

DESVENDANDO A RESISTÊNCIA BACTERIANA: PAPEL DAS BOMBAS DE EFLUXO, IMPACTO CLÍNICO E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Data de submissão: 26/06/2024

Data de aceite: 01/07/2024

Rafael Pereira da Cruz

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/3675589918865790>

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/5570296179611652>

Viviane Bezerra da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Botânica, Recife, PE
<http://lattes.cnpq.br/8722844622066713>

Cicero dos Santos Leandro

Regional University of Cariri, Department
of Biological Sciences, Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/7323619730656059>

Luiz Filipi Teles Feitosa

Centro Universitário Estácio Do Ceará -
Campus Centro, Fortaleza, CE
<http://lattes.cnpq.br/9214639931773512>

Janáina de Souza Bezerra

Centro de Estudos Profissionais, Brejo
Santo, CE
<http://lattes.cnpq.br/8745438551702869>

José Walber Gonçalves Castro

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Química Biológica,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/7507775878340196>

Yedda Maria Lobo Soares de Matos

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/4524095481519342>

Jácia Santos Oliveira Ramos

Faculdade de Juazeiro do Norte, Juazeiro
do Norte, CE
<http://lattes.cnpq.br/0120693704062820>

Lariza Leisla Leandro Nascimento

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Química Biológica,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/6203843390902571>

Ademar Maia Filho

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/9570480278376163>

Maria Hellena Garcia Novais

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Química Biológica,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/9945835842452529>

RESUMO: A resistência bacteriana representa um desafio crescente para a saúde global, conforme alertado pela Organização Mundial da Saúde. O uso indiscriminado de antimicrobianos tem levado à proliferação de cepas multirresistentes, ameaçando retornar à era pré-antibiótica. Bactérias podem adquirir resistência por meio de processos como mutação genética e transferência horizontal de genes. Mecanismos de efluxo, como as bombas de efluxo, desempenham um papel crucial nesse processo, permitindo que as bactérias eliminem antibióticos do citoplasma, diminuindo sua eficácia. Além disso, fatores como automedicação e falta de programas racionais de uso de antibióticos contribuem para a disseminação da resistência. *Staphylococcus aureus*, especialmente a cepa resistente à meticilina (MRSA), exemplifica esse desafio, causando uma variedade de infecções graves. Em resposta a esses desafios, pesquisadores exploram alternativas terapêuticas, como inibidores de bombas de efluxo, para restaurar a eficácia dos antibióticos. Compreender os mecanismos subjacentes à resistência, seu impacto clínico e desenvolver estratégias eficazes de combate são cruciais para enfrentar essa ameaça emergente à saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Antimicrobianos, Farmacorresistência, Produtos naturais, Fármacos.

DISCOVERING BACTERIAL RESISTANCE: ROLE OF EFFLOW PUMPS, CLINICAL IMPACT AND THERAPEUTIC ALTERNATIVES

ABSTRACT: Bacterial resistance represents a growing challenge for global health, as warned by the World Health Organization. The indiscriminate use of antimicrobials has led to the proliferation of multidrug-resistant strains, threatening a return to the pre-antibiotic era. Bacteria can acquire resistance through processes such as genetic mutation and horizontal gene transfer. Efflux mechanisms, such as efflux pumps, play a crucial role in this process, allowing bacteria to eliminate antibiotics from the cytoplasm, decreasing their effectiveness. Furthermore, factors such as self-medication and lack of rational antibiotic use programs contribute to the spread of resistance. *Staphylococcus aureus*, especially the methicillin-resistant strain (MRSA), exemplifies this challenge, causing a variety of serious infections. In response to these challenges, researchers are exploring therapeutic alternatives, such as efflux pump inhibitors, to restore the effectiveness of antibiotics. Understanding the mechanisms underlying resistance, its clinical impact, and developing effective combat strategies are crucial to addressing this emerging threat to public health.

KEYWORDS: Antimicrobials, Pharmaco-resistance, Natural products, Drugs.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos quimioterápicos é um desafio significativo para a saúde pública. O uso excessivo de antibióticos no tratamento de infecções desencadeou o desenvolvimento de mecanismos de resistência em várias cepas microbianas, facilitando a sobrevivência e disseminação de bactérias patogênicas. Esse problema é especialmente grave no ambiente hospitalar, contribuindo diretamente para altas taxas de mortalidade, custos médicos elevados e destacando a ineficácia e limitações de certos fármacos (BARBOSA; LEVY, 2000; TANWAR *et al.*, 2014).

