
Ação antimicrobiana e moduladora da resistência de derivados da hidrazida em cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus*: uma revisão integrativa

Antimicrobial action and resistance modulator of hydrazide derivatives in multiresistant strains of *Staphylococcus aureus*: an integrative review

Karícia Lima de Freitas Bonfim NeryORCID: <https://orcid.org/000-0002-9805-6883>

Centro Universitário Unifacid Wyden, Brasil

E-mail: karicia.limfbonf@professores.facid.edu.br**Marcos Lima Almeida**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6831-9216>

Centro Universitário Unifacid Wyden, Brasil

E-mail: marcosallmeida.mla@gmail.com**Mateus Lima Almeida**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9113-0027>

Centro Universitário Unifacid Wyden, Brasil

E-mail: mateuslimamla@gmail.com**Humberto Medeiros Barreto**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5054-7555>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: hmbarreto@ufpi.edu.br**Hélcio Silva dos Santos**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5527-164X>

Universidade Estadual Vale do Acaraú, Brasil

E-mail: helciodossantos@gmail.com**Gabriella Maria Duarte Lemos**ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4514-0512>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: gabriella.lemos23@gmail.com**Jefferson da Cruz Esteves**ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0302-5393>

Centro Universitário Unifacid Wyden, Brasil

E-mail: jeffestudo@gmail.com

RESUMO

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura que teve como objetivo avaliar a atividade antimicrobiana e moduladora da resistência de derivados da hidrazina (hidrazona e isoniazida) em cepas multirresistentes de *S. aureus*. A resistência antimicrobiana é considerada uma das 10 maiores ameaças mundiais pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e as bactérias multirresistentes são um desafio sério para a saúde coletiva. A metodologia utilizada nesta revisão foi o método de procedimento bibliográfico buscando explicar um problema a partir de referências teóricas, revisão da literatura de obras e documentos. Abordou publicações entre os anos de 2017 a 2022, por intermédio de buscas sistemáticas utilizando os bancos de dados eletrônicos. Os resultados indicaram que a hidrazona apresentou atividade antimicrobiana contra cepas multirresistentes de *S. aureus*, além de potencializar a ação dos antibióticos, além de inibir mecanismos de resistência bacteriana e a isoniazida demonstrou atividades promissoras frente às cepas de *S. aureus*. Concluiu-se que substâncias como a hidrazona e a isoniazida podem ser uma alternativa

promissora no tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes, especialmente em combinação com antibióticos convencionais.

Palavras-chave: Hidrazona; Isoniazida; Resistência bacteriana; *Staphylococcus aureus*; Atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

This study is an integrative literature review that aimed to evaluate the antimicrobial activity and resistance modulator of hydrazine derivatives (hydrazone and isoniazid) in multiresistant strains of *S. aureus*. Antimicrobial resistance is considered one of the 10 greatest threats in the world by the World Health Organization (WHO), and multidrug-resistant bacteria are a serious challenge to collective health. The methodology used in this review was the bibliographic procedure method, seeking to explain a problem from theoretical references, literature review of works and documents. It addressed publications between the years 2017 to 2022, through systematic searches using electronic databases. The results indicated that hydrazone had antimicrobial activity against multidrug-resistant strains of *S. aureus*, in addition to potentiating the action of antibiotics, in addition to inhibiting mechanisms of bacterial resistance and isoniazid demonstrated promising activities against strains of *S. aureus*. It was concluded that substances such as hydrazone and isoniazid can be a promising alternative in the treatment of infections caused by multiresistant bacteria, especially in combination with conventional antibiotics.

Keywords: Hydrazone; Isoniazid; Bacterial resistance; *Staphylococcus aureus*; Antimicrobial activity.

INTRODUÇÃO

As bactérias multirresistentes são consideradas um desafio sério e crítico para a saúde coletiva, estima-se que poderão causar cerca de 10 milhões de óbitos por ano, a partir de 2050 (O'NEILL, 2016). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2021), a resistência antimicrobiana é considerada uma das 10 maiores ameaças mundiais que a humanidade enfrenta atualmente.

O surgimento e a disseminação da resistência bacteriana foram resultados do uso excessivo de antibióticos nas décadas de 1940 e 1960, que favoreceu a seleção de bactérias resistentes e a multiplicação delas (TAVARES, 2000). A resistência bacteriana é a capacidade de bloquear e/ou resistir à ação de medicamentos antibacterianos, cuja função é suprimir o metabolismo bacteriano. A principal causa da resistência aos antibióticos são as alterações nos genomas das cepas bacterianas (SOARES, 2019).

Atualmente, o gênero *Staphylococcus* é composto por 33 espécies, 17 das quais podem ser encontradas em amostras biológicas humanas. Desde sua primeira descrição em 1880 por Alexander Ogston, que observou estudos em abscessos cirúrgicos, o *Staphylococcus* tornou-se um dos microrganismos mais recorrentes presentes em infecções piogênicas no mundo, geralmente fazendo parte da microflora normal da pele (SANTOS et al., 2007).

Dentro do gênero *Staphylococcus*, *S. aureus* é o responsável de maior relevância, sendo a principal bactéria causadora de infecções hospitalares. Em 1950, linhagens dessa

bactéria acabaram adquirindo resistência à penicilina, exigindo o uso da meticilina, porém, na década de 1980, infecções por *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) surgiram e se estabeleceram endêmicas, aumentando o uso de vancomicina e no fim da década de 1990 foi anunciado que infecções por *S. aureus* apresentaram menor sensibilidade à vancomicina (VISA), e em 2002 foi comunicado o primeiro caso de infecções por *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) nos Estados Unidos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Nesse contexto, a resistência bacteriana aos antibióticos é um problema de saúde mundial que necessita ser resolvido através da descoberta de novas estratégias terapêuticas, em vista disso, substâncias de origem natural e sintéticas têm sido testadas quanto a suas atividades antimicrobianas e moduladoras, podendo inibir mecanismos de resistência e/ou potencializar a ação dos antibióticos. Dentre as substâncias com abordagens terapêuticas em estudo, estão os derivados da hidrazida (-NH-NH₂), a hidrazona e a isoniazida.

