

## CAPÍTULO 8

# RESISTÊNCIA A AMINOGLICOSÍDEOS EM *Staphylococcus aureus*



<https://doi.org/10.22533/at.ed.767142518038>

Data de aceite: 01/04/2025

**Leo Gustavo Coutinho Beltrão Filho**

Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa - Paraíba

**Angela Camila Orbem Menegatti**

Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa - Paraíba

**RESUMO:** Os aminoglicosídeos são uma classe de moléculas antimicrobianas amplamente utilizadas no tratamento de infecções sistêmicas, especialmente aquelas causadas por bactérias multirresistentes, a exemplo de linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Desde sua descoberta na década de 1940, esses antibióticos desempenharam um papel crucial no tratamento de diversas doenças causadas por infecções bacterianas. Seu mecanismo de ação bactericida baseia-se na inibição da síntese proteica bacteriana por meio da ligação ao rRNA 16S da subunidade ribossômica 30S, resultando no comprometimento da fidelidade tradicional. Entretanto, seu uso deve ser ponderado devido aos efeitos colaterais, como nefro e ototoxicidade. A taxa de surgimento de resistência bacteriana aos aminoglicosídeos

vem crescendo nos últimos anos. São diversos os mecanismos moleculares capazes de conferir resistência, como a modificação da molécula do fármaco por enzimas modificadoras, alterações estruturais no ribossomo, bombas de efluxo e redução da permeabilidade da membrana celular. Em particular, as linhagens de MRSA frequentemente apresentam genes, cromossônicos ou plasmidiais, de resistência, dificultando o tratamento dessas infecções. Assim, é necessário a concentração de esforços no desenvolvimento de novos aminoglicosídeos, não susceptíveis aos mecanismos clássicos de resistência, bem como o monitoramento da distribuição dos genes de resistência na microbiota global.

### AMINOGLYCOSIDE RESISTANCE IN *Staphylococcus aureus*

**ABSTRACT:** Aminoglycosides are a group of antibiotics often used to treat serious infections, especially those caused by multidrug resistant bacteria like MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). These antibiotics have been important in medicine since their discovery in the 1940s. They work by stopping bacteria

from synthesizing proteins properly, killing them. This happens because aminoglycosides attach to the bacterial ribosome (the 30S subunit), disrupting protein production. However, they need to be used carefully because of their nephrotoxicity and ototoxicity. In recent years, bacteria have become more resistant to aminoglycosides. The mechanism of action involved in the aminoglycoside resistance can happen in different ways, such as bacteria changing the drug with special enzymes, altering their ribosomes, using efflux-pumps, or making their membranes harder for the drug to get through. MRSA bacteria often carry resistance genes in their chromosomes or plasmids, making treatment harder. Because of this, it's important to increase the effort to develop new aminoglycosides that can bypass these resistance strategies, in addition to researching the way how the aminoglycoside resistance genes spread worldwide.

## INTRODUÇÃO

No último século, o surgimento de linhagens bacterianas resistentes ao tratamento com antibióticos clínicos vêm se tornou um dos problemas mais alarmantes para a saúde global, e dentre as espécies microbianas clinicamente relevantes, destacam-se as linhagens de *Staphylococcus aureus* multirresistentes (Moja *et al.*, 2017; Tacconelli *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2020; Quarcoo *et al.*, 2022). Nesse contexto, moléculas antimicrobianas da classe dos aminoglicosídeos são muito utilizadas, principalmente no tratamento intensivo em casos de infecções sistêmicas causadas por bactérias bacilares aeróbias (Kopotsa; Osei Sekyere; Mbelle, 2019; Clark; Burgess, 2020). Desde sua descoberta em 1944, os aminoglicosídeos se tornaram um marco no tratamento de infecções causadas por espécies bacterianas Gram-negativas, porém infecções acarretadas por microrganismos Gram-positivos também podem ser combatidas com essa classe de antibiótico (Mingeot-Leclercq; Glupczynski; Tulkens, 1999; Krause *et al.*, 2016), incluindo infecções causadas por *S. aureus*, principalmente cepas multirresistentes, associadas a altas taxas de morbimortalidade (WHO; 2024). Infecções não superficiais, como endocardite, osteomielite e sepse, frequentemente requerem o uso de aminoglicosídeos administrados de maneira sistêmica (Ramirez; Tolmasky, 2010; Yao; Moellering, 2011). Entretanto, o uso dessa classe de antimicrobianos deve ser ponderado devido aos efeitos adversos, o que pode agravar alguns quadros. Ainda assim, os aminoglicosídeos são indispensáveis no cenário de saúde global na atualidade.