Os mecanismos que conferem resistência bacteriana aos quimioterápicos incluem a modificação dos sítios de ligação das drogas, a degradação enzimática dos antibióticos, a redução da permeabilidade da membrana celular e o uso de bombas de efluxo ativo (KUMAR; MUKHERJE; VARELA, 2013). As bombas de efluxo desempenham um papel crucial no surgimento de cepas bacterianas resistentes a múltiplos fármacos (Multiple Drug Resistance - MDR), com exemplos notáveis como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (MARSHALL; PIDDOCK, 1997; SUN; DENG; YAN, 2014).

Essas bombas de efluxo são compostas por canais de proteínas integrados na membrana, responsáveis por expulsar antibióticos e substâncias tóxicas para fora da célula, reduzindo sua concentração interna e, conseqüentemente, a eficácia dos medicamentos (BLAIR; PIDDOCK, 2016; GIBBONS; OLUWATUYI; KAATZ, 2003). Muitas cepas bacterianas, tanto Gram-positivas quanto Gram-negativas, possuem essas bombas, cujos genes estão localizados nos cromossomos ou em plasmídeos (PIDDOCK, 2006; POOLE, 2007).

Uma abordagem para enfrentar esse problema é o uso de inibidores de bombas de efluxo (*Efflux Pump Inhibitors* - EPIs), que podem ser combinados com antibióticos para superar a resistência bacteriana. No entanto, muitos desses inibidores caracterizados exibem alta toxicidade e baixa estabilidade biológica (PAGÈS; AMARAL, 2009). A busca por novas substâncias farmacologicamente relevantes a partir de metabólitos secundários de plantas medicinais surge como uma promissora linha de pesquisa (FILHO; YUNES, 1998). Os vegetais oferecem uma ampla gama de compostos químicos com potencial antimicrobiano, sendo reconhecidos como importantes candidatos para o desenvolvimento de novos inibidores naturais de efluxo (STAVRI; PIDDOCK; GIBBONS, 2006; TEGOS *et al.*, 2011).

RESISTÊNCIA BACTERIANA

Segundo a Organização mundial da Saúde (OMS, 2017) a resistência aos antimicrobianos eleva-se para níveis preocupantes em muitos países do mundo. O surgimento de mecanismos complexos e a rápida disseminação de micro-organismos patogênicos impõem uma barreira no tratamento de doenças microbianas comuns, causando grande preocupação para a saúde global. Muitos antimicrobianos antigamente empregados no controle de infecções sofrem decréscimos quanto ao uso e eficácia. O aparecimento de microorganismos resistentes a múltiplas drogas disponibilizadas aumentam o risco de voltarmos à era pré-antibiótica, onde havia casos de mortes decorrentes de simples infecções (DIAS; MONTEIRO; MENEZES 2010).

Bactérias possuem habilidades de se adaptarem ao meio com facilidade, então a exposição a antimicrobianos resulta em um processo de resistência natural (QUEIROZ, 2004). Os antibióticos efetivam sua ação na eliminação de bactérias sensíveis, mas

simultaneamente pode disseminar a sobrevivência de cepas multiresistentes por um processo de pressão seletiva, ocasionada principalmente pelo uso indiscriminado de antimicrobianos.

A automedicação, o diagnóstico impreciso, a falta de programa racional do uso de antibióticos e o desconhecimento quanto à finalidade e eficácia dos antimicrobianos são os principais fatores que promovem a resistência de bactéria multiresistentes (MOTA *et al.*, 2010). Outros fatores como condições precárias de higiene, fluxo constante de viajantes, aumento de pacientes imunocomprometidos e a demora no diagnóstico clínico de infecções tem possibilitado considerável aumento nos casos de resistência bacteriana (VON NUSSBAUM *et al.*, 2006).

As bactérias podem apresentar dois diferentes tipos de resistência aos antibióticos: Intrínseca ou adquirida. Na resistência intrínseca o microorganismo apresenta características morfológicas ou enzimáticas que o torna resistente a determinada droga naturalmente. Já a resistência adquirida, pode ser caracterizada por mutação ou troca de genes. Por exemplo, na transferência horizontal de genes, bactérias podem repassar material genético entre cepas da mesma espécie ou de espécies diferentes. Esse processo ocorre pela transformação (Incorporação do DNA do meio), transdução (através de fagos) e conjugação (contato celular) que envolve elementos genéticos móveis como plasmídeos e transposões (DŽIDIĆ; ŠUŠKOVIĆ; KOS 2008; MUNITA; ARIAS, 2016).