As hidrazonas são compostos orgânicos com estrutura semelhante a R1CH = NNR₂, documentadas como responsáveis por importantes propriedades farmacológicas, entre elas, propriedades antimicrobianas (CARVALHO, 2012). Na literatura é descrito que as hidrazonas possuem a capacidade de atuar como moduladoras da ação antibiótica, além de terem propriedades antimicrobianas contra cepas multirresistentes de *S. aureus*. De acordo com o estudo realizado por Dantas e colaboradores (2018), elas podem inibir a bomba de efluxo NorA em MRSA. Quando combinadas com norfloxacino, elas reduziram em 16 vezes a quantidade de antibióticos necessários para provocar morte celular, restaurando a sensibilidade de *S. aureus* a esse antimicrobiano (BARBOSA, 2019).

Além disso, é importante destacar o estudo sobre a isoniazida, um importante antibiótico usado no tratamento da tuberculose. A isoniazida tem sido objeto de pesquisa devido à sua atividade antimicrobiana e à sua capacidade de inibir a enzima enoil-ACP redutase (InhA), que está envolvida na síntese da parede celular bacteriana (SUAREZ, 2009).

A resistência antimicrobiana é um problema global que ameaça a eficácia dos tratamentos e aumenta a morbidade e mortalidade associadas a infecções bacterianas. No caso específico de cepas multirresistentes de *S. aureus*, como MRSA e VRSA, a busca por novas abordagens terapêuticas é essencial. Nesse contexto, a investigação da ação antimicrobiana e moduladora da resistência da hidrazona e da isoniazida torna-se relevante para identificar alternativas promissoras de tratamento. Essa revisão da literatura visa justificar a importância desse estudo, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e auxiliando no combate a infecções causadas por cepas multirresistentes de *S. aureus*.

Diante do exposto, o objetivo desta revisão integrativa da literatura é avaliar a atividade antimicrobiana e moduladora da hidrazona e isoniazida em cepas multirresistentes de *S. aureus*, identificar os mecanismos de ação dos derivados de hidrazida, avaliar a eficácia dos compostos hidrazona e isoniazida em testes *in vitro* contra cepas multirresistentes de *S. aureus*, além investigar a relação estrutura atividade dos compostos com a ação antibacteriana.

METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo com abordagem qualitativa, que estabelece a compreensão atual sobre um conteúdo específico, conduzido a identificar, analisar e reduzir resultados de estudos independentes sobre o mesmo argumento (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A proposta da revisão integrativa da literatura é um método de etapas a serem seguidas. Essa revisão contém seis etapas, iniciada ao estabelecer a hipótese ou questão de pesquisa, amostragem ou busca na literatura, categorização dos estudos, avaliação dos estudos incluídos na revisão, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento ou apresentação da revisão (MENDES, 2008).

O estudo busca entender e responder o seguinte questionamento: “a hidrazona e a isoniazida possuem ação antimicrobiana e moduladora capaz de diminuir a resistência bacteriana em cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus*?”. ..

Para a construção da pergunta da pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO – com “P” correspondendo à população (Hidrazona; Isoniazida e *Staphylococcus Aureus*); I à intervenção (Atividade antimicrobiana e modulação); “CO” ao contexto (Resistência bacteriana). Essa estratégia tem como propósito recuperar evidências científicas que possam contribuir para a resolução da questão investigada.

Para tal, foram utilizadas combinações a partir dos descritores indexados nos Descritores em Ciência da Saúde (Decs): “Hidrazonas” (“Hydrazones”), “Isoniazida” (“Isoniazide”), “*Staphylococcus Aureus*” (*Staphylococcus aureus*), “atividade antimicrobiana” (Anti-infective agents) e “Resistência bacteriana” (Drug resistance, bacterial), para a estratégia de busca foi realizada diferentes combinações utilizando-se o operador booleano “And” e “Or”, nas bases de dados do PubMed, Lilacs, Scielo e Google Acadêmico.

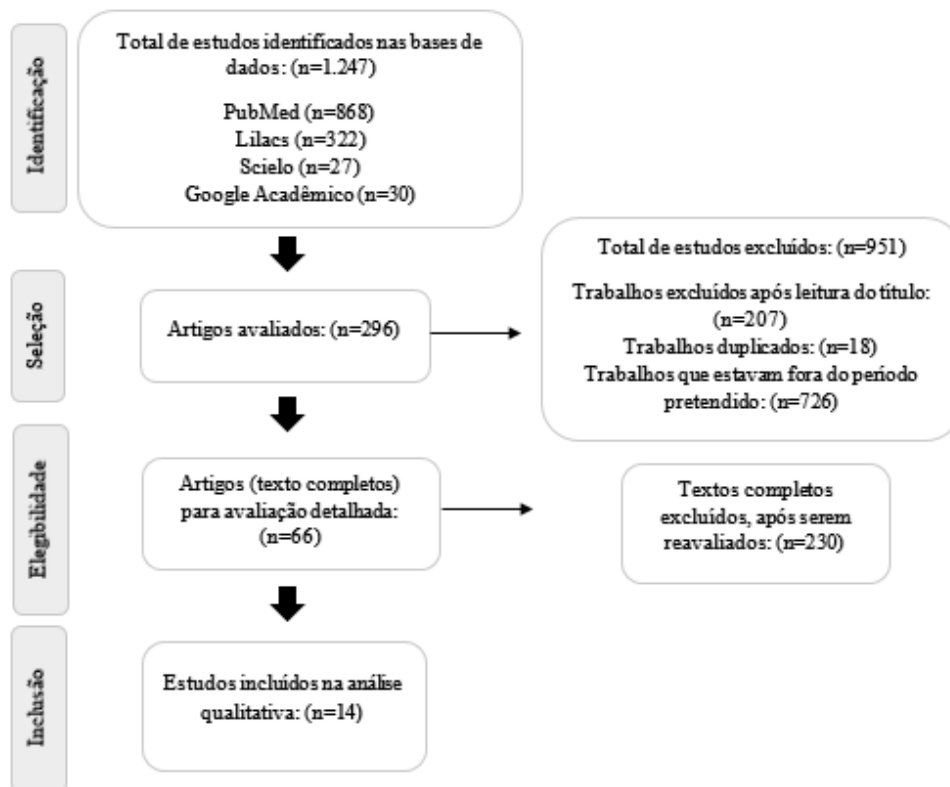
Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos com base em dados ou revistas científicas sobre estudos com intuito de mostrar resultados acerca da atividade antimicrobiana e moduladora da resistência bacteriana de *S. Aureus* e a ação da hidrazona e isoniazida nessas cepas, encontrados dentro do período de 2017 a 2022. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos duplicados, artigos pagos e publicações que fugiam da temática. A metodologia PRISMA foi empregada visando à otimização do processo, com o propósito de aprimorar a interpretação dos dados coletados (Figura 1).

