Staphylococcus aureus*, particularmente em populações pediátricas e hospitalares, surge principalmente devido ao gene plasmidial *mupA*, que confere resistência de alto nível ao antibiótico. A resistência de baixo nível ocorre por mutações no gene *ileS*, que codifica a isoleucil-tRNA sintetase, o alvo da mupirocina. Esse tipo de resistência está fortemente associado ao uso frequente e prolongado do antibiótico, especialmente em descolonização de MRSA. A crescente prevalência da resistência à mupirocina levou à necessidade de alternativas antimicrobianas e à implementação de estratégias de monitoramento para evitar a falha na erradicação de cepas resistentes em contextos hospitalares (Poovelikunnel 2015; Khoshnood 2019).

#### 4. DISCUSSÃO

A resistência bacteriana está crescendo globalmente e se tornando uma ameaça séria à saúde pública, demandando novas estratégias terapêuticas. O surgimento de cepas resistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e enterococcus resistentes à vancomicina (VRE), tem levado ao esgotamento das opções terapêuticas tradicionais, especialmente em infecções graves e hospitalares. O XF-73, um antimicrobiano da classe das porfirinas, oferece um avanço importante por seu mecanismo de ação inovador que desestabiliza rapidamente a membrana bacteriana, promovendo morte celular imediata e reduzindo a possibilidade de resistência adaptativa (Ooi *et al.*, 2009; Farrell *et al.*, 2022).

Comparado a antibióticos tradicionais como daptomicina, linezolida e cefalosporinas avançadas, o XF-73 tem um perfil de toxicidade mais favorável, especialmente para uso tópico. A daptomicina, apesar de eficaz, pode levar a efeitos adversos como rabdomiólise e insuficiência renal (Bliziotis *et al.*, 2009; Nakhate *et al.* 2013), e a linezolida, eficaz contra infecções graves, está associada a toxicidade hematológica e neuropática (Correa Lima *et al.*, 2017). Em contraste, o XF-73 apresenta absorção sistêmica mínima, tornando-o seguro e eficaz para uso em infecções de pele e mucosas e potencialmente útil em profilaxias para prevenir infecções hospitalares (Ooi *et al.*, 2009). Na Tabela 1 ajuda a simplificar essa comparação, nos

mostra questões que podem auxiliar na tomada de decisão na multiterapia e nas organoalvas que vão ser priorizadas no tratamento.

**Tabela 1.** Comparativo de dosagem por tempo de meia vida e método de administração

Antibiótico	Mecanismo de Ação	Efeitos Adversos Comuns	Efeitos Adversos Graves
XF-73	Desestabiliza a membrana bacteriana, causando vazamento de íons e morte celular rápida	Reações cutâneas leves	Não relatados em nível sistêmico, já que é de uso tópico
Daptomicina	Insere-se na membrana celular dependente de cálcio, causando despolarização e morte celular	Dor no local de injeção, febre, cefaleia	Rabdomiólise, insuficiência renal aguda, eosinofilia pulmonar
Ceftriaxona	Inibe a síntese da parede celular ao se ligar às PBPs (proteínas ligadoras de penicilina)	Diarreia, náusea, reações no local de injeção	Reações alérgicas graves (anafilaxia), colite pseudomembranosa
Ceftarolina	Inibe a síntese da parede celular, eficaz contra MRSA e Gram-positivos se ligando à PBP2a	Reações no local de injeção, dor de cabeça	Reações de hipersensibilidade, risco de colite pseudomembranosa
Linezolida	Inibe a síntese proteica ao bloquear o complexo de iniciação do ribossomo	Diarreia, cefaleia, náusea	Mielossupressão (anemia, trombocitopenia), neuropatia óptica
Doxiciclina	Inibe a síntese proteica ao impedir a ligação do RNA transportador ao ribossomo	Fotossensibilização, náusea, dor abdominal	Hepatotoxicidade, esofagite, supressão de crescimento em crianças
Azitromicina	Inibe a síntese proteica ao se ligar ao ribossomo e bloquear a translocação	Diarreia, dor abdominal, náusea	Hepatotoxicidade

Fonte: Os Autores

O XF-73 é particularmente promissor em estratégias de multiterapia, onde múltiplos antimicrobianos com diferentes meias-vidas e mecanismos são combinados para potencializar o tratamento. Nesse contexto, o XF-73 pode ser associado a antibióticos de meia-vida curta e média, como ceftriaxona e doxiciclina, para rápida redução da carga bacteriana, seguido de antibióticos de meia-vida longa, como a azitromicina, para prolongar a eficácia terapêutica e reduzir recidivas (Farrell *et al.*, 2022). Essa abordagem é especialmente relevante em ambientes hospitalares com alta prevalência de cepas resistentes. Na Tabela 2 é de se observar que o XF-73 não tem o objetivo de substituir os medicamentos sistêmicos nas terapias, mas sim trabalhar majoritariamente em conjunto, essas comparações servem para compilar e organizar possíveis sinergias que podem ocorrer na terapia com o XF-73.