## AMINOGLICOSÍDEOS

Identificados pela primeira vez na primeira metade da década de 40 em estudos de prospecção de espécies de Actinomycetota no solo (Jones *et al.*, 1944), o potencial clínico dos aminoglicosídeos foi rapidamente consolidado nas décadas seguintes. No mesmo ano a estreptomicina foi isolada de *Streptomyces griseus* (Wachino; Doi; Arakawa, 2020). Em 1949, a neomicina foi identificada de *S. fradiae* (Waksman; Lechevalier; 1949), já na década de 50 a canamicina foi isolada a partir de *S. kanamicetus* (Umezawa *et al.*, 1957), a capreomicina a partir de *S. capreolus* (Aizawa *et al.*, 1979), seguida da gentamicina (Weinstein *et al.*, 1963) e tobramicina em 1967 (Becker; Cooper, 2013). Posteriormente, foram desenvolvidos antibióticos semissintéticos através de modificações da estrutura básica dos aminoglicosídeos, como amicacina, netilmicina, arbucacina e plazomicina (Serio *et al.*, 2018).

O uso dos aminoglicosídeos revolucionou o tratamento clínico de doenças causadas por infecções microbianas. No ano de sua descoberta, a estreptomicina, antibiótico pioneiro da classe, foi utilizado com sucesso no tratamento contra tuberculose, sendo o primeiro antibiótico na história eficaz contra esta doença (Wachino; Doi; Arakawa, 2020). Nos dias de hoje, os aminoglicosídeos continuam ímpares em tratamento de bactérias MDR, porém o seu uso deve ser realizado com precaução, pois, apesar de sua eficácia, trazem também efeitos colaterais muitas vezes significativos, fazendo seu uso relativamente restrito ao tratamento intensivo e especializado (Serio *et al.*, 2018; Rosenberg; Fang; Allison, 2020). Amicacina e gentamicina são utilizados em conjunto de forma intravenosa no tratamento de doenças acarretadas por infecção de bactérias MDR, enquanto a gentamicina em conjunto com ampicilina, para sepse neonatal; tobramicina pode ser administrada por inalação em tratamento contra pneumonia e fibrose cística crônica; tobramicina também é administrada de forma parenteral para osteomielites e infecções dos tratos urinário e respiratório inferior (Doi; Wachino; Arakawa, 2016; Serio *et al.*, 2018).

## MECANISMO DE AÇÃO

A base da estrutura dos aminoglicosídeos são açúcares aminados e um anel aminociclitol dibásico, chamado de estreptamina, ligados por ligações glicosídicas. A maioria das moléculas, com exceção da estreptomicina, possuem uma substituição de uma hidroxila, resultando em 2-deoxiestreptamina. As variações das estruturas base podem ser relacionadas à quantidade de açúcares aminados, de quantos carbonos são constituídos, e nas substituições do anel de estreptamina (Doi; Wachino; Arakawa, 2016; Wachino; Doi; Arakawa, 2020). A estrutura base é rodeada de múltiplos grupamentos aminas e hidroxilas, e sua presença e localização são importantes pois ditam a susceptibilidade das moléculas às enzimas modificadoras bacterianas, estando diretamente relacionadas com a eficácia frente aos diversos mecanismos de resistência das bactérias aos aminoglicosídeos (Krause

*et al.*, 2016; Serio *et al.*, 2018; Wachino; Doi; Arakawa, 2020). Ademais, os antimicrobianos podem ser modificados sinteticamente adicionando aos grupamentos amino, próximos ao anel 2-deoxiestreptamina, um radical acila ou alquila, potencialmente protegendo a molécula de modificação microbiana (Mingeot-Leclercq; Glupczynski; Tulkens, 1999).

