

PRINCIPAIS MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA EM *Staphylococcus aureus*



<https://doi.org/10.22533/at.ed.104132424109>

Data de aceite: 30/10/2024

Isaac Moura Araújo

Departamento de Química-Biológica,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/4804278307317640>

Sheila Alves Gonçalves

Departamento de Ciências Biológicas,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/0611407857027967>

Lucas Yure Santos da Silva

Departamento de Química-Biológica,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/5151183612960189>

Cicera Alane Coelho Gonçalves

Departamento de Química-Biológica,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/9741824061856344>

Tayná Moraes Clementino

Departamento de Enfermagem,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/3549347267871154>

Maria Alícia Cavalcante Narciso

Departamento de Química-Biológica,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/2007709963059526>

Sara Tavares de Sousa Machado

Departamento de Química-Biológica,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/0133144032529157>

Daniel Sampaio Alves

Departamento de Ciências Biológicas,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/5327965333682707>

Ângella Eduarda da Silva Sousa

Departamento de Química-Biológica,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/9167951815628224>

Caroline Cordeiro Moraes

Departamento de Ciências Biológicas,
Universidade Regional do Cariri-URCA

Raimundo Luiz Silva Pereira

Departamento de Química-Biológica,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/3243461705511408>

Luís Pereira de Moraes

Departamento de Química-Biológica,
Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/3425970032144286>

RESUMO: O aumento da resistência antimicrobiana em *Staphylococcus aureus* representa uma ameaça significativa à saúde pública, com *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) sendo uma das cepas mais notórias. Os mecanismos que impulsionam a resistência em *S. aureus* são diversos, incluindo a aquisição de genes de resistência, superexpressão de bombas de efluxo como NorA e MepA e adaptações como espessamento da parede celular. Esta revisão destaca os principais mecanismos de resistência, com foco em MRSA e *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA), bem como bombas de efluxo que contribuem para a resistência a múltiplos medicamentos. Além disso, exploramos o papel da formação de biofilme na proteção de células bacterianas da ação de antibióticos, particularmente em infecções crônicas e relacionadas a dispositivos. Entender essas vias de resistência é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas, incluindo inibidores de bomba de efluxo e agentes antibiofilme. A crescente complexidade do tratamento de infecções por *S. aureus* ressalta a importância da pesquisa contínua e da implementação de medidas rigorosas de controle de infecção para limitar a disseminação de cepas resistentes.

PALAVRAS-CHAVE: *S. aureus*. Resistência. Bomba de efluxo. Meticilina. Vancomicina.

MAIN MECHANISMS OF BACTERIAL RESISTANCE IN *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT: The rise of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* poses a significant threat to public health, with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) being one of the most notorious strains. The mechanisms driving resistance in *S. aureus* are diverse, including the acquisition of resistance genes, overexpression of efflux pumps like NorA and MepA, and adaptations such as cell wall thickening. This review highlights key resistance mechanisms, focusing on MRSA and vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA), as well as efflux pumps that contribute to multidrug resistance. Additionally, we explore the role of biofilm formation in protecting bacterial cells from antibiotic action, particularly in chronic and device-related infections. Understanding these resistance pathways is essential for the development of alternative therapeutic strategies, including efflux pump inhibitors and anti-biofilm agents. The increasing complexity of treating *S. aureus* infections underlines the importance of continued research and the implementation of stringent infection control measures to limit the spread of resistant strains.

KEYWORDS: *S. aureus*. Resistance. Efflux pump. Meticilin. Vancomycin

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um dos maiores desafios da medicina moderna. O uso excessivo e indiscriminado de antibióticos tem promovido a seleção e a disseminação de cepas resistentes, resultando em infecções de tratamento difícil. Entre as bactérias mais preocupantes está o *Staphylococcus aureus*, que é responsável por uma ampla gama de infecções tanto na comunidade quanto em ambientes hospitalares. A capacidade dessa bactéria de adquirir e transmitir resistência por meio de diversos mecanismos tem contribuído significativamente para sua persistência em diferentes contextos. Compreender esses processos é fundamental para desenvolver novas estratégias terapêuticas e medidas de controle eficazes. (Davies; Davies, 2010; Fair; Tor, 2014; Munita; Arias, 2016; Murray et al., 2022; Ventola, 2015).