**Tabela 2:** Comparativo de aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos

Antibiótico	Classe	Tempo de Meia-Vida	MIC para MRSA (µg/mL)	Via de Administração
XF-73	Porfirina	0,5 a 1 hora	0,125 a 0,5	Tópica
Daptomicina	Lipopeptídeo	8-9 horas	0,25 a 1	Intravenosa
Ceftriaxona	Cefalosporina (3ª gen.)	6-9 horas	4 a 8	Intravenosa ou intramuscular
Ceftarolina	Cefalosporina (5ª gen.)	2,5 horas	1	Intravenosa
Linezolida	Oxazolidinona	4,5-5,5 horas	1 a 4	Oral ou intravenosa
Doxiciclina	Tetraciclina	18-22 horas	0,25 a 2	Oral
Azitromicina	Macrolídeo	68 horas	2 a 8	Oral ou intravenosa

**Fonte:** Os Autores

A abordagem da multiterapia, que combina antibióticos com diferentes perfis de meia-vida, tem se mostrado eficaz no tratamento de infecções graves e na mitigação do desenvolvimento de resistência bacteriana. Essa estratégia aproveita o efeito sinérgico de medicamentos que atuam de maneira complementar, prolongando o tempo de ação antimicrobiana e minimizando as janelas de subdosagem que favorecem a resistência (Mangino *et al.*, 2023). Como pode-se observar ainda na Tabela 2, um medicamento tópico como o XF-73 pode auxiliar na administração de antibióticos injetáveis, devido ao seu tempo de meia vida curto e seu mecanismo de ação rápido, é possível fazer profilaxias com alta taxa de eliminação de possíveis infecções. Além disso, chega em áreas pouco irrigadas com maior facilidade, como a derme, tornam um parceiro ideal para combinação com outros antibióticos (Chiusaroli 2023).

O XF-73 atua diretamente na membrana celular bacteriana, desestabilizando-a e provocando uma morte rápida das células. Essa ação reduz significativamente a carga bacteriana inicial em infecções cutâneas e possibilita que antibióticos de meia-vida curta, média e longa continuem o tratamento de forma eficaz, mantendo a concentração subinibitória e reduzindo as chances de resistência (Farrell *et al.*, 2022; Mangino *et al.*, 2023).

O desenvolvimento de agentes como o XF-73, que utilizam mecanismos de ação distintos, é essencial para combater a resistência bacteriana e evitar a pressão seletiva sobre antibióticos tradicionais, isso é especialmente relevante em um cenário de resistência crescente, onde novos antibióticos precisam evitar os mecanismos comuns de resistência, como a modificação de alvos enzimáticos e a ação de bombas de efluxo (Correa Lima *et al.*, 2017).

Em combinações com antibióticos de meia-vida média, como a doxiciclina e a ceftriaxona, o XF-73 pode fornecer uma resposta inicial rápida e eficaz. A doxiciclina, que possui ação bacteriostática prolongada, pode manter a supressão do crescimento bacteriano após a eliminação rápida promovida pelo XF-73, permitindo um tratamento contínuo sem a

necessidade de altas dosagens, o que ajuda a reduzir a toxicidade geral (Mangino *et al.*, 2023). Essa sinergia pode ser particularmente benéfica em infecções de tecidos moles, onde a combinação de agentes bactericidas e bacteriostáticos ajuda a controlar a infecção de forma mais abrangente.

Para antibióticos de meia-vida longa, como a azitromicina e a linezolida, o XF-73 também apresenta um potencial significativo. A azitromicina, por exemplo, possui uma liberação prolongada que permite que ela permaneça ativa no organismo por vários dias. Ao combinar o XF-73, que age rapidamente no início do tratamento, com a azitromicina, é possível alcançar uma estratégia eficaz de controle prolongado de infecções persistentes sem a necessidade de dosagens repetidas (Correa Lima *et al.*, 2017). Essa combinação otimiza o tratamento e minimiza o risco de resistência bacteriana, uma vez que o XF-73 elimina rapidamente as bactérias antes que possam desenvolver adaptações.

**Tabela 3.** Comparação de mecanismos de ação e efeitos adversos

<b>Antibiótico</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>	<b>Toxicidade/Efeitos adversos</b>
<b>XF-73</b>	Desestabiliza a membrana celular bacteriana	Provavelmente baixa; mínima absorção sistêmica e ausência de efeitos adversos significativos relatados.
<b>Bacitracina</b>	Inibe a síntese da parede celular bacteriana	Reações alérgicas cutâneas; rara nefrotoxicidade quando absorvida sistematicamente.
<b>Clindamicina</b>	Inibe a síntese proteica ao ligar-se à subunidade ribossômica 50S	Colite pseudomembranosa; resistência cruzada com outros macrolídeos/lincosamidas.
<b>Retapamulina</b>	Inibe a síntese proteica ao bloquear o centro P da subunidade ribossômica 50S	Efeitos adversos raros.
<b>Ácido fusídico</b>	Inibe a síntese proteica ao bloquear o fator de elongação G	Riscos aumentados de resistência bacteriana com uso prolongado; rara irritação cutânea.
<b>Mupirocina</b>	Inibe a isoleucil-tRNA sintetase	Resistência crescente com uso prolongado; coceira e ardor.

**Fonte:** Os Autores.

A Tabela 3 facilita a melhor observação das categorias vantajosas e únicas do XF-73, como ter seu alvo farmacológico uma das organelas mais expostas e de fácil acesso das bactérias, assim, tendo um tempo de ação mais rápido, além disso pela membrana celular ser uma organela relativamente grande comparada aos demais alvos farmacológicos dos antibióticos tópicos comparados, a tendência de adquirir resistência bacteriana é menor, visto que qualquer modificação em sua estrutura membranal significa grandes alterações morfológicas. Além disso, há poucos relatos de alteração da morfologia de membrana celular entre cepas da mesma espécie.