RESULTADOS

A busca resultou em 1.247 estudos nas quatro bases de dados utilizadas (PubMed = 868, Lilacs = 322, Scielo = 27 e Google acadêmico = 30), como indicado na figura 1. Foram incluídos na revisão integrativa 14 estudos (Tabela 1). Após a seleção dos trabalhos pelo ano de publicação, título do trabalho e leitura do resumo, as primeiras exclusões foram realizadas, observou-se que não estavam dentro dos critérios propostos

pelo objetivo deste trabalho. Após exclusão, os demais estudos tiveram leitura integral de seu conteúdo para então concluir a seleção dos estudos que fariam parte da revisão.

Figura 1. Fluxograma para identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: Autores, 2023.

Na tabela 1, logo abaixo, estão os trabalhos científicos finais selecionados para o estudo, com base em autores e seus anos de publicação, tipo de estudo, objetivo, revista e qualis.

Tabela 1. Artigos selecionados, citação, tipo de estudo, objetivo, revista e qualis.

Citação	Tipo de estudo	Objetivo	Revista e Qualis
Shah et al., 2022	Pesquisa experimental	Sintetizar e caracterizar novos derivados de hidrazona de isonicotínico e avaliar seu potencial antibacteriano e citotóxico. O estudo visou desenvolver novos compostos com potencial terapêutico para uso na área médica.	Journal Molecules "A2"
Lu et al., 2020	Pesquisa experimental	Avaliar a atividade antimicrobiana de uma série de hidrazonas aromáticas, incluindo compostos com substituintes fortes no anel fenílico.	Royal Society of Chemistry "A2"

Santos, 2019	Pesquisa experimental	Avaliar os derivados aminoguanidinas hidrazonas com potencial atividade antimicrobiana e migração celular in vitro.	Sistemas de Bibliotecas (SIBI)
Káktý et al., 2021	Pesquisa experimental	Avaliar a atividade antimicrobiana de novos análogos de aminoguanidina hidrazona. Para isso, foram projetados, preparados e testados como agentes antimicrobianos potenciais.	Pharmaceuticals “A1”
Irfan et al., 2022	Pesquisa experimental	Projetar, sintetizar e estudar o mecanismo de novos conjugados de Isatina-Pirazol Hidrazona como inibidores seletivos e potentes da MetAP bacteriana, com o intuito de avaliar seu potencial como antibióticos.	The Journal of Antibiotics “A3”
Martins, 2017	Pesquisa experimental	Sintetizar novos compostos orgânicos, caracterizá-los espectroscopicamente e estruturalmente, e realizar testes biológicos frente a agentes patogênicos.	Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDND)
Whitt et al., 2019	Pesquisa experimental	Sintetizar derivados de hidrazona do ácido 4-[4-Formil-3-(2-oxocromen-3-il)pirazol-1-il]benzoico como inibidores potentes do crescimento de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a antibióticos e avaliar a atividade antimicrobiana desses derivados contra essas duas cepas bacterianas.	Journal Molecules “A2”
Zargarnezhad et al., 2020	Pesquisa experimental	Avaliar a atividade antimicrobiana da isoniazida em conjugação com nanopartículas magnéticas modificadas na superfície contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e outros microorganismos não micobacterianos. O estudo também teve como objetivo determinar a concentração mínima inibitória (MIC) da isoniazida em combinação com as nanopartículas magnéticas modificadas na superfície.	Journal of Nanomaterials “A4”
Al-Khattaf et al., 2021	Pesquisa experimental	Desenvolver novas moléculas de derivados de isoniazida com potencial atividade antimicrobiana contra patógenos clínicos que causam doenças infecciosas. Os pesquisadores sintetizaram 12 compostos e os avaliaram quanto à atividade citotóxica e antimicrobiana, a fim de identificar possíveis candidatos para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.	Journal of Infection and Public Health “A3”
Pahontu et al., 2017	Pesquisa experimental	Sintetizar e caracterizar complexos de Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) e Pt(II) com um composto derivado da isoniazida, além de avaliar a atividade antimicrobiana e antiproliferativa desses complexos.	Journal Molecules “A2”
Lima, 2017	Pesquisa experimental	O estudo avaliou o potencial antimicrobiano, seletividade e espectro de ação de uma seleção de compostos heterocíclicos e extratos naturais disponíveis no banco de extratos e farmácia do laboratório de genotoxicidade da UNIRIO e do laboratório de mutagênese ambiental da UERJ em duas estirpes de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> .	Hórus – Repositório Institucional da UNIRIO

Lekshmi et al, 2021	Pesquisa experimental	Investigar os mecanismos pelos quais as bombas de efluxo antimicrobianas, especificamente aquelas pertencentes à super família dos facilitadores principais, contribuem para a resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> aos agentes antimicrobianos. Os pesquisadores buscam entender como essas bombas de efluxo funcionam, quais são os genes envolvidos em sua expressão e como elas afetam a capacidade do <i>S. aureus</i> de sobreviver e crescer em presença de antimicrobianos.	Journal AIMS Microbiology
Yu et al, 2020	Pesquisa experimental	O estudo visa investigar o papel da expressão aumentada da bomba de efluxo <i>norA</i> na rápida evolução da tolerância para a resistência à ciprofloxacina em <i>Staphylococcus aureus</i> . Além de compreender os mecanismos envolvidos nesse processo evolutivo e fornecer insights para o desenvolvimento de estratégias que possam bloquear o desenvolvimento da resistência.	Journal Antimicrobial Agents and Chemotherapy “A1”
Sharma et al, 2019	Revisão da literatura	Estudo aborda a utilização de inibidores de bombas de efluxo como uma estratégia para combater a resistência bacteriana aos antibióticos. Esses inibidores têm o potencial de melhorar a eficácia dos antibióticos existentes, permitindo que eles permaneçam ativos contra patógenos bacterianos resistentes.	Indian Journal of Medical Research “B1”

Fonte: Autores, 2023.

