



**GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ**  
**UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI – URCA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DIVERSIDADE BIOLÓGICA E**  
**RECURSOS NATURAIS - PPGDR**

**ÍTALO RODRIGUES GARCIA**

**MECANISMO DE RESISTÊNCIA MICROBIANA: A CONTRIBUIÇÃO DA**  
**BOMBA DE EFLUXO E SUAS SUPERFAMÍLIAS DE TRANSPORTADORES**

CRATO – CE

2021

**ÍTALO RODRIGUES GARCIA**

**MECANISMO DE RESISTÊNCIA MICROBIANA: A CONTRIBUIÇÃO DA  
BOMBA DE EFLUXO E SUAS SUPERFAMÍLIAS DE TRANSPORTADORES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Diversidade Biológica e Recursos Naturais da Universidade Regional do Cariri – URCA como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

**Área de concentração:** Prospecção de Produtos Naturais

**Orientador:** Dr(a). Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues

**Co-orientadores:** Dr. Henrique Douglas Melo Coutinho, Dr(a) Francisca Adilfa de Oliveira Garcia e Dr. Saulo Relison Tintino.

CRATO – CE

2021

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade Regional do Cariri – URCA  
Bibliotecária: Ana Paula Saraiva de Sousa CRB: 3/1000

Garcia, Ítalo Rodrigues.

G216m Mecanismo de resistência microbiana: a contribuição da bomba de efluxo e suas superfamílias de transportadores/ Ítalo Rodrigues Garcia. – Crato - CE, 2021  
150p.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Diversidade Biológica e Recursos Naturais da Universidade Regional do Cariri – URCA;  
Área de concentração: Prospecção de Produtos Naturais

Orientadora: Prof. Dra. Fabíola Fernandes Galvão Rodrigues

Co-orientadores: Dr. Henrique Douglas Melo Coutinho, Dra Francisca Adilfa de Oliveira Garcia e Dr. Saulo Relison Tintino.

1. Antibióticos, 2. Ejeção, 3. Resistência, 4. Transportadores;  
I. Título.

CDDir: 341.347

ÍTALO RODRIGUES GARCIA

**MECANISMO DE RESISTÊNCIA MICROBIANA: A CONTRIBUIÇÃO DA  
BOMBA DE EFLUXO E SUAS SUPERFAMÍLIAS DE TRANSPORTADORES**

Dissertação apresentada á Universidade Regional do Cariri-URCA, como requisito parcial do programa de Pós-Graduação em Diversidade Biológica e Recursos Naturais, para obtenção do título de Mestre.

Data 30/ 07/ 2021 às 9h.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof(a). Dr(a). Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues - URCA

Orientador (a)

---

Prof. Dr. João Tavares Calixto Júnior - URCA

Examinador Interno

---

Prof(a). Dr(a). Jacqueline Cosmo Andrade Pinheiro - UFCA

Examinador Externo

CRATO – CE

2021

*Dedicatórias*

*A Deus, que me concedeu com o fôlego da vida e a quem devo tudo o que sou ou o que vier a ser nos dias futuros. Digno é o Cordeiro que foi morto de receber toda a sabedoria, riqueza, força, honra, glória e louvor!*

*A minha família, em especial aos meus pais Luiz de Oliveira Garcia e Iolanda Rodrigues Garcia, por todo amor, dedicação, compreensão, conselho, apoio e paciência.*

*Obrigado pelo exemplo de vida!*

*E a todos que me ajudaram nesta jornada.*

*Que o SENHOR os abençoe e os guarde! Amém!*

## **AGRADECIMENTOS**

**Agradeço primeiramente a DEUS**, pelo dom da vida, pela família maravilhosa que tenho, pelo conhecimento, saúde e paz, em nome do Senhor Jesus Cristo.

**À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP**, pelo apoio financeiro.

**À Universidade Regional do Cariri – URCA**, pelos conhecimentos.

**Ao Orientador e Co-orientador(es):** Prof. Dr(a). Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues, Prof. Dr. Henrique Douglas Melo Coutinho, Dr(a). Francisca Adilfa de Oliveira Garcia e Prof. Dr. Saulo Relison Tintino pela paciência, oportunidade e confiança depositadas em mim.

**Aos meus estimados Professores**, que me auxiliaram em todo o caminho.

**Agradeço aos meus amigos do Laboratório de Estudo da Flora Regional**, pela ajuda e explicações sobre farmacobotânica, em especial, Dr. João Tavares Calixto Júnior, Amanda Lisboa e Leonardo Vitor Alves da Silva.

**Aos colegas de sala**, por todos os momentos juntos, que jamais esquecerei em especial a Elizângela Maria Ferreira Ricarte, Márcia Jordana Ferreira Macêdo e Nathallia Correia da Silva.

**Aqueles responsáveis por tudo que sou hoje**, e a quem dedicarei cada conquista da minha vida, meus pais: Iolanda Rodrigues Garcia e Luiz de Oliveira Garcia.

**As minhas irmãs:** Ana Claudia Rodrigues Garcia, Italine Rodrigues Garcia e Tatiana Rodrigues Garcia e aos meus sobrinhos, Arthur e Erick, pela amizade, confiança, união e amor.

**Aos meus avôs**, João Garcia e Nilton Rodrigues pela confiança e amor.

E a todos aqueles que colaboraram para realização deste trabalho.

**Aos amigos que ganhei nessa jornada**, Dr. Hugo Nunes Rodrigues, Graciela dos Santos Costa, Jamilda Rocha Cavalcante e Marlon Ferreira dos Santos.

**A todos minha eterna gratidão!**

“É tão bom sonhar Teus sonhos, é tão bom viver  
Teus planos, e conhecer a graça de pertencer a Ti.”

*(Diante do Trono)*

## RESUMO

A resistência dos micro-organismos aos fármacos tem se tornado um dos assuntos mais preocupantes para a ciência, sendo hoje um dos maiores desafios para medicina mundial. A ampliação do problema poderá dificultar o tratamento de um número cada vez maior de doenças infecciosas que podem se espalhar rapidamente. Os micro-organismos podem se tornar resistentes aos fármacos através de diferentes mecanismos: destruição ou inativação enzimática do fármaco, modificação do alvo do fármaco por mutação, alteração na permeabilidade e efluxo do fármaco. O último mecanismo, a bomba de efluxo, é caracterizada por apresenta uma grande diversidade de superfamílias de proteínas codificadas por genes capazes de transportar a substância indesejada para o meio externo da célula, tanto eucariótica quanto procariótica, utilizando recursos energéticos proveniente da hidrólise de ATP ou pela manutenção do gradiente iônico intracelular. Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre bomba de efluxo, a fim de compreender as informações relevantes sobre a estrutura, expressão, função, inibidores e substratos que compõem a resistência mediada pelas superfamílias de transportadores. A princípio, uma busca foi realizada nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Science Direct* e *Scielo*, incluindo livros didáticos nos meses de setembro a novembro de 2020. A metodologia aplicada levou em consideração o ano de publicação dos manuscritos entre 2000 e 2020, uso de descritores específicos (bomba de efluxo, expressão, inibidores e superfamilia) em português, inglês e espanhol por meio das bases de dados bibliográficos que foram regidas pelos parâmetros de inclusão e exclusão como eliminação de duplicatas. A partir dos resultados obtidos nesta pesquisa 139.615 artigos publicados nos bancos de dados *Medline*, *Pubmed*, *Science Direct* e *Scielo*, destes foram selecionados 621 manuscritos. Após a leitura do título e resumo, foram excluído 330 e apenas 291 artigos selecionados que atendiam ao objetivo da pesquisa, além de sete capítulos de livros. A partir da análise dessas publicadas foi possível compreender que os elementos de transferência horizontal transmitem os genes codificadores de bomba de efluxo que contribuem para o aumento da resistência patógena aos antimicrobianos com as tetraciclinas. Atualmente seis famílias compõem o sistema de efluxo, cinco delas (MATE, MFS, PACE, SMR e RND) utilizam energia derivada da força motriz dos prótons e outro (ABC) utiliza a hidrólise de ATP. Embora seja um tema explorado na comunidade científica, entender a ação dos antibióticos como substratos que aumentam a expressão de genes codificadores de bombas tem sido um desafio para a medicina. Este estudo de revisão da literatura resume sucintamente a importância dos sistemas de efluxos presente em patógenos e a sua capacidade de transportar diversos substratos (fármacos e biocidas), fornecendo assim, fenótipos contendo um gene de resistência que ative a superexpressão das bombas, o que confere um importante mecanismo para a multirresistência.