A comparação do XF-73 com antibióticos tópicos tradicionais, como bacitracina, clindamicina, retapamulina, ácido fusídico e mupirocina, evidencia suas vantagens em termos de eficácia e menor propensão à resistência. A bacitracina, por exemplo, age na síntese da parede celular, mas sua eficácia é limitada contra cepas resistentes. O XF-73, por outro lado, não depende de alvos intracelulares específicos, o que reduz significativamente a chance de resistência



bacteriana (Arenz, S., & Wilson, 2016). A clindamicina, uma lincosamida que inibe a síntese proteica, é eficaz, mas seu uso prolongado pode levar ao desenvolvimento de resistência cruzada e risco de colite pseudomembranosa (Spížek *et al.*, 2017). Em contrapartida, o XF-73, com seu mecanismo de ação na membrana celular, oferece uma solução mais segura e com menor toxicidade sistêmica.

A retapamulina aparenta ser um medicamento igualmente satisfatório a o XF-73, no entanto há indicações para ser utilizado em tratamentos de curta duração, o que torna o XF-73 uma escolha viável para tratamentos com maior janela de tempo, ou com tempo indeterminado (Zhang *et al.*, 2023). O ácido fusídico, embora eficaz ao inibir a síntese proteica ao bloquear o fator de alongação G, apresenta um risco maior de resistência com o uso prolongado (Fernandes *et al.*, 2016; Farrell *et al.*, 2011). O XF-73, devido à sua ação rápida e irreversível, evita esse tipo de resistência, tornando-se uma escolha viável para infecções resistentes.

A mupirocina, conhecida por bloquear a enzima isoleucil-tRNA sintetase, é amplamente utilizada para infecções superficiais e erradicação de MRSA. No entanto, a resistência crescente limita seu uso prolongado, especialmente em ambientes hospitalares (Del Rosal *et al.*, 2020). O XF-73 se destaca por não desenvolver resistência adaptativa, mesmo após múltiplas passagens, e por manter um perfil de segurança superior devido à sua baixa absorção sistêmica (Ghosh *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2017). Outros antibióticos tópicos, como clindamicina e ácido fusídico, podem apresentar efeitos adversos sistêmicos em casos de absorção prolongada (Alikhan *et al.*, 2011; Reymunde Duran *et al.* 2022).

Em suma, o XF-73 oferece uma combinação de eficácia rápida, baixo risco de desenvolvimento de resistência e segurança, características que o posicionam como uma alternativa promissora para o tratamento de infecções bacterianas, especialmente em contextos hospitalares onde a resistência é uma ameaça constante. A sua utilização em estratégias de multiterapia, ao lado de antibióticos de diferentes durações de ação, reforça seu potencial como peça-chave no combate às infecções multirresistentes, proporcionando um tratamento mais eficaz e seguro (Farrell *et al.*, 2022; Mangino *et al.*, 2023). Em resumo, o XF-73 não apenas representa uma abordagem terapêutica eficaz contra infecções cutâneas e resistentes, mas também reforça a importância de desenvolver novas estratégias de tratamento para enfrentar a resistência antimicrobiana. Seu mecanismo de ação inovador e perfil de segurança favorável destaca seu potencial em complementar tratamentos existentes e oferecer soluções em contextos hospitalares onde a resistência bacteriana é um desafio significativo.

## 5. CONCLUSÃO

A inovação em mecanismos de ação é fundamental na luta contra a resistência bacteriana. O desenvolvimento de agentes antimicrobianos como o XF-73 amplia as opções terapêuticas e contribui para estratégias de prevenção de resistência (Thomas *et al.*, 2020). Esse enfoque ajuda a reduzir a pressão seletiva em alvos convencionais e oferece alternativas para tratar infecções por cepas multirresistentes (Ghosh *et al.*, 2019). O uso prudente e a vigilância constante são necessários para garantir a eficácia terapêutica e controlar a disseminação de bactérias resistentes (Fernandes *et al.*, 2016; Farrell *et al.*, 2011).

A crescente resistência bacteriana aos antibióticos é um desafio urgente para a saúde global, destacando a necessidade de desenvolver novos tratamentos com mecanismos de ação inovadores. O XF-73 surge como uma solução promissora, oferecendo uma ação rápida e eficaz contra bactérias Gram-positivas multirresistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à

meticilina (MRSA), por meio de seu mecanismo que desestabiliza diretamente a membrana bacteriana. Esse método, distinto dos alvos tradicionais como a síntese proteica e a replicação de DNA, promove a eliminação bacteriana imediata e reduz a probabilidade de resistência adaptativa, sendo uma vantagem significativa na gestão de infecções hospitalares e comunitárias.

Quando comparado a antibióticos como daptomicina, cefalosporinas de terceira e quinta gerações, oxazolidinonas e tetraciclina, o XF-73 exibe um perfil de segurança superior, especialmente para uso tópico. Sua baixa toxicidade sistêmica é ideal para infecções superficiais e profilaxia em procedimentos invasivos, onde a minimização de efeitos adversos sistêmicos é crucial. Por outro lado, antibióticos sistêmicos, como a daptomicina e a linezolida, embora eficazes, apresentam riscos de toxicidade, como rabdomiólise e mielossupressão, respectivamente, o que limita seu uso prolongado e exige monitoramento constante.

A abordagem de multiterapia, que combina agentes com diferentes meias-vidas e mecanismos de ação, é uma estratégia promissora para combater infecções bacterianas resistentes. O XF-73 pode ser administrado junto a antibióticos de meia-vida curta e média, como cefalosporinas e doxiciclina, para uma rápida redução da carga bacteriana, enquanto antibióticos de meia-vida longa, como a azitromicina, oferecem uma cobertura prolongada e prevenção de recidivas. Essa sinergia permite maximizar a eficácia antimicrobiana e minimizar a toxicidade e a pressão seletiva que pode levar à resistência.