DISCUSSÃO

Este trabalho traz um levantamento bibliográfico acerca da atividade antimicrobiana e moduladora da hidrazona e isoniazida em cepas multirresistentes de *S. aureus*. Mesmo com o surgimento dos antibióticos, vários desses fármacos utilizados para combater microrganismos patogênicos se tornaram ineficazes frente a cepas resistentes, por conta do seu uso indiscriminado/excessivo (DA COSTA; SILVA, 2017).

O estudo com novas substâncias com propriedades farmacológicas vem crescendo, diante disso, a hidrazona é um composto que apresenta propriedades únicas, além da facilidade do seu preparo, a sua estrutura química permite a combinação com vários outros grupos funcionais, tornando um potencial candidato para fins terapêuticos. Ademais, a isoniazida é um pró-fármaco e antibiótico, utilizado para o tratamento da tuberculose causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, devido a seu mecanismo de ação capaz de inibir a síntese de ácidos micólicos presentes na parede celular das bactérias observou-se a possibilidade de que o efeito antibacteriano desse medicamento poderia abranger outras espécies além das micobactérias, entre elas, a *S. aureus*.

Shan e colaboradores (2022) realizaram ensaios clínicos, onde foram sintetizados 6 novos derivados de hidrazona, objetivando estudar a ação antimicrobiana desses novos compostos contra as cepas bacterianas, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 11774, sendo as Gram positivas e *Escherichia coli* ATCC 10536, Gram negativa. Neste estudo, para a ação antibacteriana foram realizados os métodos de difusão em disco e da concentração inibitória mínima (MIC), resultando em inibições positivas para os compostos NH3 e NH5 contra a cepa de *S. aureus* (halo de 24mm e 22mm, respectivamente) em comparação com a Amicacina (24mm). Ademais, para a MIC a Ceftriaxona foi o antibiótico padrão utilizado para a comparação sendo seu IC50 de 50 µg/mL, tendo o composto NH3 o maior efeito inibitório contra todas as cepas na dose 200 µg/mL, inibindo o crescimento de *S. aureus* em $60 \pm 1,5\%$ ou seja, o valor está entre 58,5 e 61,5%.

Lu e colaboradores (2020) analisaram 17 hidrazonas aromáticas sintetizadas (2a à 2q), sendo os compostos 2e e 2j promissores, visto que apresentaram as MICs mais baixas, mutuamente de 1,56µM para *S. aureus* ATCC 25923 e *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA). O composto 2e quando combinado com o antibiótico ofloxacina propôs um efeito sinérgico com o índice de concentração inibitória fracionada (FICI) de 0,28 contra cepas de MRSA. Além disso, o composto 2e foi capaz de inibir o biofilme contra MRSA quando combinada com ofloxacino em concentrações 1/8 MIC e melhoraram os efeitos bactericidas dos antibióticos clínicos.

O estudo da relação estrutura-atividade (SAR) mostrou que (I) para hidrazonas aromáticas contendo heterociclos, a atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas diminuiu significativamente; (II) o anel fenil com forte substituinte retirador de elétrons ($-\text{NO}_2$ e $-\text{CF}_3$) apresentou atividade antibacteriana moderada; (III) além disso, o grupo para -substituído ($-\text{NO}_2$ e $-\text{CF}_3$) exibiu melhor atividade do que o grupo meta -substituído, por exemplo, para *S. aureus* e MRSA, essas observações indicam que a presença de um anel fenil com substituintes retiradores de elétrons e um grupo substituinte para $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CF}_3$ nas hidrazonas aromáticas contendo heterociclos pode ser relevante para a atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas, especialmente *S. aureus* e MRSA.

No estudo de Santos (2019) acerca da hidrazona ele concluiu que as aminoguanidina hidrazonas apresentaram atividade antimicrobiana, sendo as moléculas LQM 106, 131, 198 e 199 as mais promissoras, pois apresentaram inibição nas concentrações 25, 20, 25 e 5 µg/mL respectivamente, alcançando inibição bacteriano superior a 90% frente às cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis*. Os dados apresentados sugerem que o composto LQM 199 com o substituinte 3,4-dicloro nas posições meta e para da fenila demonstraram melhores resultados frente às bactérias testadas. Enquanto, no estudo de Dantas e colaboradores (2018) também com aminoguanidinas hidrazonas contendo cloro nas posições meta e para da fenila, apresentou MIC de 32 µg/mL para *S. aureus*. Wei e colaboradores (2016), em suas pesquisas em que átomos de cloro que se encontravam nas posições orto e para da fenila demonstraram atividade antibacteriana variando entre 1-8 ug/mL em *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium* e *P. aeruginosa*.

Kátký e colaboradores (2021) no seu estudo analisou uma série de 31 aminoguanidina hidrazona. Utilizando o método de caldo de microdiluição contra quatro

cepas Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) ATCC 43300, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Os compostos foram eficazes contra bactérias Gram-positivas, incluindo *Staphylococcus aureus* (MRSA) com o MIC de 15,62 μ M. A piperacilina (PIP) foi o antibiótico selecionado para a comparação da atividade, as hidrazonas mais promissoras apresentaram toxicidade variável com IC50 contendo baixa concentração micromolar, menor que a obtida para o tamoxifeno (19.6 μ M), sendo a hidrazona composto 2e apresentando a menor toxicidade (119,6 μ M) quando testados em linhagens celulares hepáticas de HepG2.