As bactérias podem desenvolver ou adquirir resistência aos antibióticos por alguns mecanismos, que são separados em três classes principais: 1 – Diminuição da concentração intracelular da droga como consequência de uma fraca penetração ou efluente ativo do antibiótico, 2 – Alteração do alvo do antibiótico na célula bacteriana por mutação genética ou modificação pós-translacional do alvo e 3 – Inativação do antibiótico por hidrólise ou modificação enzimática de grupos funcionais ativos da molécula (BLAIR *et al.*, 2015; POOLE, 2002). Apropriando-se destes mecanismos isolados ou em conjunto, cepas patogênicas vêm conseguindo superar antibióticos promissores das mais diversas classes químicas (SILVEIRA *et al.*, 2006).

A luta contra a resistência é um verdadeiro dilema. De um lado tem-se a expansão no consumo de antibióticos pela população e do outro o fracasso das indústrias farmacêuticas em formular novas drogas. Para contornar esse problema, seria preciso primeiramente identificar prioridades, reduzir o uso de antimicrobianos e estimular a produção de novos agentes terapêuticos (BARTLETT *et al.*, 2013).

BOMBAS DE EFLUXO

As bombas de efluxo são canais de proteínas hidrofóbicas capazes de transportar diferentes substratos, podendo ser específicas para um determinado composto químico ou para diversos tipos de medicamentos nocivos e toxinas tais como: detergentes, solventes, corantes e biocidas. A extrusão celular bacteriana de vários antibióticos está diretamente relacionada com casos de resistência a múltiplas-drogas. Esse mecanismo é ocasionado pelo aumento de expressão de genes, geralmente decorrente da ação de proteínas reguladoras, mutações cromossômicas ou por resistência adquirida (PUTMAN; VEEN; KONINGS, 2000; FREMPONG-MANSO *et al.*, 2009; MIKULÁŠOVÁ; CHOVANOVÁ; VAVERKOVÁ, 2016).

Muitas bactérias utilizam os sistemas de efluxo para diminuir a susceptibilidade a antimicrobianos, além dessa função estas proteínas podem também conferir importância clínica na patogenidade, facilitando a colonização e sobrevivência do microrganismo no hospedeiro (PIDDOCK, 2006).

Existem cinco classes de proteínas responsáveis pelo bombeamento de efluxo MDR, separadas de acordo com a fonte de energia exercida para exportação de substâncias intracelulares. Transportadores primários que utilizam hidrólise de adenosina trifosfato estão contidos na super-família cassete de ligação a ATP (*ATP-binding cassette: ABC*). Transportadores secundários que utilizam gradientes de prótons para conduzir a eliminação de substratos incluem: (1) família pequena resistência a múltiplas drogas (*Small multidrug resistance:SMR*), (2) super família grande facilitador (*Major facilitator superfamily: MFS*), (3) super família divisão celular resistência nodulação (*Resistance-nodulation-cell division:RND*) e (4) família extrusão de múltiplas drogas e compostos tóxicos (*Multidrug and toxic compound extrusion: MATE*) Recentemente alguns estudos identificaram outras famílias de transportadores de drogas, especialmente a família de efluxo de compostos antimicrobianos proteobacterianos (PACE) (LI; NIKAIDO, 2009; BLAIR; PIDDOCK, 2016).

Os transportadores ABC são uma grande superfamília que utilizam a energia exercida pela hidrólise de ATP contra gradientes eletroquímicos para exportar ou importar substratos na célula (VASILIOU; VASILIOU; NEBERT, 2009). O domínio estrutural da superfamília ABC é formado por dois domínios transmembranar que forma um canal condutor e dois domínios de vias citoplasmáticas ligadas a nucleotídeos que se conectam e hidrolisam ATP (HOLLENSTEIN; DAWSON; LOCHER, 2007). Transportadores ABC são capazes de expulsar diversas moléculas como aminoácidos, carboidratos, lipídios, vitaminas, metais e proteínas. Esses tipos de bomba de efluxo têm sido pouco descrita em bactérias, mais em humanos geralmente está relacionando com doenças importantes como câncer, fibrose cística e doença de Tager (WILKENS, 2015).