**Palavras-chaves:** antibióticos, ejeção, resistência, transportadores.

## ABSTRACT

The resistance of micro-organisms to drugs has become one of the most worrying issues for science, being today one of the biggest challenges for world medicine. The magnification of the problem may make it difficult to treat an increasing number of infectious diseases that can spread quickly. Micro-organisms can become resistant to drugs through different mechanisms: enzymatic drug destruction or inactivation, drug target modification through mutation, change in drug permeability and efflux. The last mechanism, the efflux pump, is characterized by presenting a great diversity of transporter proteins encoded by genes capable of increasing the efflux capacity of numerous unwanted substances to the external environment of the cell, both eukaryotic and prokaryotic, using energy resources from the ATP hydrolysis or by maintaining the intracellular ion gradient. This study aims to carry out an integrative review of the literature on efflux pump, in order to understand the relevant information about the structure, expression, function, inhibitors and substrates that make up the resistance mediated by the transport superfamilies. Initially, a search was performed in *Medline*, *Pubmed*, *Science Direct* and *Scielo* databases, including textbooks from September to November 2020. The methodology applied took into account the year of publication of the manuscripts between 2000 and 2020, use of specific descriptors (efflux pump, expression, inhibitors and superfamily) in Portuguese, English and Spanish, through bibliographic databases that were governed by the inclusion and exclusion parameters such as elimination of duplicates. From the results obtained in this research, 139.615 articles published in the *Medline*, *Pubmed*, *Science Direct* and *Scielo* databases, 621 manuscripts were selected. After reading the title and abstract, 330 were excluded and only 291 articles selected articles that met the research objective, in addition to seven book chapters. From the analysis of these publications, it was possible to learn that the horizontal transfer elements transmit the coding genes that contribute for resistance to antimicrobials such as tetracyclines. Currently six families make up the outflow system, five of them (MATE, MFS, PACE, SMR and RND) use energy derived from the proton motive force and another (ABC) uses the hydrolysis of adenosine triphosphate (ATP). Although it is a topic explored in the scientific community, understanding the action of antibiotics as substrates that increase the expression of genes encoding pumps has been a challenge for medicine. This literature review study succinctly summarizes the importance of efflux systems present in pathogens and their ability to transport various substrates (drugs and biocides), thus providing phenotypes containing a resistance gene that activates the overexpression of pumps, which confers an important mechanism for multidrug resistance.

**Keywords:** antibiotics, ejection, resistance, transporters.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Sistemática dos mecanismos de resistência bacteriana.....	50
<b>Figura 2:</b> Sistemática dos principais sistemas de efluxo bacteriano e suas fontes de energia. OM: membrana externa; IM: membrana interna; OMP: proteína da membrana externa. ....	86
<b>Figura 3:</b> Parede celular em bactérias Gram-negativas. ....	87
<b>Figura 4:</b> Parede celular em bactérias Gram-positiva.....	88
<b>Figura 5:</b> Sistema de efluxo em célula fúngica ativada pela energia produzida pela mitocôndria.....	89
<b>Figura 6:</b> Seqüência de aminoácidos EmrE em Escherichia coli. ....	116
<b>Figura 7:</b> Representação do sistema ABC. ....	121
<b>Figura 8:</b> Seqüência de aminoácidos conservados (coloridos de: vermelho: carga negativa, azul: carga positiva, laranja: aromático e preto: outros) presentes na proteína da família PACE. Nas hélices, seqüências semelhantes estão circuladas de roxo (1A e 1B) e verdes (2ª e 2B).....	124

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Principais classes de antibióticos que atuam na inibição da parede celular.	24
<b>Quadro 2:</b> Antibióticos que inibem a síntese da membrana citoplasmática.....	27
<b>Quadro 3:</b> Resumo dos antibióticos que inibem a síntese protéica no ribossomo 30S.	28
<b>Quadro 4:</b> Resumo dos antibióticos que inibem a síntese protéica no ribossomo 50S.	30
<b>Quadro 5:</b> Antibióticos que inibem síntese de ácidos nucléicos. ....	33
<b>Quadro 6:</b> Resumo dos antibióticos que atuam alterando o metabolismo celular. ....	34
<b>Quadro 7:</b> Antifúngicos que inibem a síntese da parede celular. ....	36
<b>Quadro 8:</b> Antifúngicos que inibem a síntese da membrana plasmática.....	38
<b>Quadro 9:</b> Antifúngicos que atuam no RNA.....	40
<b>Quadro 10:</b> Antifúngico que atua interrompendo a formação dos microtúbulos;.....	41
<b>Quadro 11:</b> Antifúngico que atuam na leucil-RNAt-sintetase. ....	42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Representação de algumas espécies de procariotos e eucariotos e suas principais famílias de bomba de efluxo.....	91
<b>Tabela 2:</b> Exemplos de inibidores e substratos da bomba de efluxos bacteriana e tipo de ação.....	97
<b>Tabela 3:</b> Inibidores e substratos da bomba de efluxos fúngicos. ....	101
<b>Tabela 4:</b> Compostos isolados de fontes vegetais como inibidores da bomba de efluxo em bactérias e fungos. ....	104
<b>Tabela 5:</b> Exemplos de inibidores e substratos da bomba de efluxo em alguns representantes eucariotes e células cancerosas. ....	107
<b>Tabela 6:</b> Principais bombas de efluxos da Superfamília Grande Facilitador.....	111
<b>Tabela 7:</b> Listagem das principais bombas de efluxos da família extrusão de multidroga e de compostos tóxicos. ....	112
<b>Tabela 8:</b> Principais bombas de efluxos da pequena família de resistência a múltiplos medicamentos. ....	115
<b>Tabela 9:</b> Síntese das principais bombas de efluxos da superfamília de divisão celular de nodulação de resistência. ....	119
<b>Tabela 10:</b> Síntese das principais bombas de efluxos da família ABC. ....	121