Os aminoglicosídeos possuem grande afinidade ao sítio 16S rRNA da subunidade menor (30s) ribossomal (Kotra; Haddad; Mobashery, 2000; Krause *et al.*, 2016). A ligação do anel estreptamina/deoxiestreptamina à hélice 44 da subunidade 30S causa uma alteração conformacional e reduz sua interação com o RNA transportador (Wachino; Doi; Arakawa, 2020). Apesar da ligação não impedir a formação do complexo traducional (Mingeot-Leclercq; Glupczynski; Tulkens, 1999), ela afeta de forma irreversível a tradução. Dessa forma, a ação dos aminoglicosídeos causa uma perda de fidelidade traducional, atrapalhando a ligação do tRNA com o complexo ribossômico e causando a inserção de aminoácidos não codificados no RNA mensageiro (Davies, 1997; Ramirez; Tolmasky, 2010; Krause *et al.*, 2016; Doi; Wachino; Arakawa, 2016; Wachino; Doi; Arakawa, 2020). Concomitantemente, a ação do antibiótico também pode causar uma parada da síntese, resultando em uma proteína incompleta, truncada, ou até impedindo que a polimerização sequer inicie (Ramirez; Tolmasky, 2010; Wachino; Doi; Arakawa, 2020). Assim, proteínas integrais de membrana aberrantes devido a inserção de aminoácidos incorretos em sua cadeia primária, quando completamente sintetizadas e devidamente inseridas, podem danificar a integridade e permeabilidade da membrana celular, desencadeando uma maior absorção do antibiótico em um ciclo de *feedback* positivo, potencializando seu efeito bactericida (Mingeot-Leclercq; Glupczynski; Tulkens, 1999; Krause *et al.*, 2016).

A susceptibilidade das bactérias aos aminoglicosídeos está fortemente relacionada com a permeabilidade das membranas e parede celular. Em condições fisiológicas, os aminoglicosídeos em solução adquirem múltiplas cargas positivas, sua característica polar impossibilita a entrada efetiva através de difusão simples. O antibiótico cruza a parede celular bacteriana através de ligação eletrostática a elementos negativamente carregados, como ácidos teicoicos e lipopolissacáideos das Gram-positivas e negativas, respectivamente (Krause *et al.*, 2016). Para penetrar a membrana celular, o antimicrobiano utiliza estruturas da cadeia transportadora de elétrons da membrana de bactérias aeróbias. Tais regiões da membrana possuem cargas negativas devido à utilização de oxigênio, permitindo com que o antimicrobiano policationico forme ligações eletroestáticas que, consequentemente, levam ao deslocamento de cátions de magnésio. O magnésio é um componente essencial na formação de ligações cruzadas da porção lipídica da membrana e sua retirada afeta a estabilidade da membrana, retroalimentando a entrada do antibiótico (Ramirez; Tolmasky, 2010; Krause *et al.*, 2016).

O uso dos aminoglicosídeos no tratamento de infecções bacterianas, apesar de eficaz, deve ser ponderado devido ao elevado risco de efeitos adversos, afetando o funcionamento renal e do ouvido interno. A ototoxicidade causada pelos antibióticos é

muitas vezes irreversível (Huth; Ricci; Cheng, 2011; Leis; Rutka; Gold, 2015), o mecanismo que leva ao dano coclear e/ou vestibular dos aminoglicosídeos ainda não é bem elucidado. Portanto, uma das hipóteses é a inibição da atividade dos ribossomos mitocondriais com a ligação do antibiótico no sítio A da subunidade 28S (Greber *et al.*, 2015; Diepstraten *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2022). Kim e colaboradores (2022) também afirmam que os medicamentos diuréticos, muitas vezes administrados em conjunto com os aminoglicosídeos, podem causar ou potencializar o dano vestibuloclear e a perda auditiva. A nefrotoxicidade, por outro lado, pode ser revertida ao decorrer do tratamento e tem o mecanismo molecular melhor conhecido, onde o antibiótico é absorvido pelas células do túbulo proximal por endocitose seletiva e acarreta em mudanças fisiológicas, como o acúmulo de fosfolipídeos nos lisossomos e causando perda de função dos nefróцитos (Mcwilliam *et al.*, 2017; Le *et al.*, 2023).

## **STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria Gram-positiva colonizadora de pele e mucosa de mamíferos, que habita a microbiota humana de forma comensal. Desta forma, *S. aureus* pode causar infecções de caráter oportunista e desencadear uma série de patologias superficiais e sistêmicas. A principal preocupação para esta espécie são as infecções causadas por *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA), identificadas pela primeira vez no início da década de 1960; em 2010 foram identificadas cepas resistentes a cefalosporina, antibiótico até então eficaz no tratamento de MRSAs (Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022). Linhagens MRSAs estão contempladas na lista-guia para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos da OMS, apresentando altas taxas de morbimortalidade.