Membros da família MFS apresentam o sistema de catálise de H⁺. Esse tipo de bomba utiliza o potencial eletroquímico de íons ou soluto para conseguir o transporte de

energia desfavorável do substrato contra o gradiente. Foram identificados mais de 10.000 membros pertencentes a essa família, sendo a maior classe de bombas de efluxo de transportador secundário (YAN, 2013). Utilizam como substrato diversas substâncias como açúcares, antibióticos, aminoácidos, íons, ácidos nucleicos e produtos do metabolismo (YAN, 2013; RANAWEERA *et al.* 2015). Bombas MFS são predominantes em bactérias gram-positivas, em *S. aureus* podem ser encontradas bombas MDR como a NorA que confere a resistência a fluoroquinolonas e bombas específicas para a tetraciclina TetA e TetK (KAATZ; SEO; RUBLE, 1991; GUAY; DAVID, 1993).

SMR é uma pequena classe de proteínas de efluxo, geralmente formadas apenas entre 100 e 140 aminoácidos e organizada em quatro hélices. Importantes por induzir expulsão de compostos de amônia e cátions lipofílicos. O transportador mais caracterizado SMR é o EmrE de *Eschechiria coli*, responsável por conferir resistência ao Brometo de etídio (BORGES-WALMSLEY; MCKEEGAN; WALMSLEY, 2003).

RND funciona em um sistema tripartido, funcionando pelo gene AcrA e AcrB integrado a uma proteína da membrana externa e uma proteína de fusão periplásmica (MFP), utilizando a força de próton H⁺ para eliminar compostos. Por exemplo, o sistema de *E. coli* AcrAB-TolC que conferem resistência a drogas lipofílicas, corantes e detergentes (ELKINS; NIKAIDO, 2002; ALVAREZ-ORTEGA *et al.*, 2013). Esse complexo é importante por garantir que a droga seja expulsa diretamente para o meio externo e não para o periplasma, assim para a droga adentrar novamente na célula é preciso atravessar a membrana externa (NIKAIDO; TAKATSUKA, 2009). Por conta desse complexo sistema, a família RND se caracteriza por ser a mais importante clinicamente em casos de resistência aos antibióticos (LI e NIKAIDO, 2009).

A família MATE utiliza a força condutora dos gradientes de Na⁺ ou H⁺ para transportar substâncias através da membrana (TAKANASHI, SHITAN; YAZAKI, 2014). A família MATE é encontrada tanto em células procarióticas como em eucariotos (Fungos, Animais, Plantas). Em bactérias e animais essas proteínas estão presentes na membrana e são responsáveis pela expulsão de drogas catiônicas e compostos tóxicos. Nas plantas, MATE promove o sequestro de metabólitos secundários em vacúolos ou a eliminação para fora da célula (OMOTE *et al.*, 2006). A primeira bomba da família MATE foi identificada em *Vibrio parahaemolyticus* e denominada como NorM, importante por conferir resistência clínica a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (MOHANTY; PATEL; BHARDWAJ, 2012).

O papel das bombas de efluxo foi primeiramente descrito pela codificação de genes em plasmídeos de *E. coli* que atribuíam resistência a tetraciclina (MCMURRY; PETRUCCI; LEVY, 1980). Atualmente está muito evidente que bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos patogênicos utilizam o efluente ativo para remover antibióticos do citoplasma e consequentemente diminuir a concentração e o efeito causado pelo fármaco (JACHAK *et al.*, 2012).

A inibição dos canais de efluxo pode ser alcançada pela redução na expressão do gene da bomba, interrompendo a maquinaria da bomba e reduzindo o substrato associado por um competitivo ou não competitivo, perturbando a fonte de energia necessária para expressão da bomba (POOLE, 2007).

O uso de combinações de inibidores de bombas de efluxo com antibióticos é uma alternativa investigada atualmente, é esperado que essas combinações diminuam a resistência intrínseca das bactérias, reverta à resistência adquirida em cepas resistentes mutantes e reduza a frequência de aparecimento de cepas mutantes multirresistentes (LOMOVSKAYA, 1999).

STHAPYLOCOCCOS AUREUS

Staphylococcus são bactérias cocos Gram-Positivos, com aproximadamente 0,5 a 1,5 µm de diâmetro, imóveis e não apresentam cápsula. Podem apresentar até três tipos morfológicos: Cocos isolados, em cadeias curtas, ou agrupados irregularmente (Com aspectos semelhantes a cachos de uvas), devido sua divisão celular em planos perpendiculares (TRABULSI; ALTHERTHUM, 2005; TORTORA; FUNKE; CASE, 2010). Atualmente esse gênero possui 33 espécies, sendo que 17 espécies podem ser encontradas em humanos (SANTOS *et al.*, 2007).