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABC: *ATP-Binding Cassette Superfamily*
- ARGs: *Antibiotic Resistance Genes*
- ART1: Fator de Transcrição e Resistência de AL1
- ATP: Trifosfato de Adenosina
- Ca<sup>2+</sup>: Íon cálcio
- CCCP: *Carbonyl Cyanide-M-Chlorophenyl-Hydrazone*
- CDC: *Central for Disease Control and Prevention*
- DNA: *Deoxyribonucleic Acid*
- DBT: Dibutilestanho
- EPIs: *Efflux Pumps Inhibitors*
- FDA: *Food and Drug Administration*
- GTP: Trifosfato de Guanosina
- MATE: *Multidrug and Toxic Compound Extrusion*
- MBT: Monobutilestanho
- MDR: *Multiple Drug Resistance*
- Medline: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
- MFS: *Major Facilitator Superfamily*
- MFP: Proteína de Fusão de Membrana
- Mg<sup>2+</sup>: Íon de magnésio
- MIC: *Minimum Inhibitory Concentrations*
- Na<sup>+</sup>: Íon Sódio
- NAM: Ácido N-acetilmurâmico
- NCBI: *National Center for Biotechnology Information*
- OMF: Fator de Membrana Externa
- PACE: *Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux Family*
- PAβN: *Phenylalane-Arginine-B-Naphtylamide*
- PBPs: *Penicillin Binding Proteins*
- Pubmed: Biblioteca Nacional de Medicina
- P-gp: Glicoproteína – P
- QAC: Compostos de Amônia Quaternários
- RC: Circulo Rolante
- RNA: *Ribonucleic Acid*

RND: *Resistance-Nodulation-Cell Division*

SciELO: Biblioteca Científica Eletrônica

*Science Direct: Elsevier*

SMR: *Small Multidrug Resistance*

TBT: Biorremediação do Tributilestanho

TMS: Segmento Transmembrana

UMP: Monofosfato de uridina

UTP: Trifosfato de uridina

UDP-NAM: Ácido N-acetilmurâmico-difosfato

WHO: *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
3.1 Antimicrobianos .....	21
3.2 Mecanismos de ação dos antibacterianos.....	22
3.2.1 Antibióticos que atuam na inibição da síntese da parede celular .....	22
3.2.2 Antibióticos que atuam na inibição da membrana citoplasmática .....	27
3.2.3 Antibióticos que atuam na inibição da síntese protéica.....	28
3.2.4 Antibióticos que atuam na inibição dos ácidos nucleicos .....	32
3.2.5 Antibióticos que atuam na modificação de metabolismos celulares .....	34
3.3 Antifúngicos.....	35
3.4 Mecanismos de ação dos antifúngicos .....	35
3.4.1 Antifúngicos que atuam na inibição da $\beta$ -1,3-glicanos síntase da parede celular .....	36
3.4.2 Antifúngicos causam danos ou inibição da síntese da membrana plasmática.....	37
3.4.3 Antifúngicos que inibem a síntese de ácidos nucleicos.....	40
3.4.4 Antifúngicos que inibem a montagem de microtúbulos.....	40
3.4.5 Antifúngicos que inibem leucil-RNAt-sintetase .....	41
3.5 Resistência natural ou adquirida .....	42
3.5.1 Resistência adquirida por transferência horizontal de material genético .....	43
3.5.1.1 Conjugação.....	43
3.5.1.2 Transdução .....	44
3.5.1.3 Transformação.....	45
3.6 Mutação.....	45
3.7 Elementos genéticos móveis .....	46
3.7.1 Plasmídeos.....	46
3.7.2 Transposons.....	47
3.7.3 Integrons.....	48
3.8 Mecanismos gerais de resistência .....	49
3.9 Principais classes de antibióticos que apresentam resistência.....	50
3.10 Principais classes de antifúngicos que apresentam resistência.....	56
3.11 Estratégias para conter a resistência aos fármacos .....	59
3.12 Bomba de efluxo .....	62
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>64</b>

<b>4 MÉTODO</b> .....	<b>82</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>84</b>
5.1 Resistência específica: bomba de efluxo .....	84
5.2 Diferenças entre bombas de efluxos em Gram-positivas e Gram-negativas .....	86
5.3 Principais substratos de bomba de efluxo .....	88
5.4 Inibidores de bomba de efluxo e mecanismos de inibição .....	90
5.5 Famílias de bombas de efluxos .....	100
5.5.1 Superfamília grande facilitador .....	100
5.5.2 Família de extrusão de multidroga e de compostos tóxicos .....	110
5.5.3 Pequena família de resistência a múltiplos medicamentos.....	113
5.5.4 Superfamília de divisão celular de nodulação de resistência .....	117
5.5.5 Superfamília ligada a ATP cassette .....	120
5.5.6 Família de efluxo de compostos antimicrobianos proteobacteriano .....	122
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>125</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>127</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas épocas o surgimento de patógenos resistentes aos fármacos tem dificultado o tratamento de infecções, tanto na produção animal como na área médica, em decorrência do desenvolvimento de diferentes mecanismos de resistência que podem ter uma origem não genética, ou podem ser desenvolvidos através de base genética mediante o tipo de tratamento (TAVARES, 2000; SILVEIRA *et al.*, 2016).

A resistência aos antibióticos é um fenômeno de origem natural presente no próprio micro-organismo, mas que também pode ser ocasionado através das mutações ou pela transferência horizontalmente de seu material genético, comprovando a existência de uma correlação entre o uso de drogas e a resistência patogênica (WHO, 2001). De acordo com Bello-López *et al.* (2019), essa resistência é codificada por um grupo de genes denominados “*resistoma bacteriano*” dividido em: resistência intrínseca, refere-se a um grupo de organismos resistentes a certos antibióticos sem que envolva a transferência de material genético, podendo ser adquirida por meio de mutações. Resistência extrínseca ocorre exclusivamente por transferência de genética horizontal, envolvendo elementos genéticos móveis como plasmídios, transposons, íntegrans e cassetes de genes (BELLO *et al.*, 2018).

O uso indiscriminado dos antibióticos provoca poluição química no ambiente e também determina uma pressão seletiva sobre os micro-organismos, levando ao aparecimento de genes de resistência a antibióticos (*Antibiotic Resistance Genes - ARGs*) (SANTOS *et al.*, 2018; MARTÍNEZ, 2008). Wright (2007) menciona que o principal mecanismo para rápida disseminação de genes de resistência a antibióticos é por meio dos plasmídios, produzidos de formas independentes e facilmente transportados entre bactérias, sejam elas patogênicas ou não.

Estudos em bactérias gram-negativas demonstraram a existência de alguns genes que podem ser categorizados para determinar o grau de suscetibilidade a resistência intrínseca às diferentes classes de antibióticos, incluindo os  $\beta$ -lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (LIU *et al.*, 2010; ALVAREZ-ORTEGA *et al.*, 2011), utilizando métodos apropriados como *screening* de transposon para identificação de loci genético já aplicado em *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (BLAKE; O’NEILL, 2013) e *Salmonella* spp. (TUNER *et al.*, 2020).

A disseminação de bactérias resistentes aos antibióticos está aumentando e gerando uma preocupação no sistema mundial de saúde devido às recorrentes infecções que são difíceis de tratar, controlar e requerem antimicrobianos específicos, difíceis de obter, caros e tóxicos, ocasionando um impacto na saúde pública, ecologia e economia (GÓMEZ LÓPEZ *et al.*, 2007).

Estudos têm mostrado que nos Estados Unidos mais de 2 milhões de pessoas são infectadas por bactérias multirresistentes a antibióticos com 23.000 mortes por ano. Na Europa 25.000 pessoas morrem a cada ano como resultado de infecções bacterianas multirresistentes e isso custa à economia da União Européia 1,5 bilhões de euros anualmente (VIKESLAND *et al.*, 2017; HAMPTON, 2013; WHO, 2014; WALKER; FOWLER, 2011). Na Índia, mais de 58.000 crianças morreram em um ano como resultado de infecção por bactérias resistentes geralmente transmitidas pelas suas mães (LAXMINAN *et al.*, 2013; CDC, 2020). Segundo Cardoso e Vieira (2016) mencionam 31.435 mortes ocasionadas por infecção bacteriana em todo território brasileiro referentes aos anos de 2005 a 2010. Existe uma previsão de que, até 2050, 10 milhões de óbitos anuais serão atribuídos à resistência antimicrobiana, o que significa mais mortes do que o câncer, e o efeito para a economia global será de aproximadamente 100 trilhões de dólares (ESTRELA, 2018).