Irfan e colaboradores (2022) sintetizou e avaliou 14 conjugados de isatina-pirazol hidrazona (PS1-14) e avaliou como novos inibidores da metionina aminopeptidases (MetAPs) bacteriana, onde os compostos PS3, PS6, PS9 e PS11 mostraram alta seletividade e potencial inibitório para essa enzima. Logo, realizaram mais ensaios a fim de determinar possível efeito antibacteriano, com os melhores resultados, o composto PS6 com MIC de 8 μ g/mL contra *B. subtilis* e 16 μ g/mL *E. faecalis* e *S. aureus* e o composto PS9 com a MIC de 8 μ g/mL para *P. aeruginosa* e *K. pneumonia* e 16 μ g/mL para *E. coli*. PS6 e PS9 foram combinados com os antibióticos Ciprofloxacino (CIP) e Ampicilina (AMP), onde PS6 em combinação com AMP promoveu efeito sinérgico (exceto em *B. subtilis*) e com CIP da mesma forma. Já PS9, com AMP demonstrou efeito sinérgico contra *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *E. coli*, enquanto PS9 junto com CIP, apresentaram efeito potencializado em todas as cepas, exceto *E. faecalis* e *B. subtilis*. PS9 não mostrou toxicidade para células HEK293 e glóbulos vermelhos humanos até 31,25 μ g/mL e 200 μ g/mL.

Martins (2017) sintetizou e caracterizou duas hidrazonas, sendo uma semicarbazona e uma tiossemicarbazona com o intuito de realizar testes biológicos frente a agentes patogênicos. Destacaram-se os compostos 1 e 4, as MICs variaram entre 32 e 256 μ g/mL. O composto 1, referente a uma tiossemicarbazona demonstrou atividade contra *Enterococcus faecalis* e *Serratia marcescens* 64 μ g/mL para ambas, já o composto 4 (semicarbazona) apresentou atividade contra todas as bactérias testadas, exceto *Pseudomonas aeruginosa*, a MIC para *S. aureus* foi de 128 μ g/mL, alcançando resultados semelhantes a estudos de Khan (2017) que também obteve valores próximos (128 a 256 μ g/mL).

Ambos os compostos apresentaram o grupo CF₃ e enxofre (S) no anel tini e em C=S na tiossemicarbazona. O grupo CF₃, por ser bastante lipofílico pode ter influenciado na MIC, visto que possibilitou a entrada das moléculas na célula e promoveu a ação biológica (MARTINS, 2017).

Whiit e colaboradores (2019) no seu estudo analisou 27 novos derivados de hidrazona de pirazóis derivados de cumarina como potentes inibidores contra cepas de *S. aureus* e *A. baumannii* resistentes. Notou-se que grande parte dessas moléculas tinham potenciais efeitos inibitórios do crescimento em várias cepas bacterianas testadas. O composto 7, derivado N-benzil-N-fenil apresentou MIC de 6,25 μ g/mL para *S. aureus* e *B. subtilis*, já o composto 21, derivado substituído por biscloro apresentou MIC de 3,125 μ g/mL para as mesmas bactérias. As moléculas que demonstraram melhores resultados com valores MIC < 25 μ g/mL foram testadas frente a três cepas de MRSA (ATCC 33591,

33592 e 43300), onde o composto 7 demonstrou potente atividade contra duas cepas MRSA (ATCC 33592 e 43300) com MIC de 3,125 µg/mL.

Zargarneshad e colaboradores (2020) no seu estudo avaliou a atividade antibacteriana da isoniazida pura (INH), isoniazida com nanopartículas magnéticas nuas (INH@MNP) e isoniazidas com nanopartículas magnéticas modificadas (INHsmMNP) contra *Mycobacterium tuberculosis*, além de outras bactérias, tanto Gram positivas quanto Gram negativas. A combinação de nanopartículas magnéticas (MNPs) com a isoniazida (INH) apresentou resultados promissores no combate a microorganismos, tanto micobacterianos quanto não micobacterianos. A concentração mínima de INH necessária para inibir o crescimento desses microorganismos foi reduzida em 44,8% e 16,7% com o uso de INH@MNP e INH@smMNP, respectivamente. Além disso, testes realizados mostraram que a INH pura não apresentou efeitos inibitórios contra cepas não micobacterianas em concentrações de até 500 µg/mL. No entanto, quando ativada, apenas 32 µg/mL de INH presente em INH@MNP ou 38 µg/mL de INH presente em INH@smMNP foram suficientes para inibir o crescimento de *Staphylococcus aureus* ATCC29737, *Escherichia coli* ATCC15224 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC29737.

Enquanto isso, Al-Khattaf e colaboradores (2021) obtiveram 12 compostos derivados da isoniazida e mentona, sintetizados e avaliados acerca da sua atividade antibacteriana contra Gram-positivos de *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Enterococcus faecalis* ATCC29212 e Gram-negativos de *Escherichia coli* ATCC25922, *Pseudomonas aeruginosae* ATCC27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883, em comparação com o ciprofloxacino, foram utilizados o método de difusão em disco e o MIC. O composto 1g foi o que apresentou o melhor resultado diante das cepas testadas, sendo mais eficaz contra *E. faecalis* apresentando um halo de inibição de 27mm e MIC de 2 µg/mL, demonstrando mais eficácia que o ciprofloxacino (22mm; MIC:4 µg/mL), já contra o *S. aureus* o composto 1g exibiu baixo ativo, visto que em comparação com o ciprofloxacino (32mm; MIC: 0,5 µg/mL) não expressou valores significativos com 27mm e MIC de 2 µg/mL.

A partir do SAR realizado, demonstrou que a presença de citral, uma substância com propriedades lipofílicas, no composto 1g, juntamente com os grupos de retirada de elétrons (-Cl) no composto 1b e os grupos de liberação de elétrons (-OH), foi determinante para a atividade antimicrobiana entre compostos analisados.