Staphylococcus aureus é a espécie do gênero supracitado de maior interesse etiológico, sendo responsável por graves quadros clínicos em humanos, causando graves infecções superficiais ou invasivas, como carbúnculos, foliculites, bacteremia, endocardite, pneumonia, osteomielite, além de promover formação de biofilme em instrumentos cirúrgicos implantados (CAVALCANTI *et al.*, 2005; FOSTER *et al.*, 2014; TONG *et al.*, 2015). Em pessoas saudáveis *Staphylococcus aureus* pode ser encontrada em diversos sítios anatômicos, principalmente na pele, orofaringe, fossas nasais e microbiota intestinal (BENITO *et al.*, 2013).

A versatilidade de *S. aureus* deve-se principalmente pelos diversos fatores de virulência, muitos dos quais são codificados geneticamente e transferidos entre a espécie (OTTO, 2014) facilitando a aderência, colonização, interações celulares, evasão dos sistemas de defesa do hospedeiro e lesões teciduais (HOLDEN *et al.*, 2004). Os fatores de virulência podem ser agrupados em três tipos: a) Fatores relacionados à adesão celular ou matriz extracelular, por síntese de moléculas de fibrinogênio, fibronectina, colágeno ou da enzima coagulase; b) fatores relacionados com a evasão imunológica, pela produção de importantes enterotoxinas, inclusive que pode causar choque tóxico e produção de biomoléculas como proteína A, lípases e polissacarídeos encapsulados; e c) fatores relacionados com a invasão na célula do hospedeiro e a penetração nos tecidos ou adesão em instrumentos cirúrgicos implantados, os quais incluem as proteínas (toxinas) α , β , δ , γ e δ – hemolisinas (JARRAUD, 2001).

A espécie pode apresentar resistência intrínseca ou adquirida, onde a aquisição do gene *mecA* apresenta grande importância clínica por conferir resistência contra meticilina e beta-lactâmicos (BENITO *et al.*, 2015). O surgimento e disseminação de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) aumentaram os números de infecções nosocomiais, causando grande preocupação na comunidade hospitalar (WITTE *et al.*, 2007). MRSA é a maior causa de infecções de peles e tecidos moles na América do Norte, o clone USA 300 é responsável por 98% dessas infecções (THURLOW; JOSHI; RICHARDSON, 2012).

PRODUTOS NATURAIS

Chamamos de metabolismo as reações químicas celulares que regem o funcionamento dos organismos. O metabolismo primário é caracterizado pela ação de aminoácidos, proteínas, carboidratos e lipídeos, presentes em todos os organismos e com funções definidas. Entretanto, além do metabolismo primário, as plantas apresentam também o metabolismo secundário, responsável pela síntese de uma variedade de compostos químicos que não parecem ter ligação direta com os processos fisiológicos vegetais, mais que podem funcionar como atraentes de polinizadores, repelentes naturais, proteção contra predadores e microrganismos, além de apresentar propriedades farmacológicas (GARCÍA; CARRIL, 2011; PEREIRA; CARDOSO, 2012, TAIZ; ZEIGER, 2013).

Existem três classes de metabólitos secundários vegetais: compostos fenólicos, terpenos e alcalóides, originados através de rotas biossintéticas diferentes e com funções de defesa contra fatores físicos e biológicos (TAIZ; ZEIGER, 2013).

Os terpenos representam a maior classe de substâncias químicas do metabolismo secundário, calcular-se uma estimativa de mais de 30.000 substâncias registradas (RAVEN *et al.*, 2007). Os terpenos são derivados a partir do 2-metilbutadieno (Isopreno). A biossíntese ocorre pela ligação do isopreno com radicais fosfato, formando duas unidades de Cinco Carbonos: o difosfato de isopentinila (IPP) e o difosfato de dimetilalila (DMAPP) (SIMÕES *et al.*, 2017). Originados por duas rotas biossintéticas diferentes: Rota do ácido Mevalonato (MVA) que ocorre no citoplasma, e a rota do 2-Cmethyl-D-eritritol-4-fosfato (MEP) produzida nos plastídios (DEGENHARDT *et al.*, 2003; KITAOKA *et al.*, 2015).