Os estudos analisados desde 2009 fornecem uma base sólida para considerar o XF-73 uma alternativa valiosa e segura para infecções de pele causadas por patógenos resistentes. No entanto, há uma necessidade de mais pesquisas clínicas para avaliar sua eficácia em um espectro mais amplo de infecções e populações de pacientes. Ensaio clínicos randomizados e estudos em modelos *in vivo* são necessários para confirmar sua eficácia de longo prazo e explorar seu uso combinado com outros antimicrobianos.

Portanto, a introdução de agentes como o XF-73 é uma estratégia promissora para combater infecções resistentes, oferecendo uma alternativa viável para tratamentos combinados e uso profilático. No entanto, o uso de novos antimicrobianos deve ser respaldado por políticas de prescrição cuidadosas e vigilância da resistência para garantir sua eficácia contínua e evitar a emergência de novas cepas resistentes.

Concluindo, o XF-73 representa uma abordagem inovadora e eficaz no tratamento de infecções bacterianas, destacando-se por sua rápida ação, baixa toxicidade e baixa propensão à resistência, reforçando a necessidade de estudos clínicos adicionais e monitoramento rigoroso para otimizar sua aplicação na prática clínica.

## 6. REFERENCIAS

1. Adesoji, A., & Onuh, J. (2016). **Bacteria Resistance to Cephalosporins and its Implication to Public Health.**
2. AGYEMAN, Akosua Adom; OFORI-ASENSO, Richard. **Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.** *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 15, p. 41, 2016. DOI: 10.1186/s12941-016-0156-y.
3. Alikhan, F.S., & Maibach, H.I. (2011). **Topical absorption and systemic toxicity.** *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 30, 175 - 186. Alikhan & Maibach, 2011
4. Alós JI. **Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global [Antibiotic resistance: A global crisis].** *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Dec;33(10):692-9. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2014.10.004. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25475657.
5. Antonov, N.K., Garzon, M., Morel, K.D., Whittier, S., Planet, P.J., & Lauren, C.T. (2015). **High Prevalence of Mupirocin Resistance in Staphylococcus aureus Isolates from a Pediatric Population.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59, 3350 - 3356.
6. ARBEIT, Robert D.; MAKI, Dennis; TALLY, Francis P.; CAMPANARO, Edward; EISENSTEIN, Barry I.; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. **The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, n. 12, p. 1673-1681, 2004. DOI: 10.1086/420818. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15227611/>. Acesso em: 18/10/2024.
7. Arenz, S., & Wilson, D.N. (2016). **Bacterial Protein Synthesis as a Target for Antibiotic Inhibition.** *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6 9.
8. Armillei, M.K., Lomakin, I.B., Del Rosso, J., Grada, A., & Bunick, C.G. (2024). **Scientific Rationale and Clinical Basis for Clindamycin Use in the Treatment of Dermatologic Disease.** *Antibiotics*, 13.
9. Baalbaki, N., Blum, S., Akerman, M., & Johnson, D. (2022). **Ceftriaxone 1 g Versus 2 g Daily for the Treatment of Enterobacteriales Bacteremia: A Retrospective Cohort Study.** *Journal of Pharmacy Technology*, 38, 326 - 334.
10. Bi, R., Qin, T., Fan, W., Ma, P., & Gu, B. (2017). **The emerging problem of linezolid-resistant enterococci.** *Journal of global antimicrobial resistance*, 13, 11-19 .
11. BLIZIOTIS, Ioannis; PLESSA, Eleni; PEPPAS, George; FALAGAS, Matthew E. **Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis.** *Annals of Pharmacotherapy*, v. 44, n. 1, p. 97-106, nov. 2009. DOI: 10.1345/aph.1M264. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/40027745\\_Daptomycin\\_Versus\\_Other\\_Antimicrobial\\_Agents\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_Skin\\_and\\_Soft\\_Tissue\\_Infections\\_A\\_Meta-Analysis](https://www.researchgate.net/publication/40027745_Daptomycin_Versus_Other_Antimicrobial_Agents_for_the_Treatment_of_Skin_and_Soft_Tissue_Infections_A_Meta-Analysis). Acesso em: 20/10/2024.
12. Casanova, N.G., Ruiz, M.S., & Bellido, J.L. (2017). **Mecanismos de resistencia a daptomicina en Staphylococcus aureus.** *Revista Espanola De Quimioterapia*, 30, 391-396.
13. Chambers, L.R., Yang, Y., Littier, H., Ray, P., Zhang, T., Pruden, A.J., Strickland, M., & Knowlton, K.F. (2015). **Metagenomic Analysis of Antibiotic Resistance Genes in Dairy Cow Feces following Therapeutic Administration of Third Generation Cephalosporin.** *PLoS ONE*, 10.
14. Charlebois A, Jalbert L-A, Harel J, Masson L, Archambault M (2012) **Characterization of Genes Encoding for Acquired Bacitracin Resistance in**