RESISTÊNCIA BACTERIANA EM *Staphylococcus aureus*

Introdução ao *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram-positiva, oportunista e comumente presente na flora microbiota da pele e das mucosas dos seres humanos. Apesar de sua presença natural em ambientes saudáveis, *S. aureus* pode se tornar patogênico, causando infecções de diferentes gravidades, como impetigo, celulite, abscessos, e até infecções sistêmicas, como sepse e pneumonia. Sua alta virulência é atribuída à produção de uma ampla gama de fatores de virulência, incluindo toxinas, proteínas de adesão e enzimas que degradam tecidos (Kong; Neoh; Nathan, 2016; Najj Hasan; Abdal Kareem Jasim, 2021; Zha; Usatine, 2024).

Ao longo das últimas décadas, o aumento de infecções causadas por cepas de *S. aureus* resistentes a antibióticos emergiu como uma grave preocupação global de saúde pública. Este fenômeno foi impulsionado principalmente pelo surgimento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), que são resistentes a múltiplas classes de antibióticos, limitando significativamente as opções de tratamento. Como resultado, o MRSA se tornou uma das principais causas de infecções adquiridas tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade (Laabei et al., 2021; Okwu et al., 2019).

A evolução da resistência em *S. aureus* reflete um processo adaptativo contínuo, facilitado por sua capacidade de adquirir novos genes de resistência através da transferência horizontal, bem como por mutações espontâneas que conferem vantagens seletivas. A identificação e controle dessas cepas resistentes requerem esforços contínuos em vigilância microbiológica e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (Cafini et al., 2017; Fernández; Bert; Nicolas-Chanoine, 2016).

Mecanismos de Resistência em *Staphylococcus aureus*

Resistência à Meticilina (MRSA)

A resistência à meticilina em *Staphylococcus aureus* é conferida pela aquisição do gene *mecA*, que codifica a proteína PBP2a (Proteína Ligadora de Penicilina 2a), uma enzima que substitui a função das PBPs (proteínas que participam da síntese da parede celular bacteriana) sensíveis a beta-lactâmicos, como as penicilinas. Como resultado, a meticilina e outros antibióticos beta-lactâmicos não conseguem inibir a formação da parede celular da bactéria, tornando-a resistente a essas classes de antibióticos (Lade; Kim, 2023).

A disseminação global de MRSA ocorreu tanto em ambientes hospitalares (HA-MRSA) quanto na comunidade (CA-MRSA). Enquanto as infecções hospitalares por MRSA são associadas principalmente a procedimentos invasivos, as infecções comunitárias frequentemente resultam em abscessos e outras infecções cutâneas. Essa resistência torna a escolha do tratamento um desafio, muitas vezes exigindo o uso de antibióticos de última linha, como a vancomicina (Iwao *et al.*, 2012).

Além disso, o surgimento de cepas de MRSA com resistência intermediária à vancomicina (VISA) e cepas resistentes à vancomicina (VRSA) tornou o manejo das infecções ainda mais complexo. Estas cepas representam uma adaptação adicional, muitas vezes envolvendo o espessamento da parede celular bacteriana ou a transferência horizontal de genes de resistência de enterococos resistentes à vancomicina (VRE), o que representa uma séria ameaça à saúde pública (Hernández-Aristizábal; Ocampo-Ibáñez, 2021; Mishra et al., 2018; Unni; Siddiqui; Bidaisee, 2021).

Resistência à Vancomicina

A vancomicina é um dos últimos recursos terapêuticos disponíveis para o tratamento de infecções por MRSA. No entanto, o uso prolongado deste antibiótico favoreceu o surgimento de cepas com resistência parcial ou completa à vancomicina. As cepas VISA e VRSA apresentam mecanismos de resistência variados. No caso de VISA, a bactéria desenvolve uma parede celular mais espessa, o que dificulta a penetração do antibiótico e, conseqüentemente, sua eficácia. Esse mecanismo é geralmente devido a mutações que aumentam a produção de precursores da parede celular, sequestrando o antibiótico antes que ele alcance seu alvo (McGuinness; Malachowa; DeLeo, 2017; Unni; Siddiqui; Bidaisee, 2021).