Assim podemos definir os terpenoides de acordo com o número de blocos de isopentenilpirofosfato que se ligam em sentido inverso (cabeça-cauda), como: hemiterpenoides (C_5), monoterpénoides (C_{10}), sesquiterpenoides (C_{15}), diterpenoides (C_{20}), triterpenoides (C_{30}) e tetraterpenoides (C_{40}) (VIZZOTTO; KROLOW; WEBER, 2010). Mono e sesquiterpenoides são os principais constituintes dos óleos voláteis de plantas, sendo os principais responsáveis pelo aroma característico dos produtos naturais que são empregados na indústria de fragrâncias (FARKAS; MOHÁCSI-FARKAS, 2014). Diterpenoides, triterpenoides e tetraterpenoides são constituintes básicos da mistura de óleos essenciais e resina (oleorresinas), produto utilizado na produção de tinturas, graxas e ceras, além de ser usado por populações com fins medicinais (HARTMANN, 2007).

Nos últimos anos tem-se notado avanços científicos nos estudos químicos e farmacológicos de plantas utilizadas na medicina popular em busca de novos compostos com propriedades terapêuticas (FILHO; YUNES, 1997). Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde o início das civilizações. A procura por alívio e cura de doenças através da ingestão de ervas e folhas possivelmente tenha sido uma das primeiras formas de uso dos produtos naturais para fins medicinais, sendo principalmente utilizado pelas sociedades Gregas, Romanas e Chinesas (JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006). Acredita-se que o tratamento através de plantas medicinais traga vantagens a saúde humana, desde que haja conhecimento prévio das suas finalidades, riscos e benefícios (BADKE *et al.*, 2012).

Há vários fatores que contribuem para o consumo dos produtos naturais como recursos medicinais, tais como, o custo elevado dos medicamentos industrializados, o difícil acesso da população a postos médicos ou hospitais, assim como o benefício do uso de derivados de origem natural (BADKE *et al.*, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência bacteriana não é apenas uma questão clínica, mas também socioeconômica, com impactos nos custos de saúde e na qualidade de vida dos pacientes. A ampla disseminação da resistência, facilitada pelo uso indiscriminado de antibióticos, ressalta a necessidade urgente de intervenções eficazes para conter essa ameaça. A pesquisa de alternativas terapêuticas, como inibidores de bombas de efluxo e o potencial dos produtos naturais, emerge como uma linha promissora de combate à resistência bacteriana. A exploração dos metabólitos secundários de plantas medicinais oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias antimicrobianas, destacando a importância da biodiversidade na busca por soluções inovadoras.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ-ORTEGA, C. *et al.* RND multidrug efflux pumps: what are they good for? **Frontiers in microbiology**, v. 4, p. 7, 2013.

BADKE, M. R. *et al.* Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 363, 2012.

BARBOSA, T. M.; LEVY, S. B. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. **Drug resistance updates**, v. 3, n. 5, p. 303-311, 2000.

BARTLETT, J. G. *et al.* Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 10, p. 1445-1450, 2013.

BENITO, D. *et al.* Characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from faeces of healthy neonates and potential mother-to-infant microbial transmission through breastfeeding. **FEMS microbiology ecology**, v. 91, n. 3, p.005-007, 2015.

- BENITO, D. *et al.* Detection of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 and ST133 strains in gut microbiota of healthy humans in Spain. **Microbiology ecology**, 2013.
- BLAIR, J. M. A. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42, 2015.
- BLAIR, J. M. A.; PIDDOCK, L. J. V. How to measure export via bacterial multidrug resistance efflux pumps. **MBio**, v. 7, n. 4, p. 00840-16, 2016.
- BORGES-WALMSLEY, M. I.; MCKEEGAN, K. S.; WALMSLEY, A. R. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. **Biochemical Journal**, v. 376, n. Pt 2, p. 313, 2003.
- CAVALCANTI, S. *et al.* Prevalence of *Staphylococcus aureus* introduced into intensive care units of a university hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 56-63, 2005.
- DEGENHARDT, J. *et al.* Attracting friends to feast on foes: engineering terpene emission to make crop plants more attractive to herbivore enemies. **Current opinion in biotechnology**, v. 14, n. 2, p. 169-176, 2003.
- DIAS, M.; MONTEIRO, M. S.; MENEZES, M. F. Antibióticos e resistência bacteriana, velhas questões, novos desafios. **Caderno Otorrinolaringol**, 2010.
- DŽIDIĆ, S.; ŠUŠKOVIĆ, J.; KOS, B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. **Food Technology & Biotechnology**, v. 46, n. 1, 2008.
- ELKINS, C. A.; NIKAIIDO, H. Substrate specificity of the RND-type multidrug efflux pumps AcrB and AcrD of *Escherichia coli* is determined predominately by two large periplasmic loops. **Journal of bacteriology**, v. 184, n. 23, p. 6490-6498, 2002.
- FARKAS, J., MOHÁCSI-FARKAS. Safety of foods and beverages: spices and seasonings. **Encyclopedia of Food Safety**. V. 3, n. 2, p. 324-330, 2014.
- FILHO, C. V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química nova**, v. 21, n. 1, p. 99-105, 1998.
- FOSTER, T. J. *et al.* Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, n. 1, p. 49, 2014.
- FREMPONG-MANSO, E. *et al.* Inability of a reserpine-based screen to identify strains overexpressing efflux pump genes in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. **International journal of antimicrobial agents**, v. 33, n. 4, p. 360-363, 2009.
- GARCÍA, A. A.; CARRIL, E. P. U. Metabolismo secundário de plantas. **Reduca (biología)**, v. 2, n. 3, 2011.
- GIBBONS, S.; OLUWATUYI, M.; KAATZ, G. W. A novel inhibitor of multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 1, p. 13-17, 2003.