Segundo a WHO (2011), metade de todos os antibióticos produzidos no mundo são para tratamento de animais e, de acordo com o relatório recente do FDA (*Food Drug Administration*), esse percentual sobe para 80% nos Estados Unidos, onde se consome 13 mil toneladas de antibióticos anualmente.

Investigações epidemiológicas com a espécie *Staphylococcus aureus* e cepas variantes apresentam um alto risco de contaminação em pacientes e funcionários presentes nos ambientes hospitalares, independente da idade, por conterem diferentes genes de resistência a metilina e outros antibacterianos que aumentam os surtos de infecções, mortes e transmissão em muitas partes do mundo com um percentual variando de 60 a 90%, aonde existem locais que podem ou não ter acesso aos tratamentos eficazes para conter a infecção (MONACO *et al.*, 2017; WHO, 2014).

Os micro-organismos resistentes, especialmente as bactérias, tem se tornado freqüente em todos os ambientes comunitários, assim como nos hospitalares, por não existir estratégia apropriada que impeça a rápida disseminação, sendo hoje um dos maiores desafios para a medicina em pleno século XXI (MUNITA; ARIAS, 2016). O motivo para essa situação é devido ao desenvolvimento de diferentes tipos de

mecanismos de resistência adquiridos existentes no patógeno que atribuir à capacidade de se proteger naturalmente por meio de uma resposta gerada contra o ataque dos antibacterianos permitindo a sobrevivência, seja ela adquirida pela adaptação através de mutação, alteração da expressão ou aquisição de material genético, mudança na permeabilidade do envelope bacteriano, destruição e inativação enzimática, efluxo da droga e/ou por processo evolutivo (BELLO *et al.*, 2018; JARAMILLO-JARAMILLO *et al.*, 2018).

Vieira e Nascimento (2017), Silva e colaboradores (2013) afirmam que os ambientes artificiais (hospitais e clínicas) climatizados podem favorecer a sobrevivência de células fúngicas, assim como as células bacterianas, que são transmitidas para indivíduos sadios através de esporos presente no ar e superfície contaminada debilitando o seu bem estar, principalmente os indivíduos imunocomprometido e transplantados. Atualmente, existe um arsenal limitado de antifúngicos quando comparado aos antibacterianos aplicados na terapia clínica para combater as infecções, principalmente aquelas causadas por *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus fumigatus* que possui em sua arquitetura diferentes mecanismos como as bombas de efluxos que tem contribuindo para o aumento exponencial dessa resistência aos antifúngicos (anfotericina B, cetaconazol e fluconazol) possuindo semelhança funcional como às bombas bacterianas.

As bombas de efluxos estão presentes em praticamente todos os organismos vivos com a função primordial de transportar substâncias indesejadas para fora da célula. Na terapia clínica essas bombas tem como finalidade atribuir resistência a diversos patógenos (ABDI *et al.*, 2020) e podem conter agrupamentos diversificados de superfamílias de proteínas codificadas por diferentes genes que compartilham características similares nas seqüências de aminoácidos, tipo de estrutura, fontes de energia e ancestralidade (KUMAR *et al.*, 2020).

As bombas de efluxos são consideradas uma nanomáquina com papel fundamental de proteção em micro-organismos por serem constituídas pela integração de diversas proteínas transmembranares envolvida no bombeamento ativo das moléculas e também seguido pelo gasto energético. Suas principais classes são: A Extrusora de Composto Multifármaco e Tóxico; A Superfamília Facilitadora Principal; A Pequena Resistência Multi-Droga; A Divisão de Nodulação de Resistência; A Cassete ATP-Binding ABC e a Composto Proteobacteriano Antimicrobiano Efluxo Familiar. É

por meio destas superfamílias que os micro-organismos têm adquirido resistência aos fármacos (RATHI *et al.*, 2020).

Segundo Rahman *et al.* (2018), Pérez-Cano e Robles-Contreras (2013) este sistema de efluxo é constituído por três proteínas altamente especializadas que conectam a membrana citoplasmática e a membrana externa, assim como a capacidade de executar certas funções que envolve a internalização e o transporte de diversas substâncias por meio do efluxo ativo seguido pelo gasto energético proveniente dos prótons ou da hidrólise da adenosina trifosfato. Na membrana citoplasmática existe uma proteína chamada de carreadora com a função de capturar as moléculas presentes na membrana ou citoplasma e também ligada à proteína acessória, por sua vez, conectada a um canal externo da proteína da membrana (RAHMAM *et al.*, 2018; PÉREZ-CANO; ROBLES-CONTRERAS, 2013).

A atividade da bomba de efluxo é normalmente aumentada em patógenos que possui um determinado tipo de resistência intrínseco e/ou adquirido e por isso é considerada um contribuinte para a multirresistentes. Atualmente muitos compostos químicos sintéticos ou extraídos da natureza estão sendo investigados com a finalidade de inibir o sistema de extrusão e também por apresenta um potencial terapêutico para o desenvolvimento de novos fármacos e alvos na intenção de conter o crescimento exponencial dessa resistência, como o Phe-arg- $\beta$ -naftilamina e flavonóides (REENS *et al.*, 2018).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Investigar as informações relevantes sobre a estrutura, expressão, função, inibidores e substratos que compõem a resistência mediada pelas bombas de efluxos e suas superfamílias de transportadores.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Compreender a composição e funcionamento das bombas de efluxos;
- Constatar quais classes de antimicrobianos é expelido pelos sistemas de transportadores;
- Identificar quais são os micro-organismos, bactérias e fungos, que apresentam importância clínica e também os principais genes envolvidos na codificação das diferentes proteínas encontrada em plasmídeos ou cromossomos;
- Relatar quais os compostos ou substâncias isoladas é capaz de inibir a bomba de efluxo;
- Realizar uma busca na literatura por meio de bancos de dados científicos utilizando descritores específicos que facilitem acesso as informações relevantes sobre a temática, bomba de efluxo e suas superfamílias.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Antimicrobianos

O pesquisador, médico e bacteriologista escocês Alexandre Fleming em 1928 descobriu a penicilina como uma substância produzida pelo fungo *Penicillium notatum*, posteriormente chamado de *Penicillium chrysogenum* e sendo o marco no tratamento de infecções. Na década de 1940 a penicilina passou a ser empregada oficialmente nas terapias clínicas hospitalares para tratar certas enfermidades e produzida em grande escala pelas indústrias farmacêuticas (GUIMARÃES *et al.*, 2010). Sua introdução no mercado ocorreu em 1938 para diminuir o número de óbitos de soldados e pessoas feridas durante o conflito militar global denominado de Segunda Guerra Mundial (OLIVEIRA, 2015), e foi neste mesmo ano que Ernst B. Chain e Howard W. Florey, na Inglaterra, conseguiram isolar genuinamente o antibiótico (FYMART, 2017).

Guimarães e colaboradores (2010) relataram que a atividade da penicilina era superior ao grupo das sulfonamidas e também reafirmando que os fungos apresentam uma capacidade de produzir diferentes substâncias que auxiliam no controle e inibição bacteriana, despertando o interesse dos pesquisadores em novas descobertas de antibióticos empregando o método de prospecção em culturas de micro-organismo para fungos e bactérias.