Por outro lado, a resistência completa, como no caso das cepas VRSA, ocorre frequentemente pela transferência de genes de resistência a glicopeptídeos, como o gene *vanA*, que codifica enzimas capazes de alterar a estrutura do peptidoglicano, o alvo da vancomicina. Este gene é frequentemente transferido por plasmídeos a partir de enterococos resistentes, demonstrando a importância da transferência horizontal de genes na disseminação de resistência (Girijan; Pillai, 2021).

O surgimento de cepas resistentes à vancomicina coloca em risco a eficácia dos antibióticos glicopeptídeos e destaca a necessidade de estratégias terapêuticas alternativas, como o uso de novos antibióticos (daptomicina e linezolida), bem como abordagens combinadas para tratar infecções graves (Liu *et al.*, 2021; Stahlmann, 2014).

Bombas de Efluxo e Resistência Múltipla

Além da resistência mediada por alterações nas PBPs e pela espessura da parede celular, *S. aureus* também utiliza mecanismos de efluxo para expelir antibióticos de dentro da célula bacteriana. Bombas de efluxo, como a NorA, NorB e NorC, têm sido associadas à resistência a várias classes de antibióticos, incluindo fluoroquinolonas e macrolídeos. Essas bombas são proteínas transportadoras localizadas na membrana celular que utilizam energia para expulsar os compostos tóxicos, incluindo os antibióticos, diminuindo a concentração intracelular e, conseqüentemente, sua eficácia (Suma et al., 2023).

Essas bombas de efluxo não apenas desempenham um papel na resistência a antibióticos individuais, mas também são implicadas em resistência múltipla, pois podem transportar diferentes classes de antibióticos. Além disso, a super expressão dessas bombas está associada à persistência de infecções crônicas, como em pacientes com osteomielite ou infecções de dispositivos médicos, onde a formação de biofilmes e o uso prolongado de antibióticos selecionam cepas mais resistentes (Hajiagha; Kafil, 2023).

Principais Famílias de Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo de *S. aureus* podem ser classificadas em diferentes famílias, com base na sua estrutura e mecanismos de ação. As mais importantes são (Davin-Regli; Pages; Ferrand, 2021; Scoffone et al., 2021; Sharma et al., 2023):

- **MFS (Major Facilitator Superfamily):** Esta é uma das maiores famílias de bombas de efluxo, caracterizada pelo transporte passivo ou facilitado. Membros desta família dependem do gradiente de prótons para expulsar substâncias tóxicas da célula. A NorA, uma das bombas mais estudadas, pertence a esta família.
- **RND (Resistance-Nodulation-Division):** Estas bombas são predominantemente encontradas em bactérias Gram-negativas, mas também desempenham um papel em alguns patógenos Gram-positivos. As bombas da família RND utilizam a energia do gradiente de prótons para expulsar antibióticos e outros compostos.
- **SMR (Small Multidrug Resistance):** As bombas desta família são de pequeno tamanho e funcionam via mecanismo de troca de prótons. São menos frequentes em *S. aureus* em comparação com outras famílias, mas desempenham um papel na resistência a vários antibióticos.
- **ABC (ATP-Binding Cassette):** Esta família utiliza a energia proveniente da hidrólise de ATP para bombear moléculas através da membrana. As bombas ABC estão envolvidas na resistência a vários antibióticos, bem como à toxicidade de compostos ambientais.
- **MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion):** As bombas dessa família expulsam compostos tóxicos utilizando gradientes de íons, como sódio ou prótons, como fonte de energia. A MepA é uma bomba de efluxo importante desta família.

Bomba de Efluxo NorA

A NorA é uma das bombas de efluxo mais bem caracterizadas em *Staphylococcus aureus* e pertence à família MFS. Ela desempenha um papel crucial na resistência às fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina e a norfloxacina. A NorA utiliza o gradiente de prótons para expulsar esses antibióticos da célula, reduzindo sua concentração intracelular e, conseqüentemente, sua eficácia (Chandal et al., 2023; Mahey et al., 2021).