GUAY, G. G.; R., DAVID, M. Expression of the tetK gene from *Staphylococcus aureus* in *Escherichia coli*: comparison of substrate specificities of TetA (B), TetA (C), and TetK efflux proteins. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 37, n. 2, p. 191-198, 1993.

HARTMANN, T. From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism. **Phytochemistry**. v. 68, n.22-24, p. 2831-2846, 2007.

HOLDEN, M. T. G. *et al.* Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 26, p. 9786-9791, 2004.

HOLLENSTEIN, K.; DAWSON, R. J. P.; LOCHER, K. P. Structure and mechanism of ABC transporter proteins. **Current opinion in structural biology**, v. 17, n. 4, p. 412-418, 2007.

JACHAK, S. M. *et al.* Small-molecule efflux pump inhibitors from natural products as a potential source of antimicrobial agents. **Antimicrobial Drug Discovery: Emerging Strategies**, p. 62-76, 2012.

JARRAUD, S. *et al.* egc, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Immunology**, v. 166, n. 1, p. 669-677, 2001.

JUNIOR, C.V.; BOLZANI, V.S.; BARREIRO, E.J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, V. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

KAATZ, G. W.; SEO, S. M.; RUBLE, C. A. Mechanisms of fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. **Journal of infectious diseases**, v. 163, n. 5, p. 1080-1086, 1991.

KITAOKA, N. *et al.* The application of synthetic biology to elucidation of plant mono-, sesqui-, and diterpenoid metabolism. **Molecular plant**, v. 8, n. 1, p. 6-16, 2015.

KUMAR, S.; MUKHERJEE, M. M.; VARELA, M. F. Modulation of bacterial multidrug resistance efflux pumps of the major facilitator superfamily. **International journal of bacteriology**, v. 2013, 2013.

LI, X. Z.; NIKAIDO, H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. **Drugs**, v. 69, n. 12, p. 1555-1623, 2009.

LOMOVSKAYA, O. *et al.* Use of a genetic approach to evaluate the consequences of inhibition of efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 6, p. 1340-1346, 1999.

MARSHALL, N. J.; PIDDOCK, L. J. Antibacterial efflux systems. **Microbiologia**, v. 13, n. 3, p. 285-300, 1997.

MCMURRY, L.; PETRUCCI, R. E.; LEVY, S. B. Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 77, n. 7, p. 3974-3977, 1980.

MIKULÁŠOVÁ, M.; CHOVANOVÁ, R.; VAVERKOVÁ, Š.; Synergism between antibiotics and plant extracts or essential oils with efflux pump inhibitory activity in coping with multidrug-resistant staphylococci. **Phytochemistry Reviews**, p. 1-12, 2016