Pahontu e colaboradores (2017) utilizaram um derivado da isoniazida, a hidrazona, onde promoveu ligações com complexos metálicos (1-8) a fim de verificar possível atividade antibacteriana contra diversas cepas bacterianas. Através do uso da técnica de difusão em disco de papel e o método das diluições seriadas em caldo líquido, os experimentos realizados para estudar a atividade antimicrobiana dos compostos mostraram que eles apresentam efeitos tanto bacteriostáticos quanto bactericidas quando usados em concentrações que variam de 0,07 a 500 µg/mL, tanto para bactérias Gram-positivas quanto para as Gram-negativas.

A eficácia notável do composto derivado da isoniazida contra bactérias pode ser atribuída à presença do grupo azometina, que desempenha um papel importante na compreensão do mecanismo de reação transformadora em sistemas biológicos. Os resultados dos testes revelaram que os compostos 1, 5, 7 e 8 exibiram uma atividade

significativa contra o *S. aureus*.

Lima (2017) avaliou no seu estudo a isoniazida e seus derivados (BTI 026 e PFTI 007.12) frente às cepas de *S. aureus* ATCC25923 e *Escherichia coli* ATCC25922 para determinar o potencial antimicrobiano através do ensaio de concentração MIC. Isoniazida e seus derivados foram testados em diferentes concentrações (4,1-1000 μM), os antibióticos usados para fazer o controle da inibição foram a tetraciclina (30 $\mu\text{g/mL}$) e ampicilina (0,05 $\mu\text{g/mL}$), a isoniazida e seus derivados não apresentaram resultados satisfatórios diante da cepa de *S. aureus*, porém, a isoniazida e seu derivado BTI 026 foram capazes de provocar inibição parcial do crescimento de *E. coli* na concentração de 1000 μM .

A isoniazida atua de forma indireta inibindo a síntese dos ácidos micólicos, que são os componentes principais da parede celular das *Mycobacterium tuberculosis*, e como *S. aureus* não possui ácidos micólicos em sua parede celular, talvez seja por este motivo a falta de inibição, porém, o mesmo deveria acontecer com a *E. coli*, no entanto, tanto a isoniazida quanto seu derivado BTI 026 apresentaram uma inibição parcial do crescimento na concentração de 1000 μM .

A atividade biológica está relacionada com a estrutura molecular, essas alterações irão determinar se a substância irá potencializar ou diminuir essas propriedades (MEDEIROS et al., 2017). A partir dos resultados encontrados percebe-se que a relação estrutura-atividade influencia e podem causar variações na atividade antibacteriana e, conseqüentemente nos valores do MIC, sendo a configuração espacial dos átomos e a presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons presentes nas substâncias as responsáveis por fazer com que elas se comportem de maneira diferente, assim, apresentando valores distintos.

Diante dos resultados obtidos pelos estudos encontrados, vale ressaltar que a escolha dos métodos para determinar a concentração inibitória mínima pode ter influência no MIC encontrado por cada um dos autores, locais e compostos diferentes, cepas variadas mesmo que da mesma espécie, além do modo de preparo de cada organismo para a realização do estudo.

A disseminação de cepas bacterianas bem sucedidas tem contribuído para o aumento da resistência a antibióticos em diversos patógenos, indicando que certas bactérias possuem uma predisposição genética para desenvolver resistência ao longo do tempo, devido a aquisição de genes de resistência por meio de mutações ou transferência horizontal (PAPKOUT et al., 2020).

Diante disso, as bactérias estão desenvolvendo maior capacidade de adaptação, demonstrando uma diversidade de mecanismos durante o processo de resistência aos medicamentos. Dentre os modos de resistência mais comuns, as bombas de efluxo se destacam, pois, elas são responsáveis por realizarem a extrusão de antibióticos (MOHANTY; PACHPUTE; YADAV, 2021).

As bombas de efluxo de múltiplas drogas encontradas em *S. aureus* foram classificadas em seis categorias distintas. Essas categorias incluem a superfamília facilitadora principal (MFS), a família de resistência a múltiplas drogas pequenas (SMR), a família de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE), a superfamília de cassetes de ligação de ATP (ABC), a superfamília de transportadores de metabólitos de drogas

(DMT) e a superfamília de divisão de nodulação de resistência (RND) (Hassanza-deh *et al*, 2020). A NorA, é uma bomba de efluxo do tipo MFS, sendo a primeira bomba a ser descoberta encontrada em *S. aureus* (LEKSHMI *et al*, 2018).

Lekshmi e colaboradores (2021) abordam que a modulação das bombas de efluxo de *S. aureus* pertencentes à família MFS tem sido objeto de estudo, visando compreender sua estrutura, os tipos de substâncias transportadas e sua contribuição para a resistência antimicrobiana. Os genes responsáveis pela codificação dessas bombas de efluxo podem estar presentes tanto no cromossomo quanto nos plasmídeos. Dentre as bombas de efluxo identificadas, a NorA mostrou-se capaz de transportar fluoroquinolonas, biocidas, corantes, enquanto a QacA teve o composto guanil hidrazona como substrato. Vale ressaltar que essas bombas podem ser transmitidas por plasmídeos, o que confere uma importante característica na disseminação da resistência.

Um dos achados significativos foi observado na bomba QacA, que foi uma das primeiras identificadas em que a saída de etídio foi inibida pelo composto carbonil cianeto m-clorofenilhidrazona (CCCP), um desacoplador da fosforilação oxidativa. Isso indica que a QacA funciona como uma bomba de droga ativada por prótons, desempenhando um papel relevante como transportador antimicrobiano ativo secundário.

Estudos conduzidos por Yu e colaboradores (2022) demonstraram que as bombas de efluxo contribuem para o surgimento de resistência por meio da capacidade de tolerância, que difere da resistência convencional. Os resultados também evidenciaram que cepas tolerantes de *S. aureus* a ciprofloxacino, que superexpressam a bomba de efluxo NorA, desenvolvem resistência de forma mais acelerada em comparação com as cepas selvagens. Assim, compreender e identificar os mecanismos de tolerância à resistência é essencial para o desenvolvimento de abordagens que possam inibir seu surgimento.