Estudos demonstraram que a superexpressão de NorA está diretamente relacionada à resistência aumentada em cepas de *S. aureus*. Além das fluoroquinolonas, a NorA também pode exportar outros compostos antimicrobianos, o que contribui para o fenômeno de resistência cruzada. Inibidores de bombas de efluxo, como os derivados de isoflavonas e a reserpina, têm sido explorados como alternativas terapêuticas para reverter a resistência associada à NorA. Entretanto, o uso desses inibidores na clínica ainda enfrenta desafios significativos, incluindo questões de toxicidade e eficácia limitada em sistemas biológicos complexos (Chandal et al., 2023).

Bomba de Efluxo MepA

MepA pertence à família MATE, que se diferencia da MFS pelo uso de gradientes de sódio ou prótons para expulsar uma ampla gama de substâncias tóxicas, incluindo antibióticos. MepA está envolvida na resistência a antimicrobianos como cloridrato de clindamicina, doxiciclina e outros agentes antimicrobianos. A descoberta de MepA ampliou a compreensão dos mecanismos de resistência multidrogas em *S. aureus*, especialmente em cepas resistentes à metilina (MRSA) (Thurnheer et al., 2023).

A bomba MepA é de particular interesse porque, além de contribuir para a resistência a antibióticos, está associada à resistência a compostos tóxicos ambientais. Ela demonstra um amplo espectro de substratos, o que lhe confere uma vantagem adaptativa em diferentes ambientes, incluindo hospitais. A regulação de MepA, assim como sua superexpressão, é um fator crítico para a resistência de *S. aureus* (Huang et al., 2023; Souza et al., 2024).

A MepA, no entanto, parece ser menos eficiente do que a NorA na expulsão de fluoroquinolonas, mas desempenha um papel importante na resistência a outros antimicrobianos, incluindo substâncias comumente usadas no tratamento de infecções de pele e tecidos moles. Mutações que aumentam a expressão da MepA também foram associadas à resistência aumentada, o que sugere que a regulação dessa bomba é um fator crítico para a sobrevivência de *S. aureus* sob tratamento antibiótico (Huang et al., 2023; Rezende-Júnior et al., 2020).

Outros Mecanismos Relacionados às Bombas de Efluxo

Além de NorA e MepA, outras bombas de efluxo, como a TetK (envolvida na resistência a tetraciclina), também desempenham papéis específicos na resistência antimicrobiana. Em muitos casos, as bombas de efluxo trabalham em conjunto com outros mecanismos de resistência, como a modificação de alvos antimicrobianos e a produção de enzimas que inativam antibióticos. Isso confere a *S. aureus* uma capacidade notável de sobreviver em ambientes com antibióticos, promovendo a seleção de cepas multirresistentes (Macêdo et al., 2022; Rezende-Júnior et al., 2020).

Esse mecanismo de resistência é particularmente relevante no contexto das infecções hospitalares, onde o uso prolongado e repetido de diferentes classes de antibióticos pode selecionar cepas de *S. aureus* que exibem resistência a múltiplos medicamentos. O desenvolvimento de inibidores de bombas de efluxo é uma área ativa de pesquisa para restaurar a eficácia de antibióticos que foram comprometidos por esses mecanismos de resistência (Lamut et al., 2019).

Transferência Horizontal de Genes de Resistência

A resistência antimicrobiana em *Staphylococcus aureus* é exacerbada pela capacidade da bactéria de adquirir genes de resistência de outras bactérias através da transferência horizontal de genes. Os principais mecanismos envolvidos incluem a conjugação, transdução e transformação. A conjugação envolve a transferência direta de material genético entre células bacterianas através de estruturas chamadas de pili sexuais. Plasmídeos que carregam genes de resistência, como aqueles que codificam para beta-lactamases ou bombas de efluxo, podem ser trocados entre *S. aureus* e outras espécies de bactérias (Bello-López et al., 2019; Beltran et al., 2023; Cafini et al., 2017).

A transdução ocorre quando bacteriófagos, que são vírus que infectam bactérias, transportam genes de resistência entre diferentes cepas bacterianas. Este mecanismo permite que genes de resistência adquiridos por mutações em uma cepa de *S. aureus* sejam transferidos para outras cepas. Finalmente, a transformação permite que bactérias capturem DNA livre do ambiente e incorporem-no ao seu próprio genoma, proporcionando outra via para a aquisição de resistência (Bowring et al., 2022; Penttinen; Given; Jalasvuori, 2021).