Devido à grande plasticidade geno-fenotípica, aliada ao constante uso inadequado de antibióticos, linhagens MRSA são frequentemente MDR, apresentando diversas adaptações moleculares que conferem maior virulência e resistência a diversas classes de antibióticos simultaneamente (Oliveira *et al.*, 2020). Linhagens MRSAs frequentemente contam com a presença de elementos genéticos móveis (MGE), como o cassette cromossômico estafilocócico *mec* (SCC*mec*), carreador dos genes *mec* de resistência às penicilinas, muitas vezes podem conter genes de resistência a outros antibióticos, como os aminoglicosídeos. Além disso, linhagens MRSAs frequentemente apresentam plasmídeos contendo genes de resistência a múltiplas drogas além das penicilinas, como o pSAWWU4229\_1, que conferem resistência a aminoglicosídeos por conter genes codificantes para enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (Becker *et al.*, 2018; Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023). Por tanto, linhagens MRSAs são notoriamente difíceis de tratar de maneira eficaz, apresentam um prognóstico negativo (Hryniwicz, 1999; Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022). Além disso, a presença de genes de resistência a aminoglicosídeos aumentou significativamente nos últimos anos, principalmente em relação a genes plasmidiais

(Pennone *et al.*, 2022). Apesar disso, os aminoglicosídeos continuam sendo uma estratégia terapêutica para MRSAs (Serio *et al.*, 2018), especialmente devido ao seu potente efeito bactericida irreversível e ao uso controlado, por vezes restrito a tratamento intensivo, além das possibilidade do desenvolvimento de novos aminoglicosídeos mais recentes, semissintéticos, com alterações químicas que as permitem driblar as adaptações de resistência das cepas MDR de *S. aureus* (Shelburne *et al.*, 2004; Kelmani Chandrakanth; Raju, 2008; Brossier, 2010; Ramirez; Tolmasky, 2010; Yao; Moellering, 2011; Rosenberg; Fang; Allison, 2020; Wachino; Doi; Arakawa, 2020).

## GENES DE RESISTÊNCIA

Os mecanismos de resistência a aminoglicosídeos são variados, podendo ser intrínsecas ou extrínsecas (Davies; Wright, 1997). Algumas adaptações se valem de alterar o alvo molecular dos aminoglicosídeos, o ribossomo: mutações que geram alteração da sequência de bases nitrogenadas no sítio 16S rRNA da subunidade ribossômica 30S; e enzimas rRNA metiltransferases que adicionam radicais metil às bases do sítio de ligação 16S rRNA, reduzindo a afinidade com o antibiótico. Ambas adaptações são extremamente relevantes no contexto clínico, pois garantem resistência eficaz e de amplo espectro (Wachino; Doi; Arakawa, 2020). Metilações da subunidade 30S ribosomal confere resistência de amplo espectro, tornando o microrganismos resistente a praticamente todos os antibióticos da classe (Pennone *et al.*, 2018). A ação de 16S rRNA metiltransferases é a forma mais comum de resistência inata em microrganismos produtores de aminoglicosídeos, como os do gênero *Streptomyces* (Doi; Arakawa, 2007). Bombas de efluxo, ao reduzir a concentração citosólica do antibiótico, também são eficazes para garantir resistência, no entanto, não são muito frequentes em *S. aureus* (Doi; Wachino; Arakawa, 2016).

Outra forma de garantir resistência é a alteração molecular da membrana plasmática, reduzindo sua permeabilidade ao antimicrobiano (Ramirez; Tolmasky, 2010). Por dependerem de mecanismos oxigênio-dependente da cadeia transportadora de elétrons, bactérias anaeróbicas facultativas podem se tornar resistentes aos aminoglicosídeos ao desligarem a maquinaria envolvida de respiração celular, como observado em *Staphylococcus aurus anaerobius*. O biofilme produzido por colônias de *S. aureus* geram regiões de hipoxia, podendo acarretar no surgimento de subcolônias com alterações metabólicas, trocando para metabolismo anaeróbico e se tornando impermeáveis ao antimicrobiano (Melter; Radojević, 2010; Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022). Desta forma, genes de produção de biofilme podem ser interpretados como possíveis genes indutores, ainda que secundários, de resistência a aminoglicosídeos. Entretanto, os genes destaque nesse contexto são os codificantes para as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AMEs), sendo a forma mais difundida de resistência aos antibióticos da classe (Wachino; Doi; Arakawa, 2020), principalmente em *S. aureus* (Kelmani Chandrakanth; Raju, 2008).