- MOHANTY, P.; PATEL, A.; BHARDWAJ, A. K. Role of H-and D-MATE-type transporters from multidrug resistant clinical isolates of *Vibrio fluvialis* in conferring fluoroquinolone resistance. **PLoS One**, v. 7, n. 4, 2012.
- MOTA, L. M. *et al.* Uso racional de antimicrobianos. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 43, n. 2, p. 164-172, 2010.
- MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 2, 2016.
- NIKAIDO, H.; TAKATSUKA, Y. Mechanisms of RND multidrug efflux pumps. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, v. 1794, n. 5, p. 769-781, 2009.
- OMOTE, H. *et al.* The MATE proteins as fundamental transporters of metabolic and xenobiotic organic cations. **Trends in Pharmacological Sciences**, v.27, n.11, p.587-593, 2006.
- OMS – Organização Mundial de Saúde. Antibiotic resistance. WHO Library Cataloguing-in-Publication, 2017.
- OTTO, M. *Staphylococcus aureus* toxins. **Current opinion in microbiology**, v. 17, p. 32-37, 2014.
- PAGÈS, J. M.; AMARAL, L. Mechanisms of drug efflux and strategies to combat them: challenging the efflux pump of Gram-negative bacteria. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, v. 1794, n. 5, p. 826-833, 2009.
- PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. D. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of biotechnology and biodiversity**, v. 3, n. 4, 2012.
- PIDDOCK, L. J. V. Multidrug-resistance efflux pumps? not just for resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, n. 8, p. 629-636, 2006.
- POOLE, K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. **Annals of medicine**, v. 39, n. 3, p. 162-176, 2007.
- POOLE, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. **Journal of Applied Microbiology**, v. 92, n. s1, 2002.
- PUTMAN, M.; VEEN, H. W. V.; KONINGS, W. N. Molecular properties of bacterial multidrug transporters. **Microbiology and molecular biology reviews**, v. 64, n. 4, p. 672-693, 2000.
- QUEIROZ, N. S. D. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 13, n. Esp, 2004.
- Química. Nova**, v. 6, p. 882-888, 2004.
- RANAWEERA, I. *et al.* Structural comparison of bacterial multidrug efflux pumps of the major facilitator superfamily. **Trends in cell & molecular biology**, v. 10, p. 131, 2015.
- RAVEN, P. H. *et al.* **Biologia Vegetal**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 2007, 7ª ed.

- REKHARSKY, M. V.; INOUE, Y. Complexation thermodynamics of cyclodextrins. **Chemical reviews**, v. 98, n. 5, p. 1875-1918, 1998.
- SANTOS, A. L. *et al.* *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007.
- SILVEIRA, G. P. *et al.* Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 844, 2006.
- SIMÕES, C. M. O., *et al.* **Farmacognosia: do Produto Natural ao Medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. 502 p.
- STAVRI, M.; PIDDOCK, L. J. V; GIBBONS, S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 59, n. 6, p. 1247-1260, 2006.
- SUN, J.; DENG, Z.; YAN, A. Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 453, n. 2, p. 254-267, 2014.
- TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 5. ed., Artmed, 2013. 918 p.
- TAKANASHI, K.; SHITAN, N.; YAZAKI, K. The multidrug and toxic compound extrusion (MATE) family in plants. **Plant Biotechnology**, v. 31, n. 5, p. 417-430, 2014.
- TANWAR, J. *et al.* Multidrug resistance: an emerging crisis. **Interdisciplinary perspectives on infectious diseases**, v. 2014, 2014.
- TEGOS, G. P. *et al.* Microbial efflux pump inhibition: tactics and strategies. **Current pharmaceutical design**, v. 17, n. 13, p. 1291-1302, 2011.
- THURLOW, L. R.; JOSHI, G. S.; RICHARDSON, A. R. Virulence strategies of the dominant USA300 lineage of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). **Pathogens and Disease**, v. 65, n. 1, p. 5-22, 2012.
- TIWARI, G.; TIWARI, R.; RAI, A. K. Cyclodextrins in delivery systems: Applications. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 2, n. 2, p. 72, 2010.
- TONG, S. Y. C. *et al.* *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n. 3, p. 603-661, 2015.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010.
- TRABULSI, L. R.; ALTHERTHUM, F. **Microbiologia**. *Staphylococcus aureus*. São Paulo: Atheneu, 2005.
- VASILIOU, V.; VASILIOU, K.; NEBERT, D. W. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. **Human genomics**, v. 3, n. 3, p. 281, 2009.
- VIZZOTTO, M.; KROLOW, A. C. R; WEBER, G. E. B. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. **Embrapa Clima Temperado-Documentos (INFOTECA-E)**, 2010.

VON NUSSBAUM, F. *et al.* Antibacterial natural products in medicinal chemistry—exodus or revival?. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 31, p. 5072-5129, 2006.

WILKENS, S. Structure and mechanism of ABC transporters. **F1000prime reports**, v. 7, 2015.

WITTE, W. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 2, p. 255, 2007.

YAN, N. Structural advances for the major facilitator superfamily (MFS) transporters. **Trends in biochemical sciences**, v. 38, n. 3, p. 151-159, 2013.