- Clostridium. perfringens.** PLoS ONE 7(9): e44449.  
doi:10.1371/journal.pone.0044449
15. Chen, H., Hung, W., Lin, Y., Tsai, J., Chiu, H., Hsueh, P., & Teng, L.J. (2015). **A novel fusidic acid resistance determinant, fusF, in Staphylococcus cohnii.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70 2, 416-9 .
  16. Chiusaroli, L., Liberati, C., Rulli, L., Barbieri, E., De Pieri, M., di Chiara, C., Mengato, D., Giaquinto, C., & Dona', D. (2023). **Therapeutic Options and Outcomes for the Treatment of Children with Gram-Positive Bacteria with Resistances of Concern: A Systematic Review.** *Antibiotics*, 12.
  17. Ciesiołka, J., Jeżowska-Bojczuk, M., Wrzesinski, J., Stokowa-Sołtys, K., Nagaj, J., Kasprowicz, A., Błaszczuk, L., & Szczepanik, W. (2014). **Antibiotic bacitracin induces hydrolytic degradation of nucleic acids.** *Biochimica et biophysica acta*, 1840 6, 1782-9 .
  18. Cordero, E., Rodríguez, C.M., Cavallini, E.R., Gamboa, M.D., & Gómez, C.Q. (2012). **Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos, clindamicina, metronidazol y cloranfenicol de aislamientos de Bacteroides recuperados en muestras clínicas de un hospital costarricense, entre el año 2000 y el 2008.** *Revista Espanola De Quimioterapia*, 25, 261-265.
  19. Cosimi, R.A., Beik, N., Kubiak, D.W., & Johnson, J.A. (2017). **Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: A Systematic Review.** *Open Forum Infectious Diseases*, 4.
  20. Costa, G.V., Barros, R.A., Custódio, D.A., Pereira, U.D., Figueiredo, D.J., & Silva, N.C. (2013). **Resistência a antimicrobianos em Staphylococcus aureus isolados de mastite em bovinos leiteiros de Minas Gerais, Brasil** *Antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus isolated from mastitis in dairy herds from the state of Minas Gerais, Brazil.*
  21. Cottagnoud, P. (2008). **Daptomycin: a new treatment for insidious infections due to gram-positive pathogens.** *Swiss medical weekly*, 138 7-8, 93-9 .
  22. Damm, S. (2011). **Intraoperative anaphylaxis associated with bacitracin irrigation.** *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 68 4, 323-7 .
  23. Dara T, Zabihi M. **Mupirocin – Induced Allergic Contact Dermatitis: A Case Report and a Review of the Literature.** *Adv Pharmacol Ther J.* 2023;3(3): 123-134.
  24. Del Rosal, T., Méndez-Echevarría, A., Garcia-Vera, C., Escosa-Garcia, L., Agud, M., Chaves, F., Román, F., Gutierrez-Fernandez, J., Ruiz de Gopegui, E., Ruiz-Carrasco, G., Ruiz-Gallego, M. D. C., Bernet, A., Quevedo, S. M., Fernández-Verdugo, A. M., Díez-Sebastian, J., Calvo, C., & COSACO Study Group (2021). **Staphylococcus aureus Nasal Colonization in Spanish Children.** *The COSACO Nationwide Surveillance Study. Infection and drug resistance*, 13, 4643–4651. <https://doi.org/10.2147/IDR.S282880>
  25. Derby, A., Mekonnen, D., Woldeamanuel, Y., & Abebe, T.B. (2020). **Azithromycin resistant gonococci: a literature review.** *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9.
  26. Dey, S.K., Das, A.K., Sen, S., & Hazra, A. (2015). **Comparative evaluation of 2 g single dose versus conventional dose azithromycin in uncomplicated skin and skin structure infections.** *Indian Journal of Pharmacology*, 47, 365 - 369.
  27. Dickerhof, N., Kleffmann, T., Jack, R.W., & McCormick, S.P. (2011). **Bacitracin inhibits the reductive activity of protein disulfide isomerase by disulfide bond formation with free cysteines in the substrate-binding domain.** *The FEBS Journal*, 278.

28. Dubois, E.A., & Cohen, A.F. (2010). **Retapamulin**. *British journal of clinical pharmacology*, 69 1, 2-3 .
29. DUNNE, Michael W.; TALBOT, George H.; BOUCHER, Helen W.; WILCOX, Mark; PUTTAGUNTA, Sailaja. **Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies**. *Drug Safety*, v. 39, p. 147-157, 2016.
30. FARRELL, D. J. J. *et al.* **Antibacterial and antibiofilm potency of XF drugs, impact of photodynamic activation and synergy with antibiotics**. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 30 jun. 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.904465.
31. Farrell, D.J., Castanheira, M., & Chopra, I. (2011). **Characterization of global patterns and the genetics of fusidic acid resistance**. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52 Suppl 7, S487-92 .
32. Farrell, D.J., Castanheira, M., & Chopra, I. (2011). **Characterization of global patterns and the genetics of fusidic acid resistance**. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52 Suppl 7, S487-92 .
33. Fernandes, P. (2016). **Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections**. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6 1, a025437 .
34. Fernandes, R., Amador, P., & Prudêncio, C. (2013). **β-Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance**. *Reviews in Medical Microbiology*, 24, 7–17.
35. Fischer, A., Yang, S., Bayer, A.S., Vaezzadeh, A.R., Herzig, S., Stenz, L., Girard, M., Sakoulas, G., Scherl, A., Yeaman, M.R., Proctor, R.A., Schrenzel, J., & François, P. (2011). **Daptomycin resistance mechanisms in clinically derived Staphylococcus aureus strains assessed by a combined transcriptomics and proteomics approach**. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 66 8, 1696-711 .
36. Freires, M.S., & Rodrigues Júnior, O.M. (2022). **Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa**. *Research, Society and Development*.
37. Fyfe, C., Grossman, T.H., Kerstein, K., & Sutcliffe, J.A. (2016). **Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens**. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6 10.
38. GARDETE, Susana; TOMASZ, Alexander. **Mechanisms of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus**. *Journal of Clinical Investigation*, v. 124, n. 7, p. 2836-2840, 2014. DOI: 10.1172/JCI68834.
39. Garreau, R., Pham, T., Bourguignon, L., Millet, A., Parant, F., Bussy, D., Desevre, M., Franchi, V., Ferry, T., & Goutelle, S. (2023). **Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity**. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
40. Ghosh, C., Sarkar, P., Issa, R., & Haldar, J. (2019). **Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance**. *Trends in microbiology*, 27 4, 323-338 .
41. Goudarzi, M., Khoshbayan, A., & Taheri, F.S. (2021). **Retapamulin: Current Status and Future Perspectives**. *Archives of Clinical Infectious Diseases*.
42. Griffin, M.O., Fricovsky, E.S., Ceballos, G., & Villarreal, F. (2010). **Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature**. *American journal of physiology. Cell physiology*, 299 3, C539-48 .