Sharma e colaboradores (2019) destacaram a importância dos inibidores de bombas de efluxo como potenciais agentes terapêuticos. No entanto, eles ressaltaram os desafios associados à diversidade estrutural desses inibidores, dificultando o estabelecimento de correlações estrutura-atividade sólidas. Essa dificuldade, por sua vez, torna complexo o desenvolvimento de compostos com atividades e propriedades mais promissoras no combate à resistência.

Em resumo, diversos estudos têm se dedicado ao entendimento das bombas de efluxo em *S. aureus*, explorando sua estrutura, contribuição para a resistência antimicrobiana, mecanismos de ação e possíveis abordagens terapêuticas (MONTERIRO; DE AQUINO; MENDOÇA JUNIOR, 2020). No entanto, desafios persistem no desenvolvimento de inibidores eficazes, ressaltando a importância contínua da pesquisa nessa área para combater a resistência aos antibióticos.

CONCLUSÃO

A resistência antimicrobiana tem se tornado um desafio global crescente, resultando em consequências significativas para a saúde pública e para a espécie humana. O fenômeno da resistência impõe severas restrições às opções disponíveis para o

tratamento clínico de muitas infecções bacterianas. Nesse contexto, muitos estudos estão sendo conduzidos nesta direção, a busca por novas estratégias terapêuticas é essencial e a hidrazona e a isoniazida surgem como uma opção promissora.

Diante dessa perspectiva, a hidrazona apresentou atividade antimicrobiana contra várias cepas, além de inibir o biofilme em MRSA, e potencializou a ação do antibiótico ofloxacino quando combinados, e a isoniazida com outros compostos demonstraram atividade antibacteriana promissoras contra diferentes cepas bacterianas, inclusive *S. aureus*.

No entanto, é importante ressaltar que ainda há muito a ser explorado no campo por compostos com potencial ação antimicrobiano e modulador de resistência em *S. aureus* resistentes, além disso estudos adicionais são necessários para aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de ação da hidrazona e isoniazida e sua interação com outras drogas. Ademais, ensaios clínicos são cruciais para avaliar a segurança e eficácia de compostos como a hidrazona e a isoniazida em um contexto terapêutico.

Com base na revisão integrativa da literatura realizada sobre a ação antimicrobiana e moduladora da resistência de derivados da hidrazida em cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus*, é evidente que há um potencial promissor nesse campo de pesquisa. Porém, ainda existem lacunas que precisam ser preenchidas por meio de trabalhos futuros, é recomendado que estudos adicionais se concentrem em investigar sinergias terapêuticas, elucidar os mecanismos de ação, avaliar os possíveis efeitos colaterais, examinar o desenvolvimento de resistência a longo prazo e conduzir pesquisas clínicas para validar os resultados obtidos. Esses estudos contribuirão para uma compreensão mais aprofundada dos derivados da hidrazida como agentes terapêuticos contra cepas multirresistentes de *S. aureus*, abrindo caminho para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes no combate a infecções causadas por essa bactéria patogênicas.

REFERÊNCIAS

Al-Khattaf, F. S., Mani, A., Atef Hatamleh, A., & Akbar, I. (2021). Antimicrobial and cytotoxic activities of isoniazid connected menthone derivatives and their investigation of clinical pathogens causing infectious disease. *Journal of infection and public health*, 14(4), 533–542. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.033>

Barbosa, L. C. de A. (2019). Avaliação das atividades de migração celular e antimicrobiana de derivados aminoguanidínicos. *Www.repositorio.ufal.br*. <http://www.repositorio.ufal.br/jspui/handle/riufal/6172>

Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M., Miranda, A. L. P., & Rodrigues, C. R. (2002). A química medicinal de N-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. *Química Nova*, 25(1), 129–148. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000100022>

Carvalho, H. M. N. (2012, September 28). Obtenção e avaliação preliminar do potencial antibacteriano de novas hidrazonas isoxazolinicas, obtidos por hibridação molecular. *Repositorio.ufpe.br*. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/27639>

- Da Costa, A. L. P., & Silva Junior, A. C. S. (2017). Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, 7(2), 45. <https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>
- Dantas, N., de Aquino, T. M., de Araújo-Júnior, J. X., da Silva-Júnior, E., Gomes, E. A., Gomes, A. A. S., Siqueira-Júnior, J. P., & Mendonça Junior, F. J. B. (2018). Aminoguanidine hydrazones (AGH's) as modulators of norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* that overexpress NorA efflux pump. *Chemico-biological interactions*, 280, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.009>
- De Souza Medeiros, B. G., Lucena, V. S., Confessor, M. V. A., Peixoto, M. D. S. R. M., Oliveira, S. S. S., & Ramos, S. R. (2018). ANÁLISE MOLECULAR DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA LISOZIMA. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 13(2).
- G. Guimarães, D., A. Rolim, L., de A. Gonsalves, A., & M. Araújo, C. R. (2017). Biological Potential of Synthetic Hydrazones in the Last Decade: A Systematic Review. *Revista Virtual de Química*, 9(6), 2551–2592. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170151>
- Hassanzadeh, S., ganjloo, S., Pourmand, M. R., Mashhadi, R., & Ghazvini, K. (2020). Epidemiology of efflux pumps genes mediating resistance among *Staphylococcus aureus*; A systematic review. *Microbial Pathogenesis*, 139, 103850. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103850>.
- Irfan, I., Ali, A., Reddi, B., Khan, M. A., Hasan, P., Ahmed, S., Uddin, A., Piatek, M., Kavanagh, K., Haque, Q. M. R., Singh, S., Addlagatta, A., & Abid, M. (2022). Design, Synthesis and Mechanistic Studies of Novel Isatin-Pyrazole Hydrazone Conjugates as Selective and Potent Bacterial MetAP Inhibitors. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(8), 1126. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081126>
- Khan, S. A., & Asiri, A. M. (2017). Synthesis and spectroscopic studies of Ru(II) complexes of steroidal thiosemicarbazones by multi step reaction: As anti-bacterial agents. *Steroids*, 124, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.05.001>
- Krátký, M., Štěpánková, Š., Konečná, K., Svrčková, K., Maixnerová, J., Švarcová, M., Jand'ourek, O., Trejtnar, F., & Vinšová, J. (2021). Novel Aminoguanidine Hydrazone Analogues: From Potential Antimicrobial Agents to Potent Cholinesterase Inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(12), 1229. <https://doi.org/10.3390/ph14121229>
- Lekshmi, M., Ammini, P., Adjei, J., Sanford, L. M., Shrestha, U., Kumar, S., & Varela, M. F. (2018). Modulation of antimicrobial efflux pumps of the major facilitator superfamily in *Staphylococcus aureus*. *AIMS microbiology*, 4(1), 1–18. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.1.1>
- Lima, AA de. (2017). *Avaliação do potencial antimicrobiano de compostos heterocíclicos e extratos naturais em Staphylococcus aureus e Escherichia coli*.
- Lu, X., Zhang, Z., Xu, Y., Lu, J., Tang, W., & Zhang, J. (2020). Effect of new carbonyl cyanide aromatic hydrazones on biofilm inhibition against methicillin resistant