Esses mecanismos, quando combinados, criam uma “rede” de compartilhamento de genes de resistência, facilitando a rápida disseminação de resistência entre populações bacterianas. Em ambientes hospitalares, onde o uso de antibióticos é mais intenso, a troca de genes de resistência é exacerbada, o que resulta na emergência de cepas multirresistentes que representam grandes desafios terapêuticos (Dimartino *et al.*, 2024; Tracy *et al.*, 2024).

Biofilmes e Resistência

Os biofilmes são agregados estruturados de bactérias que se aderem a superfícies e estão envolvidos em uma matriz de exopolissacarídeos que protege as células bacterianas contra a ação de antibióticos e do sistema imunológico. *Staphylococcus aureus* é uma das bactérias mais adeptas à formação de biofilmes, o que é um fator-chave em infecções associadas a dispositivos médicos, como cateteres e próteses ortopédicas (Peng et al., 2022).

Dentro de um biofilme, as bactérias entram em um estado de crescimento lento ou estacionário, o que reduz a eficácia dos antibióticos que dependem da divisão celular ativa para serem letais. Além disso, a matriz extracelular impede a penetração dos antibióticos, criando uma barreira física que dificulta o tratamento das infecções. A formação de biofilmes está diretamente relacionada à resistência crônica, e o tratamento dessas infecções frequentemente requer a remoção cirúrgica do dispositivo infectado, juntamente com o uso de antibióticos de amplo espectro (Dengler Haunreiter *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2022).

Pesquisas recentes têm focado em encontrar formas de combater a resistência em biofilmes, seja através do desenvolvimento de compostos que interrompam a formação de biofilmes, ou combinando antibióticos com adjuvantes que aumentem a penetração dos fármacos nas camadas bacterianas. Estas estratégias são cruciais para combater as infecções persistentes causadas por *S. aureus* em ambientes clínicos (Kumar *et al.*, 2023).

Implicações Clínicas e Terapêuticas

O manejo de infecções causadas por cepas resistentes de *S. aureus* é extremamente desafiador, especialmente em ambientes hospitalares, onde pacientes imunocomprometidos e o uso de dispositivos médicos criam condições propícias para infecções persistentes. As opções terapêuticas para o tratamento de infecções por MRSA são limitadas, com a vancomicina sendo o antibiótico mais utilizado. Contudo, o surgimento de VISA e VRSA ameaça essa abordagem (Liu *et al.*, 2021; McGuinness; Malachowa; DeLeo, 2017).

Além disso, o uso de antibióticos alternativos, como a daptomicina e a linezolida, embora eficaz, está associado ao risco de surgimento de novas formas de resistência. Estudos clínicos têm investigado o uso de terapias combinadas, incluindo o uso de inibidores de bombas de efluxo e agentes anti-biofilme, como formas de aumentar a eficácia dos tratamentos tradicionais. No entanto, a prevenção da disseminação de cepas resistentes depende, em última instância, de práticas rigorosas de controle de infecções e do uso prudente de antibióticos (Ahmed *et al.*, 2021; Jang *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2021; Shariati *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS

AHMED, Fatma Y *et al.* Effect of titanium dioxide nanoparticles on the expression of efflux pump and quorum-sensing genes in MDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates. **Antibiotics**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 625, 2021.

BELLO-LÓPEZ, Elena *et al.* Resistome and a novel bla NDM-1-harboring plasmid of an *Acinetobacter haemolyticus* strain from a children's hospital in Puebla, Mexico. **Microbial Drug Resistance**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 1023–1031, 2019.

BELTRAN, Leticia C *et al.* Archaeal DNA-import apparatus is homologous to bacterial conjugation machinery. **Nature communications**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 666, 2023.