43. Harrison, C. J., & Bratcher, D. (2008). **Cephalosporins: a review.** *Pediatrics in review*, 29(8), 264–273. <https://doi.org/10.1542/pir.29-8-264>
44. He, Z. F., Chen, L., Zhang, J. P., & Wang, Q. Q. (2019). **Hepatotoxicity and hematologic complications induced by fusidic acid in a patient with hepatitis B cirrhosis: A case report.** *Medicine*, 98(45), e17852. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017852>
45. Hetem, D.J., & Bonten, M.J. (2013). **Clinical relevance of mupirocin resistance in Staphylococcus aureus.** *The Journal of hospital infection*, 85 4, 249-56 .
46. Höck, M., & Ziesing, S. (2020). **Tetracycline (Doxycyclin) und Glycylicline.** *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*.
47. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. **Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance.** *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):176-87. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26603922.
48. JACOBS, Michael R.; JOHNSON, Candice E. **Macrolide resistance: an increasing concern for treatment failure in children.** *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 22, n. 8, p. S131-S138, 2003.
49. Jaramillo-Jaramillo, A.S., Cobo-Angel, C., Moreno-Tolosa, Y., & Ceballos-Márquez, A. (2018). **Resistencia antimicrobiana de Streptococcus agalactiae de origen humano y bovino.** *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 13, 62-79.
50. Jiang, X.P., Baucom, C.C., & Elliott, R.L. (2019). **Mitochondrial Toxicity of Azithromycin Results in Aerobic Glycolysis and DNA Damage of Human Mammary Epithelia and Fibroblasts.** *Antibiotics*, 8.
51. Jin et al. (2018): JIN, H.; WANG, Y.; LI, X. **Mupirocin resistance mechanisms and clinical implications.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 56, n. 12, p. e01360-18, 2018. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01360-18>. Acesso em:28/10/2024.
52. Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). **Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians.** *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 33, 300 - 305.
53. Khoshnood, S., Heidary, M., Asadi, A., Soleimani, S., Motahar, M., Savari, M., Saki, M., & Abdi, M. (2019). **A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against Staphylococcus aureus.** *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 1809-1818 .
54. Kim, M., & Welch, T. (2013). **Update on azithromycin and cardiac side effects.** *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*, 2, 48-51.
55. KLINKER, Kenneth P.; BORGERT, Samuel J. Beyond Vancomycin: **The Tail of the Lipoglycopeptides.** *Clinical Therapeutics*, v. 37, n. 12, 2015.
56. Kostopoulou, O.N., Papadopoulos, G., Kouvela, E.C., & Kalpaxis, D.L. (2013). **Clindamycin binding to ribosomes revisited: foot printing and computational detection of two binding sites within the peptidyl transferase center.** *Die Pharmazie*, 68 7, 616-21 .
57. Kraus & Burnstead (2011): KRAUS, C. N.; BURNSTEAD, B. W. **Safety of fusidic acid in the treatment of skin infections.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 37, n. 5, p. 457-461, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857911000730>. Acesso em:29/10/2024.
58. LI, Lingzhi; GE, Haojie; GU, Dan; MENG, Hongmei; LI, Yang; JIA, Mengdie; ZHENG, Chengkun; ZHOU, Xiaohui. **The role of two-component regulatory system**