Staphylococcus aureus. RSC Advances, 10(30), 17854–17861.
<https://doi.org/10.1039/d0ra03124k>

Martins, TRM (2017). Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de ligantes orgânicos da classe das tiossemicarbazonas, semicarbazonas e hidrazonas .
<http://bdtd.ufj.edu.br:8080/handle/tede/7785>

Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto - Enfermagem, 17(4), 758–764. <https://doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>

Mohanty, H., Pachpute, S., & Yadav, RP (2021). Mecanismo de resistência a drogas em bactérias: modulação da bomba de efluxo para a concepção de novos potencializadores de antibióticos. *Folia Microbiologica* 66 (5), 727-739. doi:10.1007/s12223-021-00910-z

Monteiro, K. L. C., de Aquino, T. M., & Mendonça Junior, F. J. B. (2020). An Update on Staphylococcus aureus NorA Efflux Pump Inhibitors. *Current topics in medicinal chemistry*, 20(24), 2168–2185. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200704135837>

O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant Infections globally: Final Report and Recommendations. *Archives of Pharmacy Practice*, 7(3), 110.
<https://doi.org/10.4103/2045-080x.186181>

Pahonțu, E., Ilieș, D. C., Shova, S., Oprean, C., Păunescu, V., Olaru, O. T., Rădulescu, F. Ș., Gulea, A., Roșu, T., & Drăgănescu, D. (2017). Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antiproliferative Activity Evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) Complexes with Isoniazid-Derived Compound. *Molecules* (Basel, Switzerland), 22(4), 650. <https://doi.org/10.3390/molecules22040650>

Papkou, A., Hedge, J., Kapel, N., Young, B., & MacLean, RC (2020). Efflux pump activity potentiates the evolution of antibiotic resistance in *S. aureus* isolates. *Nature Communications*, 11 (1), 3970. doi: 10.1038/s41467-020-17735-y

Santos, A. L. dos, Santos, D. O., Freitas, C. C. de, Ferreira, B. L. A., Afonso, I. F., Rodrigues, C. R., & Castro, H. C. (2007). Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*, 43(6), 413–423. <https://doi.org/10.1590/s1676-24442007000600005>

Santos, W. B. dos. (2019). Avaliação de derivados aminoguanidinas hidrazonas com potencial atividade antimicrobiana e migração celular in vitro. www.repositorio.ufal.br.
<http://www.repositorio.ufal.br/jspui/handle/riufal/5398>

Shah, M. A., Uddin, A., Shah, M. R., Ali, I., Ullah, R., Hannan, P. A., & Hussain, H. (2022). Synthesis and Characterization of Novel Hydrazone Derivatives of Isonicotinic Hydrazide and Their Evaluation for Antibacterial and Cytotoxic Potential. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(19), 6770. <https://doi.org/10.3390/molecules27196770>

Sharma, A., Gupta, V. K., & Pathania, R. (2019). Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *The Indian journal of medical research*, 149(2), 129–145. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2079_17

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

Suarez, J., Rangelova, K., Jarzecki, A. A., Manzerova, J., Krymov, V., Zhao, X., Yu, S., Metlitsky, L., Gerfen, G. J., & Magliozzo, R. S. (2009). An oxyferrous heme/protein-based radical intermediate is catalytically competent in the catalase reaction of *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase (KatG). *The Journal of biological chemistry*, 284(11), 7017–7029. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808106200>

Tavares, W. (2000). Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33(3), 281–301. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822000000300008>

Tortora, Gerard J.; FUNKE, Berdell R; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 12 Porto Alegre: Artmed, 2017, 935 p.

Wei, Z. Y., Chi, K. Q., Yu, Z. K., Liu, H. Y., Sun, L. P., Zheng, C. J., & Piao, H. R. (2016). Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives containing aminoguanidine or acylhydrazone moieties. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(24), 5920–5925. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.11.001>

Whitt, J., Duke, C., Sumlin, A., Chambers, S. A., Alnufaie, R., Gilmore, D., Fite, T., Basnakian, A. G., & Alam, M. A. (2019). Synthesis of Hydrazone Derivatives of 4-[4-Formyl-3-(2-oxochromen-3-yl)pyrazol-1-yl]benzoic acid as Potent Growth Inhibitors of Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii*. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(11), 2051. <https://doi.org/10.3390/molecules24112051>

World Health Organisation. (2021). Antimicrobial resistance. *Who.int*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

Yu, X. H., Hao, Z. H., Liu, P. L., Liu, M. M., Zhao, L. L., & Zhao, X. (2022). Increased Expression of Efflux Pump *norA* Drives the Rapid Evolutionary Trajectory from Tolerance to Resistance against Ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 66(12), e0059422. <https://doi.org/10.1128/aac.00594-22>

Zargarnezhad, S., Gholami, A., Khoshneviszadeh, M., Abootalebi, S. N., & Ghasemi, Y. (2020). Antimicrobial Activity of Isoniazid in Conjugation with Surface-Modified Magnetic Nanoparticles against *Mycobacterium tuberculosis* and Nonmycobacterial Microorganisms. *Journal of Nanomaterials*, 2020, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/7372531>