As AMEs podem ser divididas em três grandes grupos: acetiltransferases (AAC), fosfotransferases (APH) e adenililtransferases (AAD ou ANT). Essas enzimas catalisam modificações inibitórias nos grupamentos amina e hidroxila em diversas regiões da molécula, utilizando como cofator a acetilcoenzima A e ATP (Ramirez; Tolmasky, 2010; Wachino; Doi; Arakawa, 2020). Enzimas modificadoras são o principal mecanismo de resistência em linhagens de *S. aureus* resistentes a gentamicina (Yilmaz; Aslantaş, 2017). Além disso, cepas resistentes a gentamicina – que expressam o gene *aacA-aphD* – tendem a ser resistentes também a todos os aminoglicosídeos comumente utilizados, de forma que os testes clínicos de antibiograma costumam contemplar apenas a gentamicina como representante e antibiótico diagnóstico da classe com relação ao perfil de resistência (Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022). O único antibiótico da classe dos aminoglicosídeos que tem a capacidade de evadir a catálise das AMEs é a plazomicina (com exceção da AAC(20)-Ia,b,c), um antibiótico sintético de nova geração e o aminoglicosídeo mais promissor atualmente, porém sua ampla utilização ainda está num futuro próximo (Clark; Burgess, 2020; Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2022).

## CONCLUSÃO

Os aminoglicosídeos revolucionaram o tratamento de infecções bacterianas desde sua descoberta, principalmente devido ao seu sucesso no tratamento da tuberculose no século passado. Nos dias atuais, com o surgimento de linhagens resistentes, os aminoglicosídeos continuam sendo indispensáveis. Os mecanismos que conferem resistência a esses antibióticos ainda são menos comuns e preocupantes quando comparados com os antimicrobianos das demais classes, a exemplo dos beta-lactâmicos.

O desenvolvimento de novos antibióticos com modificações que impossibilitam modificações pelas AMEs, como a plazomicina, aumenta o arsenal químico contra espécies microbianas resistentes que agravaram o cenário global em relação crise de emergência de linhagens bacterianas multirresistentes ao tratamento com antibióticos convencionais.

No entanto, a disseminação de genes de resistência, principalmente genes codificantes de enzimas modificadoras, deve ser levado extremamente a sério e gerar cautela no uso dos aminoglicosídeos para que sua eficácia seja mantida a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

AIZAWA, Shojiro *et al.* Capsimycin, a new antibiotic. I production, isolation and properties. **The Journal of antibiotics**, v. 32, n. 3, p. 193-196, 1979. JONES, Doris *et al.* Control of gram-negative bacteria in experimental animals by streptomycin. **Science**, v. 100, n. 2588, p. 103-105, 1944.

BECKER, Bernd; COOPER, Matthew A. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. **ACS chemical biology**, v. 8, n. 1, p. 105-115, 2013.

BECKER, Karsten *et al.* Plasmid-encoded transferable *mecB*-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Emerging infectious diseases**, v. 24, n. 2, p. 242, 2018.

BROSSIER, Florence *et al.* Detection by GenoType MTBDR sl Test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex Isolates. **Journal of clinical microbiology**, v. 48, n. 5, p. 1683-1689, 2010.

CLARK, Justin A.; BURGESS, David S. Plazomicin: a new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. **Therapeutic advances in infectious disease**, v. 7, p. 2049936120952604, 2020.

DAVIES, Julian; WRIGHT, Gerard D. Bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. **Trends in microbiology**, v. 5, n. 6, p. 234-240, 1997.

DIEPSTRATEN, F. A. *et al.* Aminoglycoside-and glycopeptide-induced ototoxicity in children: a systematic review. **JAC-antimicrobial resistance**, v. 3, n. 4, p. dlab184, 2021.

DOI, Yohei; ARAKAWA, Yoshichika. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 1, p. 88-94, 2007.

DOI, Yohei; WACHINO, Jun-ichi; ARAKAWA, Yoshichika. Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. **Infectious disease clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 523, 2016.

GRIFFITH, David E. *et al.* Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). A prospective, open-label, randomized study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 198, n. 12, p. 1559-1569, 2018.

GREBER, Basil J. *et al.* The complete structure of the 55 S mammalian mitochondrial ribosome. **Science**, v. 348, n. 6232, p. 303-308, 2015.

HUTH, M. E.; RICCI, A. J.; CHENG, AG3202092. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. **International journal of otolaryngology**, v. 2011, n. 1, p. 937861, 2011.