“Antibióticos” é um termo usado para se referir as diversas substâncias químicas produzidas pelos micro-organismos vivos ou por processos semi-sintéticos em laboratórios (SANTOS *et al.*, 2018), divergindo entre si quanto as propriedades físicas, químicas, farmacológicas, espectro e mecanismo de ação (KATZUNG; TREVOR, 2017). O antibiótico pode ser classificado conforme o espectro de atividade: uma bacteriostática que apresenta a capacidade de inibir o crescimento bacteriano ou pode mantê-las na fase estacionária e a outra bactericida, atuando em processos vitais levando a morte para as células ou população bacteriana (LAGOS, 2011; PANKEY; SABATH, 2004).

As principais características para um antibiótico são: alvo seletivo, ação bactericida rápida, espectro estreito, pouca ou nenhuma toxicidade, poucas reações adversas, várias vias de administração, boa distribuição no local da infecção e ser um

antibiótico pró-hospedeiro, sem prejudicar as defesas do sistema imunológico ou atribuir resistências aos patógenos (BAPTISTA, 2013).

O uso irracional do medicamento provoca maior incidência de efeitos colaterais em humanos, tais como: as interações medicamentosas com anticoncepcionais podem diminuir os efeitos contraceptivos, reações alérgicas, náuseas, vômitos e diarreia, que além de acarretar a crescente resistência patogênica também pode suscitar novos problemas relacionados às drogas (SANTOS *et al.*, 2015), um dos assuntos abordado em uma reunião da Organização Mundial da Saúde (OMS) na intenção de elaborar um plano de ação global para contornar esta situação envolvendo 194 países e buscar novos métodos para o desenvolvimento contínuo de fármacos integrando diversas empresas e profissionais da saúde (O'NEILL, 2014).

### 3.2 Mecanismos de ação dos antibacterianos

No tratamento de infecções bacterianas são usados agentes antibacterianos que podem ser categorizados de acordo com o mecanismo de ação. Suas principais categorias são: (i) antibióticos que atuam na inibição da síntese da parede celular; (ii) antibióticos que atuam na inibição da membrana citoplasmática; (iii) antibióticos que atuam na inibição da síntese proteica; (iv) antibióticos que interferem na síntese dos ácidos nucleicos (v) e metabolismos celulares (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

#### 3.2.1 Antibióticos que atuam na inibição da síntese da parede celular

O peptidoglicano ou mureína é um componente estrutural e exclusivo da parede bacteriana, constituído pelo aglomeramento de polímeros unidos através de ligações cruzadas peptídicas formando redes que apresentam cadeias lineares de glicanos contendo dois monossacarídeos, *N*-acetilglicosamina e ácido *N*-acetilmurâmico. Sua função está relacionada à manutenção celular oferecendo proteção à membrana plasmática, resguardando a célula bacteriana contra as moléculas invasoras provenientes do meio extracelular, e também da lise osmótica permitindo a sobrevivência (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

A biossíntese de peptideoglicano ocorre no interior da célula passando por diferentes etapas durante a via metabólica. A princípio acontece uma conversão de glicosamina em ácido N-acetilmurâmico (NAM). Este composto quando ativado pelo trifosfato de uridina resultara na formação de um precursor chamado de ácido N-acetilmurâmico-difosfato (UDP-NAM) que será ligado a um pentapeptídeo (BARRETEAU *et al.*, 2008). Ambos serão conduzidos da membrana citoplasmática ao meio externo pelo bactoprenol, local aonde as reações enzimáticas acontecerão e serão direcionadas pelas transglicosilases e transpeptidases até a redefinição de um novo ciclo, após a desfosforilação do transportador lipídico (MÜNCH *et al.*, 2014).

Segundo Murray, Rosenthal e Pfaller (2014) as ligações cruzadas conectam duas cadeias, peptídicas e glicanos, apresentando uma terceira posição entre o grupamento amina e outra na quarta posição em N-terminal da cadeia de pentaglicina e também D-alanina na cadeia peptídica.

No quadro 1 são listados alguns antibióticos que atuam na síntese do peptideoglicanos e inclusive os  $\beta$ -lactâmicos, a bacitracina e os glicopéptidos.

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos englobam as cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos que são caracterizadas pela presença do anel  $\beta$ -lactâmico. Estes grupos de antibióticos penetram nas células bacterianas através dos canais ou porinas membranares e são responsáveis pela inibição da última etapa da síntese dos peptideoglicanos na parede celular, por meio da acetilação da transpeptidase que romperá as ligações químicas que estabilizam o anel, inclusive podem ter como alvo as proteínas de ligação às penicilinas (PLP) (RAHMAM *et al.*, 2018; SCHERER *et al.*, 2016).

As penicilinas naturais foram extraídas a partir de culturas fúngicas contendo o bolor *Penicillium* (GUIMARÃES *et al.*, 2010), sendo atualmente representadas pela penicilina G (benzilpenicilina) aplicada clinicamente na prevenção da sífilis (*Treponema pallidum*) (COOPER, *et al.*, 2016) e a penicilina V (derivado fenoximetílico) usada para tratar infecções moderadas (TORTAMANO *et al.*, 2008). Devido à ação da enzima penicilinase que quebram as ligações de diferentes substâncias, os antibióticos têm adquirido resistência, assim como a metacilina. Por causa desta situação vários representantes foram retirados do comércio Norte Americano, como cloxacilina, flucloxacilina, nafcilina, oxacilina e dicloxacilina usados para combater infecções causadas por *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019).

**Quadro 1:** Principais classes de antibióticos que atuam na inibição da parede celular.

Inibição da síntese da parede celular	Micro-organismos	Referências
<b>Penicilinas naturais</b>	Benzilpenicilina (Penicilina G) e fenoximetilpenicilina (Penicilina V)	Cocos Gram-positivos incluindo <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i> , mas também em enterococcus e pneumococos.
<b>Aminopenicilinas</b>	Amoxicilina, ampicilina, bacampicilina e pivampicilina	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> .
<b>Isoxazolilpenicilina</b>	Cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina e oxacilina	Estafilococos ou <i>Listeria</i>
<b>Ureidopenicilina</b>	Azlocilina, mezlocilina e piperacilina	Bactérias Gram-negativas, <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i> , e <i>Klebsiella</i>
	Carboxipenicilina (penicilinas antipseudomonas)	<i>Pseudomonas</i>
<b>Cefalosporinas</b>	1ª Geração (cefazolina, cefalexina monoidratada, cefazolina cefradoxila)	Bactérias Gram positivas, exceto em enterocococ, MRSA e <i>Staphylococcus epidermidis</i>
	2ª Geração (cefactor, cefoxitina, cefotetana e cefuroxina)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
	3ª Geração (efotaxima, ceftriaxona, cefdinir e ceftibuteno)	Bactérias Gram-negativas
	4ª Geração (cefalosporina)	Bactérias Gram-negativas
<b>Carbapenêmicos</b>	Doripeném, ertapeném, Imipeném e meropeném	Bactérias Gram positivas e negativas
<b>Monobactâmicos</b>	Aztreonam	Bactérias aeróbicas Gram-negativas
<b>Polipeptídeos</b>	Bacitracina	Bactérias Gram-positivas
<b>Lipopeptídeos</b>	Daptomicina	Bactérias Gram-positivas aeróbios
<b>Glicopeptídeos</b>	Vancomicina e teicoplanina	Bactérias Gram-positivas

BRUNTON;  
HILAL-  
DANDAN;  
KNOLLMAN  
N, 2019;  
TORTORA;  
FUNKE;  
CASE, 2018;  
INFARMED,  
2012;  
SILVEIRA,  
2006.