- in  $\beta$ -lactam antibiotics resistance.** *Microbiological Research*, v. 215, p. 126-129, 2018.
59. LIMA, Camila Correa; BENJAMIM, Sandra Cristina Calixto; SANTOS, Rosana Francisco Siqueira dos. **Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão.** *CuidArte Enfermagem*, v. 11, n. 40, p. 105-113, jan./jun. 2017.
60. Lin, D.M., Koskella, B., & Lin, H.C. (2017). **Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance.** *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8, 162 - 173.
61. LIU, Catherine; BAYER, Arnold; COSGROVE, Sara E.; DAUM, Robert S.; FRIDKIN, Scott K.; GORWITZ, Rachel J.; KAPLAN, Sheldon L.; KARCHMER, Adolf W.; LEVINE, Donald P.; MURRAY, Barbara E.; RYBAK, Michael J.; TALAN, David A.; CHAMBERS, Henry F. **Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 3, p. 285-292, 2011.
62. Long, K.S., & Vester, B. (2011). **Resistance to Linezolid Caused by Modifications at Its Binding Site on the Ribosome.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56, 603 - 612.
63. Madelina, W., & Sulistiyaningsih, S. (2018). **REVIEW: RESISTENSI ANTIBIOTIK PADA TERAPI PENGOBATAN JERAWAT.**
64. Mangino, J. E., Firstenberg, M. S., Milewski, R. K. C., Rhys-Williams, W., Lees, J. P., Dane, A., et al. (2023). **Exeporfinium chloride (XF-73) nasal gel dosed over 24 hours prior to surgery significantly reduced *Staphylococcus aureus* nasal carriage in cardiac surgery patients: Safety and efficacy results from a randomized placebo-controlled phase 2 study.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 44 (7), 1–3. doi: 10.1017/ice.2023.17
65. MAST, Yvonne; WOHLLEBEN, Wolfgang. **Streptogramins – Two are better than one!** *International Journal of Medical Microbiology*, 2013. Disponível em: <[link de acesso, se disponível]>. Acesso em: 26/10/2014.
66. Montoya C, I., Mira O., M., ÁLVAREZ A, I., Cofré G., J., COHEN V, J., DONOSO W, G., & Torres T, J. (2009). **Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* metilino resistente.** *Revista chilena de pediatría*, 80, 48-53.
67. Morata, L., Mensa, J., & Soriano, Á. (2015). **New antibiotics against gram-positives: present and future indications.** *Current opinion in pharmacology*, 24, 45-51 .
68. Nailor, M.D., & Sobel, J.D. (2011). **Antibiotics for gram-positive bacterial infection: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, telavancin, and ceftaroline.** *The Medical clinics of North America*, 95 4, 723-42, vii .
69. Nakhate, P.H., Yadav, V.K., & Pathak, A. (2013). **A Review on Daptomycin; the first US-FDA approved Lipopeptide antibiotics.**
70. Nguyen, F., Starosta, A.L., Arenz, S., Sohmen, D., Dönhöfer, A., & Wilson, D.N. (2014). **Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms.** *Biological Chemistry*, 395, 559 - 575.
71. Okada, M., Guo, P., Nalder, S., & Sigala, P.A. (2020). **Doxycycline has distinct apicoplast-specific mechanisms of antimalarial activity.** *eLife*, 9.
72. O'Neill et al. (2020): O'NEILL, J. et al. **Linezolid and its use in infections.** *Clinical Journal*, 2020. Disponível em: <https://www.clinicaljournal.com/linezolid-use-in-infections>. Acesso em: 27/10/2024.
73. OOI, Nicola; MILLER, Keith; HOBBS, Joanne; RHYS-WILLIAMS, William; LOVE, William; CHOPRA, Ian. **XF-73, a novel antistaphylococcal membrane-active agent**

- with rapid bactericidal activity.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 64, p. 735-740, 2009. DOI: 10.1093/jac/dkp299.
74. Parnham, M.J., Eraković Haber, V., Giamarellos-Bourboulis, E.J., Perletti, G., Verleden, G.M., & Vos, R. (2014). **Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications.** *Pharmacology & therapeutics*, 143 2, 225-45 .
  75. Parnham, M.J., Eraković Haber, V., Giamarellos-Bourboulis, E.J., Perletti, G., Verleden, G.M., & Vos, R. (2014). **Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications.** *Pharmacology & therapeutics*, 143 2, 225-45 .
  76. Paukner, S., & Riedl, R. (2017). **Pleuromutilins: Potent Drugs for Resistant Bugs- Mode of Action and Resistance.** *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7 1.
  77. Pereira, I.A., Soares, L.D., Coelho, S.D., Balbino, F.A., Pribul, B.R., & Souza, M. (2009). **Suscetibilidade à azitromicina de agentes bacterianos isolados de processos infecciosos em diferentes sítios de animais de companhia.** *Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinaria E Zootecnia*, 61, 577-584.
  78. Pereira, I.A., Soares, L.D., Coelho, S.D., Balbino, F.A., Pribul, B.R., & Souza, M. (2009). **Suscetibilidade à azitromicina de agentes bacterianos isolados de processos infecciosos em diferentes sítios de animais de companhia.** *Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinaria E Zootecnia*, 61, 577-584.
  79. PIGRAU, Carlos; ALMIRANTE, Benito. **Oxazolidinonas, gluco péptidos y lipopéptidos cíclicos.** *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 27, n. 4, p. 236-246, 2009.
  80. Poovelikunnel, T.T., Poovelikunnel, T.T., Gethin, G., & Humphreys, H. (2015). **Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70 10, 2681-92 .
  81. Rao, G.G., Konicki, R., Cattaneo, D., Alffenaar, J.W., Marriott, D.J., & Neely, M.N. (2020). **Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.** *Therapeutic Drug Monitoring*.
  82. REISSIER, Sophie; CATTOIR, Vincent. **Streptogramins for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens.** *Expert Review of Anti-infective Therapy*, p. 1-13, 2021.
  83. Reymunde Duran, D.A., Chung, S., & Dupont, A.W. (2022). S2118 **Recurrent Clostridioides difficile Infections Caused by Topical Clindamycin.** *American Journal of Gastroenterology*.
  84. Rhys-Williams, W., Galvin, H.M., & Love, W.G. (2023). **Screening of the novel antimicrobial drug, XF-73, against 2,527 Staphylococcus species clinical isolates.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13.
  85. RHYS-WILLIAMS, William; GALVIN, Helen Marie; LOVE, William Guy. **Screening of the novel antimicrobial drug, XF-73, against 2,527 Staphylococcus species clinical isolates.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11 out. 2023.
  86. Rincon, S., Panesso, D., Díaz, L., Carvajal, L.P., Reyes, J., Munita, J.M., & Arias, C.A. (2014). **Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina.** *Biomedica*, 34, 191-208.
  87. RUSU, Aura; LUNGU, Ioana-Andreea. **The new fifth-generation cephalosporins – a balance between safety and efficacy.** *Romanian Journal of Pharmaceutical Practice*, v. 13, n. 3, 2020. DOI: 10.37897/RJPhP.2020.3.2.
  88. RYBAK, Michael J.; LEE, Jennifer; LODISE, Thomas P.; LEVINE, Donald P.; BRADLEY, John S.; LIU, Catherine; MUELLER, Bruce A.; PAI, Manjunath P.; WONG-BERINGER, Annie; ROTSCHAFFER, John C.; RODVOLD, Keith A.;