HRYNIEWICZ, W. Epidemiology of MRSA. **Infection**, v. 27, n. Suppl 2, p. S13-S16, 1999.

KELMANI CHANDRAKANTH, R.; RAJU, S.; PATIL, S. A. Aminoglycoside-resistance mechanisms in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. **Current Microbiology**, v. 56, p. 558-562, 2008.

KIM, Jinkyung *et al.* Identifying targets to prevent aminoglycoside ototoxicity. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 120, p. 103722, 2022.

KOTRA, Lakshmi P.; HADDAD, Jalal; MOBASHERY, Shahriar. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 44, n. 12, p. 3249-3256, 2000.

KRAUSE, Kevin M. *et al.* Aminoglycosides: an overview. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 6, n. 6, p. a027029, 2016.

LE, Tyler A. *et al.* Aminoglycoside-related nephrotoxicity and ototoxicity in clinical practice: a review of pathophysiological mechanism and treatment options. **Advances in therapy**, v. 40, n. 4, p. 1357-1365, 2023.

LEIS, Jerome A.; RUTKA, John A.; GOLD, Wayne L. Aminoglycoside-induced ototoxicity. **CMAJ**, v. 187, n. 1, p. E52-E52, 2015.

MCWILLIAM, Stephen J. *et al.* Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. **Pediatric nephrology**, v. 32, p. 2015-2025, 2017.

MELTER, O.; RADOJEVIĆ, B. Small colony variants of *Staphylococcus aureus*. **Folia microbiologica**, v. 55, p. 548-558, 2010.

MINGEOT-LECLERCQ, Marie-Paule; GLUPCZYNSKI, Youri; TULKENS, Paul M. Aminoglycosides: activity and resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 43, n. 4, p. 727-737, 1999.

MOJA, P. L. *et al.* Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017.

MŁYNARCZYK-BONIKOWSKA, Beata *et al.* Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 15, p. 8088, 2022.

OLIVEIRA, David MP *et al.* Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **Clinical microbiology reviews**, v. 33, n. 3, p. 10.1128/cmr. 00181-19, 2020.

PENNONE, Vincenzo *et al.* Antimicrobial resistance genes analysis of publicly available *Staphylococcus aureus* genomes. **Antibiotics**, v. 11, n. 11, p. 1632, 2022.

RAMIREZ, Maria S.; TOLMASKY, Marcelo E. Aminoglycoside modifying enzymes. **Drug resistance updates**, v. 13, n. 6, p. 151-171, 2010.

ROSENBERG, Christopher R.; FANG, Xin; ALLISON, Kyle R. Potentiating aminoglycoside antibiotics to reduce their toxic side effects. **PLoS One**, v. 15, n. 9, p. e0237948, 2020.

SERIO, Alisa W. *et al.* Aminoglycoside revival: review of a historically important class of antimicrobials undergoing rejuvenation. **EcoSal Plus**, v. 8, n. 1, p. 10.1128/ecosalplus. ESP-0002-2018, 2018.

SHELBYRNE, Samuel A. *et al.* In vitro killing of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with drug combinations. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 10, p. 4016-4019, 2004.

UMEZAWA, Hamao *et al.* Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. **The Journal of Antibiotics, Series A**, v. 10, n. 5, p. 181-188, 1957.

WACHINO, Jun-Ichi; DOI, Yohei; ARAKAWA, Yoshichika. Aminoglycoside resistance: updates with a focus on acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. **Infectious Disease Clinics**, v. 34, n. 4, p. 887-902, 2020.

WAKSMAN, Selman A.; LECHEVALIER, Hubert A. Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms. **Science**, v. 109, n. 2830, p. 305-307, 1949.

WEINSTEIN, Marvin J. *et al.* Gentamicin, 1 a new antibiotic complex from *Micromonospora*. **Journal of medicinal chemistry**, v. 6, n. 4, p. 463-464, 1963.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* WHO bacterial priority pathogens list, 2024. **World Health Organization: Geneva, Switzerland**, 2024.

YAO, Joseph DC; MOELLERING JR, Robert C. Antibacterial agents. **Manual of clinical microbiology**, p. 1041-1081, 2011.

YILMAZ, Ebru Şebnem; ASLANTAŞ, Özkan. Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in *Staphylococcus aureus* isolates. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 10, n. 11, p. 1059-1064, 2017.

ZHANG, Yuan *et al.* The prevalence and distribution of aminoglycoside resistance genes. **Biosafety and Health**, v. 5, n. 01, p. 14-20, 2023.