As semi sintéticas, parte produzida pelo bolo e parte sintetizada em laboratório, foram categorizadas em três grupos principais como: aminopenicilina (ampicilina e amoxicila) apresenta atividade bactericida em bactérias com rápida absorção pelo sistema gastrointestinal humano; isoxazolilpenicilina (oxacilina e cloracilina) foi retirada do comércio norte americano em razão da ineficácia em bactérias Gram-negativas; e a ureidopenicilina, eficaz no tratamento clínico para combater infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosas* e *Proteus* (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; MOTA *et al.*, 2010).

Os antibióticos do grupo das penicilinas quando associada aos inibidores  $\beta$ -lactâmicos como, por exemplo, o ácido clavulânico produzido pelo *Streptomyces clavulagerus*, o sulbactam e o tazobactam uma sulfona do ácido penicilânico são manuseadas nas práticas clínicas hospitalares por permitir a ampliação do espectro de atividade dos antibióticos e atuam no tratamento contra as infecções polimicrobianas causadas pelas bactérias, sejam elas, Gram-positiva ou negativa anaeróbias (PINELLI; DIAS, 2017; SILVA *et al.*, 2016; INFRAMED, 2012).

Segundo Farinha *et al.* (2018) e o prontuário terapêutico da Inframed (2012) as cefalosporina são antibióticos  $\beta$ -lactâmicos originário da espécie *Cephalosporium acremonium* com estrutura química e farmacologia similar às penicilinas. Elas são classificadas em quatro categorias de gerações, conforme o seu espectro de atividade. As cefalosporinas de primeira geração são representadas pelas cefalotina, cefazolina e cefalexina atuam especialmente em bactérias Gram-positivas, estafilococos sensíveis a meticilina. No prontuário clínico da Inframed consta em relato que o grupo de segunda geração foi disponibilizado no mercado Norte Americano em 1979, onde ficou comprovado a pouca eficácia no combate em bactérias Gram-positivas e clinicamente aplicada contra bactérias Gram-negativas, como *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes* e *Neisseria*. Atualmente, a cefuroxima é usada no tratamento contra meningite, e sendo a única capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica.

As duas últimas gerações de cefalosporinas, terceira e quarta, apresentam espectro estendido contra as diferentes espécies bacterianas ou podem conter membros com atividade reduzida em Gram-positivos e outros com maior ação em gram-negativas (ZAFFIRI; GARDNER; TOLEDO-PEREYRA, 2012). Golg *et al.* (2016), menciona que esta classe pode apresentar ação bactericida na espécie de *Mycobacterium tuberculosis* e que em células do sistema imunológico humana e também de mamíferos, não apresentam toxicidade no interior dos macrófagos.

Outra classe de  $\beta$ -lactâmicos que apresenta importância clínica são os carbapenêmicos que apresentam atividade de amplo espectro e ativos principalmente em espécies bacterianas da família Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae, tendo dopripenem, ertapenem, imipenem, meropenem como os principais representantes. O grupo do monobactâmico possui espectro restrito e atuam apenas em bactérias Gram-negativas aeróbias, sendo representado pelo único antibiótico disponível no mercado, o aztreonam. A vantagem desta classe é a proteção oferecida para o paciente durante o tratamento de infecções, organismos sensíveis sem que possa modificar a população bacteriana normal (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; INFRAMED, 2012).

O antibiótico bacitracina pertencente ao grupo polipeptídeo é produzido pelas cepas Tracy-I de *Bacillus subtilis* e *B. linheniformis*, bloqueia a pirofosfobactoprenol que é reduzido a fosfobactoprenol, interferindo na formação da síntese da parede bacteriana. É identificada, quimicamente, na estrutura do grupo a presença dos anéis heptapeptídeos conectados a cadeia pentapeptídicas (COSTA; JUNIOR, 2017; GONZÁLEZ; SIGRIST; PAULO, 2016; SALES; TAKAKI; SILVA, 2011).

Na classe dos lipopeptídeos cíclicos de ocorrência natural, a daptomicina é o principal representante, sendo produzida pela *Streptomyces roseosporus* e desenvolvida em 1985 pela empresa Eli Lilly (ARAOS *et al.*, 2012). De acordo com ANVISA (2007), esse antibiótico pode resultar na morte celular ocasionada pela rápida despolarização do potencial de membrana interrompendo a entrada dos íons de sódio, quando se ligar a membrana citoplasmática provoca o escoamento do conteúdo interno bacteriano. Apresenta excelente atividade contra estafilococos, estreptococos e enterococos.

O antibiótico vancomicina é obtido à parte da espécie bacteriana *Streptomyces orientalis*, um glicopeptídeo tricíclico que inibe a síntese de peptidoglicano na parede celular em bactérias, por se ligar com alta afinidade a porção terminal D-alanil-D-alanina de um pentapeptídeo e pode interromper a etapa de transpeptidação. Enquanto, a teicoplanina é isolada de *Actinoplanes teichomyceticus* ou proveniente de uma mistura de glicopeptídeos relacionados e disponíveis na Europa. Ambas são utilizadas na prática clínica para tratar pacientes com infecções causadas por bactérias Gram-positivas (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; SILVEIRA, 2006).

### 3.2.2 Antibióticos que atuam na inibição da membrana citoplasmática

As polimixinas foram descobertas no final da década de 40, sendo descrita independentemente por pesquisadores norte-americanos e ingleses. A classe é composta por cinco grupos de substâncias quimicamente relacionados, as Polimixinas A, B, C, D e E. (FALAGAS; RAFAILIDIS; MATTHAIYOU, 2010; MENDES; BURDMANN, 2009). Trata-se de antibiótico polipeptídico amplamente usado em prática clínica hospitalar que inativa a porção lipídica A da endotoxina bacteriana, precedida de morte celular. As mais utilizadas são: polimixinas B descoberta em 1947 e produzidos pelo microorganismo do solo *Bacillus polymyxa* e também a polimixinas E, atualmente chamada de colistina, descoberta em 1950 e isolada a partir da espécie *Bacillus colistinus* (CARVALHO; COGO, 2014; GIRARDELLO; GALES, 2012), quadro 2.

Oliveira e colaboradores (2009) mencionam que esses dois antibióticos são comparados tanto na eficácia clínica, quanto na toxicidade renal. A polimixina B apresenta atividade bactericida em bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosas* (NEIVA *et al.*, 2014), enquanto a colistina apresenta atividade semelhante e é comercializada como colistimetato para administração IV ou para uso tópico (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019).

**Quadro 2:** Antibióticos que inibem a síntese da membrana citoplasmática.

Inibição da síntese da membrana citoplasmática	Micro-organismos	Referências
<b>Polimixinas</b>	Polimixina B e colistina ou polimixa E	BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; INFARMED, 2012; MENDES; BURDMANN, 2009.
	<i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> sp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Salmonella</i> sp., <i>Pasteurella</i> spp., <i>Bordetella</i> spp. e <i>Shigella</i> sp.	

Suas moléculas possuem cadeias laterais contendo ácidos graxos conectados ao anel peptídeo policatiônico, aproximadamente composta de oito a dez aminoácidos. Atuam na membrana externa e citoplasmática da célula bacteriana removendo partículas

de cálcio e magnésio. Ao se ligarem a determinados componentes, fosfolipídios e lipopolissacarídeos, do envelope celular agem como estabilizadores de membrana ou podem provocar o extravasamento do conteúdo celular ocasionada pela ruptura, desencadeando a morte bacteriana (GIRARDELLO; GALES, 2012).