- BOWRING, Janine Zara *et al.* Screening for highly transduced genes in *Staphylococcus aureus* revealed both lateral and specialized transduction. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. e02423-21, 2022.
- CAFINI, Fabio *et al.* Methodology for the study of horizontal gene transfer in *Staphylococcus aureus*. **Journal of visualized experiments: JoVE**, [s. l.], n. 121, 2017.
- CHANDAL, Nishtha *et al.* Efflux pump inhibitory potential of indole derivatives as an arsenal against norA over-expressing *Staphylococcus aureus*. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. e04876-22, 2023.
- DAVIES, Julian; DAVIES, Dorothy. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and molecular biology reviews**, [s. l.], v. 74, n. 3, p. 417–433, 2010.
- DAVIN-REGLI, Anne; PAGES, Jean-Marie; FERRAND, Aurélie. Clinical status of efflux resistance mechanisms in gram-negative bacteria. **Antibiotics**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 1117, 2021.
- DENGLER HAUNREITER, Vanina *et al.* In-host evolution of *Staphylococcus epidermidis* in a pacemaker-associated endocarditis resulting in increased antibiotic tolerance. **Nature communications**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1149, 2019.
- DIMARTINO, Valentina *et al.* Screening of *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* Strains with Multi-Drug Resistance and Virulence Profiles Isolated from an Italian Hospital between 2020 and 2023. **Antibiotics**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 561, 2024.
- FAIR, Richard J; TOR, Yitzhak. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. **Perspectives in medicinal chemistry**, [s. l.], v. 6, p. PMC-S14459, 2014.
- FERNÁNDEZ, Javier; BERT, Frédéric; NICOLAS-CHANOINE, Marie-Hélène. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. **Journal of hepatology**, [s. l.], v. 65, n. 5, p. 1043–1054, 2016.
- GIRIJAN, Sneha Kalasseril; PILLAI, Devika. Identification and characterization of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital wastewaters: evidence of horizontal spread of antimicrobial resistance. **Journal of Water and Health**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 785–795, 2021.
- HAJIAGHA, Mahdyeh Neghabi; KAFIL, Hossein Samadi. Efflux pumps and microbial biofilm formation. **Infection, Genetics and Evolution**, [s. l.], v. 112, p. 105459, 2023.
- HERNÁNDEZ-ARISTIZÁBAL, Isabella; OCAMPO-IBÁÑEZ, Iván Darío. Antimicrobial Peptides with Antibacterial Activity against Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains: Classification, Structures, and Mechanisms of Action. **International journal of molecular sciences**, Switzerland, v. 22, n. 15, 2021.
- HUANG, Honghao *et al.* Tigecycline resistance-associated mutations in the MepA efflux pump in *Staphylococcus aureus*. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. e00634-23, 2023.
- IWAO, Yasuhisa *et al.* The emerging ST8 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone in the community in Japan: associated infections, genetic diversity, and comparative genomics. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 228–240, 2012.
- JANG, Jichan *et al.* Efflux attenuates the antibacterial activity of Q203 in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 61, n. 7, p. 10–1128, 2017.

KONG, Cin; NEOH, Hui-min; NATHAN, Sheila. Targeting Staphylococcus aureus toxins: a potential form of anti-virulence therapy. **Toxins**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 72, 2016.

KUMAR, Vikram *et al.* Antibiotic adjuvants: Synergistic tool to combat multi-drug resistant pathogens. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 1293633, 2023.

LAABEL, Maisem *et al.* Significant variability exists in the cytotoxicity of global methicillin-resistant Staphylococcus aureus lineages. **Microbiology**, [s. l.], v. 167, n. 12, p. 1119, 2021.

LADE, Harshad; KIM, Jae-Seok. Molecular determinants of β -lactam resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): an updated review. **Antibiotics**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 1362, 2023.

LAMUT, Andraž *et al.* Efflux pump inhibitors of clinically relevant multidrug resistant bacteria. **Medicinal Research Reviews**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 2460–2504, 2019.

LIU, Wan-Ting *et al.* Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in Staphylococcus aureus: A comprehensive review. **Microbial pathogenesis**, [s. l.], v. 156, p. 104915, 2021.

MACÊDO, Nair Silva *et al.* Evaluation of ellagic acid and gallic acid as efflux pump inhibitors in strains of Staphylococcus aureus. **Biology Open**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. bio059434, 2022.

MAHEY, Nisha *et al.* Repurposing approved drugs as fluoroquinolone potentiators to overcome efflux pump resistance in Staphylococcus aureus. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e00951-21, 2021.