- MAPLES, Holly D.; LOMAESTRO, Benjamin M. **Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.** *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 77, n. 11, p. 835-864, 2020. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa036.
89. Sailaja, A.K., & Supraja, R. (2016). **An overall review on topical preparation- gel.**
90. SCHINKEL, M.; PARANJAPE, K.; KUNDERT, J.; NANDAN PANDA, R. S.; ALAM, N.; NANAYAKKARA, P. W. B. **Towards understanding the effective use of antibiotics for sepsis.** *Chest*, v. 160, n. 4, p. 1211-1221, out. 2021. DOI: 10.1016/j.chest.2021.04.038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905680/>. Acesso em:28/10/2024.
91. Seah, C., Alexander, D.C., Louie, L., Simor, A.E., Low, D.E., Longtin, J., & Melano, R.G. (2012). **MupB, a New High-Level Mupirocin Resistance Mechanism in *Staphylococcus aureus*.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56, 1916 - 1920.
92. SELIM, Samy. **Mechanisms of gram-positive vancomycin resistance.** *Biomedical Reports*, v. 16, 2022. DOI: 10.3892/br.2021.1490.
93. Senneville, É., Caillon, J., Calvet, B., & Jehl, F. (2016). **Towards a definition of daptomycin optimal dose: Lessons learned from experimental and clinical data.** *International journal of antimicrobial agents*, 47 1, 12-9 .
94. Sohlenkamp, C., & Geiger, O. (2016). **Bacterial membrane lipids: diversity in structures and pathways.** *FEMS microbiology reviews*, 40 1, 133-59 .Kaur, L., & Guleri, T.K. (2013). Topical Gel: A Recent Approach for Novel Drug delivery. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3, 1-5.
95. Spížek, J., & Řezanka, T. (2017). **Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications.** *Biochemical Pharmacology*, 133, 20–28.
96. Spížek, J., & Řezanka, T. (2017). **Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications.** *Biochemical Pharmacology*, 133, 20–28.
97. TAIT-KAMRADT, A.; DAVIES, T.; APPELBAUM, P. C.; DEPARDIEU, F.; COURVALIN, P.; PETTIPAS, J.; WONDRACK, L.; WALKER, A.; JACOBS, M. R.; SUTCLIFFE, J. **Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 44, n. 12, p. 3395-3401, 2000. DOI: 10.1128/AAC.44.12.3395-3401.2000.
98. Taylor, S.D., & Palmer, M. (2016). **The action mechanism of daptomycin.** *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24 24, 6253-6268 .
99. Taylor, S.D., & Palmer, M. (2016). **The action mechanism of daptomycin.** *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24 24, 6253-6268 .
100. Thomas, Geren et al. **“Treatment of osteoarticular, cardiovascular, intravascular-catheter-related and other complicated infections with dalbavancin and oritavancin: A systematic review.”** *International journal of antimicrobial agents* vol. 56,3 (2020): 106069. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106069
101. Tran, T.T., Munita, J.M., & Arias, C.A. (2015). **Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354.

102. Triplett, J.D., Lawn, N.D., Chan, J., & Dunne, J.W. (2019). **Cephalosporin-related neurotoxicity: Metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus?** *Journal of Clinical Neuroscience*, 67, 163-166.
103. Verma, A., Singh, S., Kaur, R.P., & Jain, U.K. (2013). **Topical Gels as Drug Delivery Systems: A Review.**
104. Vilhena, C., & Bettencourt, A. (2012). **Daptomycin: a review of properties, clinical use, drug delivery and resistance.** *Mini reviews in medicinal chemistry*, 12 3, 202-9 .
105. Vilhena, C., & Bettencourt, A. (2012). **Daptomycin: a review of properties, clinical use, drug delivery and resistance.** *Mini reviews in medicinal chemistry*, 12 3, 202-9 .
106. Webb, J.R., Price, E.P., Currie, B.J., & Sarovich, D.S. (2017). **Loss of Methyltransferase Function and Increased Efflux Activity Leads to Doxycycline Resistance in Burkholderia pseudomallei.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61.
107. Wood, G.E., Jensen, N.L., Astete, S.G., Jensen, J.S., Kenny, G.E., Khosropour, C.M., Gillespie, C.W., Manhart, L.E., & Totten, P.A. (2021). **Azithromycin and Doxycycline Resistance Profiles of U.S. Mycoplasma genitalium Strains and Their Association with Treatment Outcomes.** *Journal of Clinical Microbiology*, 59.
108. Yagui, M. (2018). **Resistencia antimicrobiana: nuevo enfoque y oportunidad.** *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35, 7-8.
109. Yilmaz, E., Gurer, B., Kertmen, H., Hasturk, A.E., Evirgen, O., Hayırlı, N., Gokturk, H., Can, B., Caglar, Y.S., & Şekerci, Z. (2015). **The histopathological and ultrastructural effects of the topical application of bacitracin on the cerebral cortex in rats.** *Turkish neurosurgery*, 25 1, 78-84 .
110. Zhang, C., Li, J., Lu, R., Wang, S., Fu, Z., & Yao, Z. (2023). **Efficacy of a Novel Antibacterial Agent Exeporfinium Chloride, (XF-73), Against Antibiotic-Resistant Bacteria in Mouse Superficial Skin Infection Models.** *Infection and drug resistance*, 16, 4867–4879. <https://doi.org/10.2147/IDR.S417231>