### 3.2.3 Antibióticos que atuam na inibição da síntese protéica

Nas bactérias, o ribossomo tem densidade 70S formada pela associação de duas subunidades, uma pequena 30S e outra grande 50S, local onde o antibiótico se liga para inibir a síntese de proteínas (UETA *et al.*, 2017; GUIMARÃES *et al.*, 2010), como listado nos quadros 3 e 4.

**Quadro 3:** Resumo dos antibióticos que inibem a síntese protéica no ribossomo 30S.

<b>Inibição da síntese protéica (ribossomas)</b>		<b>Micro-organismos</b>	<b>Referências</b>
<b>Ribossomo 30S</b>			
<b>Aminoglicosídeos</b>	Amicacina, canamicina, estreptomicina, gentamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina e tobramicina	Bactérias Gram negativas aeróbias ( <i>Klebsiella</i> sp., <i>Serratia</i> spp., <i>Enterobacter</i> sp., <i>Pseudomonas</i> sp. e <i>Staphylococcus aureus</i> )	BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019;
<b>Tetraciclina</b>	Clortetracilina, demeclociclina, doxiciclina, minociclina e oxitetraciclina	<i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Helicobacter Pylori</i>	TORTORA; FUNKE; CASE, 2018; INFARMED, 2012.
<b>Glicilciclina</b>	Tigeciclina		

Os aminoglicosídeos são bactericidas quando se liga ao ribossomo 30S bacteriano, sendo bastante utilizados na prática clínica para tratar infecções causadas por bacilos Gram-negativos, além de apresentar forte sinergismo quando associado a outros antimicrobianos eficazes contra bactérias Gram-positivas, principalmente em situações pós-operatórios em cirurgia cardíaca. Quando interagi com a superfície da

célula bacteriana ocorre de maneira passiva e sem gasto de energia, mas ao liga-se a uma estrutura relativamente carregada com carga negativa na parede celular, ocasiona o transporte de íons  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ , formando um buraco e alterando a permeabilidade da membrana seguida pelo gasto de energia gerada pelos elétrons que mantém o potencial transmembrana (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006).

Uma vez no interior célula, os aminoglicosídeos interferem na síntese protéica e se ligam aos polissomos criando uma leitura errônea e na terminação precoce da tradução do RNAm, provocando uma alteração no funcionamento da membrana celular seguida pela extravasamento de componentes essenciais contidos na região citoplasmática e ocasionado a morte celular (BRUNTON; CHARBNER; KNOLLMANN, 2012).

Os antibióticos da classe tetraciclina apresentam amplo espectro e são produzidos por espécies de *Streptomyces*, cuja utilização terapêutica tem sido reduzida devido ao surgimento de resistência bacteriana, além de ser contra indicado para crianças e mulheres grávidas que podem apresentar manchas amarronzadas nos dentes ou danos hepáticos devido à elevada toxicidade, inclusive pode acarretar danos ambientais ou riscos ecológicos para fins agrícolas e aquicultura (XU *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2018; DAGHRIR; DROGUI, 2013; INFARMED, 2012).

Conseqüentemente, a classe possui forte reconhecimento pela Organização Mundial da Saúde (*WHO– World Health Organization*) devido à eficácia e por ainda permanecer como um fármaco de primeira escolha para tratar infecções causadas por *Bruscella*, *Chlamydia*, *Rickettsia* e *Borrelia burgdorferi* (SCALDAFERRI *et al.*, 2020; INFARMED, 2012).

A tigeciclina é uma glicilciclina, congêneres da tetraciclina com mesmo espectro e atividade contra bactérias resistentes, sendo esta aprovada em 2005 para uso clínico hospitalar pela Administração de Alimentos e Medicamentos (*FDA-Food and Drug Administration*) (FREITAS *et al.*, 2018). Ambas as classes penetram em bactérias Gram-negativas por meio da difusão passiva dos canais formados pelos poros na membrana externa e pelo transporte ativo que transportam as drogas através da membrana citoplasmática (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Inibem a síntese de proteínas bacteriana ao se liga ao ribossomo 30S, impedindo o acesso do aminoacil-tRNA ao local acceptor no complexo RNAm-ribossomo (RAWLA; RAJ, 2017).

O antibiótico cloranfenicol é um representante das classes dos anfenicóis com amplo espectro de atividade, foi isolado originalmente com base na cultura de *Streptomyces venezuelae* no ano de 1947 e introduzida para tratamento clínico em 1948 (WRIGHT; SEIPLE; MYERS, 2014). O uso deste antibiótico está sendo banidos nos Estados Unidos, União Européia e outros países quando aplicado em animais produtores de alimentos. Embora, resíduos tenham sido encontrados em vestígios na carne de peixes e em mel asiático para consumo humano (PEZZA *et al.*, 2006).

**Quadro 4:** Resumo dos antibióticos que inibem a síntese protéica no ribossomo 50S.

Inibição da síntese protéica (ribossomas)	Micro-organismos	Referências
<b>Ribossomo 50S</b>		
<b>Anfenicóis</b>	Cloranfenicol	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , riquetsias, <i>Vibrio</i> e <i>Enterococcus</i>
<b>Estreptograminas</b>	Quinupritina mais dalfopristina	Cocos Gram-positivos e em <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> sp. e <i>Chlamydia pneumoniae</i>
<b>Lincosamidas</b>	Clindamicina	<i>Actinomyces</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>Streptococcus viridans</i> ,
<b>Macrólidos</b>	Azitromicina, claritromicina, eritromicina e telitromicina	<i>Chlamydia</i> sp., <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> e <i>Campylobacter</i> sp.
<b>Oxazolidonas</b>	Linezolid e tedilzolida	Bacterias Gram-positivas resistente á penicilina

Segundo a Inframed (2012), o antibiótico possui uma toxicidade hematológica significativa e bastante utilizada no tratamento de infecções graves causadas por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. O cloranfenicol se liga reversivelmente a subunidade ribossômica 50S, impedindo a ligação da extremidade do aminoacil RNAt que contém o aminoácido ao sítio acceptor (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). O antibiótico exerce efeito

bacteriostático com interação da peptidiltransferase, levando ao bloqueio de elongação da tradução (FAIR; TOR, 2014).

As estreptograminas são derivados semi-sintéticos de agentes naturais produzidos por *Streptomyces pristinaespiralis*. Clinicamente são utilizadas a quinupristina, oriunda da pristinamicina I e uma peptideolactona cíclica, e a dalfopristina, proveniente da pristinamicina IIA, um híbrido policetídeo/ peptídico contendo o anel. Ambos atuam de maneira sinérgica, uma bloqueando a etapa inicial e a translação do polipeptídeo pela subunidade ribossômica 50S, localizada na região 23S do RNAr, enquanto a outra impede o alongamento da tradução (FAIR; TOR, 2014; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). A associação dos dois fármacos apresenta uma atividade contra cocos Gram-positivos e organismo causadores da pneumonia atípica (FAIR; TOR, 2014).

A lincosamina é um antibiótico obtido em 1962 por purificação, a partir de uma cultura de actinomiceto e distribuída no comércio no meado de 1964. Clinicamente, clindamicina foi introduzida em 1968 como uma substituta da lincosamina no tratamento de infecções aeróbicas e anaeróbicas de patógenos Gram-positivas (STAHL, 2017; WRIGHT; SEIPLE; MYERS, 2014). Ambas podem inibir a transpeptidação necessária para a síntese protéica bacteriana, sendo considerada bacteriostática (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019).