MCGUINNESS, Will A; MALACHOWA, Natalia; DELEO, Frank R. Focus: infectious diseases: vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. **The Yale journal of biology and medicine**, [s. l.], v. 90, n. 2, p. 269, 2017.

MISHRA, Nigam M *et al.* Iterative Chemical Engineering of Vancomycin Leads to Novel Vancomycin Analogs With a High in Vitro Therapeutic Index. **Frontiers in microbiology**, Switzerland, v. 9, p. 1175, 2018.

MUNITA, Jose M; ARIAS, Cesar A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Virulence mechanisms of bacterial pathogens**, [s. l.], p. 481–511, 2016.

MURRAY, Christopher J L *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The lancet**, [s. l.], v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022.

NAJI HASAN, R; ABDAL KAREEM JASIM, S. Detection of Panton-Valentine leukocidin and MecA Genes in Staphylococcus aureus isolated from Iraqi Patients. **Archives of Razi Institute**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 1054–1059, 2021.

OKWU, Maureen U *et al.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and anti-MRSA activities of extracts of some medicinal plants: A brief review. **AIMS microbiology**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 117, 2019.

PENG, Qi *et al.* A review of biofilm formation of Staphylococcus aureus and its regulation mechanism. **Antibiotics**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 12, 2022.

PENTTINEN, Reetta; GIVEN, Cindy; JALASVUORI, Matti. Indirect selection against antibiotic resistance via specialized plasmid-dependent bacteriophages. **Microorganisms**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 280, 2021.

REZENDE-JÚNIOR, Luís Mário *et al.* Chalcones isolated from *Arrabidaea brachypoda* flowers as inhibitors of NorA and MepA multidrug efflux pumps of *Staphylococcus aureus*. **Antibiotics**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 351, 2020.

SCOFFONE, Viola Camilla *et al.* Role of RND efflux pumps in drug resistance of cystic fibrosis pathogens. **Antibiotics**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 863, 2021.

SHARIATI, Aref *et al.* The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: A systematic review and meta-analysis. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, [s. l.], v. 9, p. 1–20, 2020.

SHARMA, Saroj *et al.* Different efflux pump systems in *Acinetobacter baumannii* and their role in multidrug resistance. **Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health: Volume 17**, [s. l.], p. 155–168, 2023.

SOUZA, Mikael Amaro de *et al.* Synthesis, structural, characterization, antibacterial and antibiotic modifying activity, ADMET study, molecular docking and dynamics of chalcone (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(4-nitrophenyl) prop-2-en-1-one in strains of *Staphylococcus aureus* carrying NorA and. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 1670–1691, 2024.

STAHLMANN, R. Antibiotika zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Pneumologie**, [s. l.], v. 68, n. 10, p. 676–684, 2014.

SUMA, Tanjina Akter *et al.* Association of antibacterial susceptibility profile with the prevalence of genes encoding efflux proteins in the Bangladeshi clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. **Antibiotics**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 305, 2023.

THURNHEER, Thomas *et al.* Antibiotic Resistance among *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, and *Leptotrichia* Species of the Oral Cavity. **Oral health & preventive dentistry**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 93–102, 2023.

TRACY, Kevin *et al.* Reversion to sensitivity explains limited transmission of resistance in a hospital pathogen. **bioRxiv**, [s. l.], p. 2006–2024, 2024.

UNNI, Susmita; SIDDIQUI, Tahseen J; BIDAISEE, Satesh. Reduced Susceptibility and Resistance to Vancomycin of *Staphylococcus aureus*: A Review of Global Incidence Patterns and Related Genetic Mechanisms. **Cureus**, United States, v. 13, n. 10, p. e18925, 2021.

VENTOLA, C Lee. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and therapeutics**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 277, 2015.

ZHA, Mengyi; USATINE, Richard. Common Skin Conditions in Children and Adolescents: Bacterial Infections. **FP essentials**, [s. l.], v. 541, p. 14–19, 2024.

ZHANG, Li *et al.* Combination and nanotechnology based pharmaceutical strategies for combating respiratory bacterial biofilm infections. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 616, p. 121507, 2022.