Macrolídeos é outra classe de antibióticos que contem um anel de lactona que se liga aos açúcares neutros e amino. Os mais utilizados nas praticas clínicas são: eritromicina, claritromicina, azitromicina e fidaxomicina contra cocos e bacilos Gram-positivos e alguns negativos, como: *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Brucella* e *Mycoplasma pneumoniae*. (JELIC'; ANTOLOVIC, 2016; INFARMED, 2012).

A eritromicina foi descoberta em 1952 por McGuire e colaboradores nos produtos metabólicos da cepa de *Streptomyces erythreus*, sendo o agente protótipo dessa classe. Este antibiótico e outros macrolídeos podem apresentar atividade bacteriostática e bactericida em concentrações elevadas, dependendo do tipo de espécie bacteriana (JELIC'; ANTOLOVIC, 2016; WRIGHT; SEIPLE; MYERS, 2014). Eles se ligam ao ribossomo 50S bacteriano e não impede a formação da ligação peptídica, mas inibi a etapa de alongamento da tradução ao provocar a desagregação de uma molécula de peptidil-RNA<sub>t</sub> recém-sintetizada, desloca-se do sitio acceptor ao sitio peptidil doador (FAIR; TOR, 2014).

A nova classe de inibidores da síntese protéica sintética são as Oxazolinonas, eficiente contra bactérias Gram-positivas, sendo a linezolida o criador deste grupo e tendo a tedizolida aprovada em 2014 pela FDA (*Food and Drug Administration-Administração de alimentos e medicamentos*). Inibem a síntese de proteínas do ribossomo 50S por meio da ligação ao sítio P, impedindo a formação do complexo maior RNAt-fMet-ribossômico (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019). De acordo com McNeil e colaboradores (2017), a classe são candidatos promissores no tratamento de infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis*.

### 3.2.4 Antibióticos que atuam na inibição dos ácidos nucleicos

As quinolonas representam um grupo de antibióticos análogos fluorados sintéticos do ácido nalidíxico (BRAR *et al.*, 2020), uma vez que não atingiam níveis antibacterianos sistêmicos e eram usados no tratamento das infecções do trato urinário inferior, como *Escherichia coli* (EZELARAB *et al.*, 2018).

O ácido nalidíxico foi à primeira quinolona a ser implantada na prática clínica no início da década de 1960, apresentando atividade intensa contra bactérias Gram-negativas e sendo pouco ativa em Gram-positivas, *Pseudomonas* (LEYVA; LEYVA, 2008). Seu surgimento aconteceu acidentalmente como produto secundário da síntese de antimalárico com a cloroquina. George Lesher e colaboradores descobriram a substância durante uma destilação que envolvia a síntese de cloroquina em 1962, no qual revelou a atividade antimicrobiana e o aparecimento do ácido nalidíxico (SILVA; HOLLENBACH, 2010).

Pesquisas intensas realizadas com a primeira quinolonas na década de 1980, originaram as denominadas quinolonas de segunda geração, as fluoroquinolonas (SILVA; HOLLENBACH, 2010). No Uruguai, as fluoroquinolonas possuem um amplo espectro, alta atividade e boa tolerância, sendo bastante empregada na terapia empírica contra infecções, porém isso levou a uma ampla disseminação bacteriana pelo uso inapropriado antibiótico ocasionando o aparecimento de bactérias resistentes que vem aumentando gradativamente e sendo um dos principais problemas do sistema mundial de saúde pública. Seus principais representantes são a ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina que interferem na síntese de ácidos nucleicos (SEIJA *et al.*, 2014;

OLIVEIRA; NOGUEIRA, 2011; LEYVA; LEYVA, 2008), tal como descrito no quadro 5.

A sua atividade bactericida resulta da inibição catalítica de duas enzimas, DNA-girase e a topoisomerase IV, que desempenham funções específicas durante a replicação e transcrição do material genético bacteriano. A inibição da DNA-girase impede o relaxamento do DNA superespiralado importante fator para que haja a transcrição e a replicação, ou seja, a girase desempenha o papel de introduzir superespirais negativos no DNA para combater o superespiralamento positivo excessivo, enquanto a topoisomerase IV interfere na separação do DNA cromossomal replicado durante a divisão celular das células filhas. Essa enzima tem como função de separar as moléculas de DNA filhas interligadas formadas durante a replicação do DNA, mas também é um alvo promissor das quinolonas que bloqueia os processos enzimáticos dentro da célula e levando a morte bacteriana (INFRAMED, 2012; SILVA; HOLLENBACH, 2010).

**Quadro 5:** Antibióticos que inibem síntese de ácidos nucleicos.

Alterações na síntese dos ácidos nucleicos	Micro-organismos	Referências
<b>Fluroquinolonas</b> Ciprofloxacina, Norfloxacina e Ofloxacina	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>Shigella</i> sp., <i>Enterobacter</i> sp., <i>Campylobacter</i> sp. e <i>Neisseria</i> sp.	BRUNTON; HILAL- DANDAN; KNOLLMANN, 2019; TORTORA; FUNKE; CASE, 2018; INFARMED, 2012.
Rifamicina	<i>Mycobacterium leprae</i> , <i>Mycobacterium</i> <i>tuberculosis</i> , <i>Neisseria</i> <i>meningitidis</i> e <i>Brucella</i> sp.	

Antibióticos macrocíclicos como as rifamicinas, são importantes durante o tratamento de feridas cutâneas cirúrgicas que pode ser infectada por micobacteriana presente em ambiente hospitalar (PALMA *et al.*, 2017). Ela liga-se a subunidade  $\beta$  do RNA-polimerase dependente de DNA formando um complexo fármaco-enzima. Essa ligação impede a formação da cadeia na síntese de RNA. São usadas para impedir o crescimento de bactérias Gram-positivas e também em Gram-negativas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* indol-positivo ou indol-negativo, e *Klebsiella*. Sua atividade é mais ativa no tratamento contra *Staphylococcus aureus* (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019).

### 3.2.5 Antibióticos que atuam na modificação de metabolismos celulares

A primeira classe de antibióticos bacteriostáticos a serem utilizados na prática clínica, médica e veterinária, em 1935 foram as sulfonamidas que competem com *p*-aminobenzoico para inibir síntese do ácido fólico, impedindo o crescimento e reprodução de microrganismos (MALMIR *et al.*, 2018; TACIC´ *et al.*, 2017; STOOB *et al.*, 2007). São eficazes contra uma ampla variedade de bactérias Gram-positivas e negativas, tais como *Haemophilus ducreyi*, *klebsiella granulomatis*, *Chlamydia* e *Nocardia* (INFARMED, 2012), como descrita no quadro 6.

**Quadro 6:** Resumo dos antibióticos que atuam alterando o metabolismo celular.

Modificações no metabolito celular		Micro-organismos	Referências
Sulfonamidas	Sulfadiazina	Cocos Gram-positivos e negativos	BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; TORTORA; FUNKE; CASE, 2018; INFARMED, 2012.
	Sulfisoxazol	<i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Nocardia</i>	
Sulfametoxazol + tripetroprima	<i>Pneumocytis carinii</i> e <i>Pneumocytis jirovecii</i>		

A trimetropima é um antimetabólito, introduzida no mercado em 1968, que interfere no metabolismo do ácido fólico pela inibição da enzima di-hidrofolato-redutase, impedindo a conversão de di-hidrofolato para tetra-hidrofolato, composto que contribui para a produção de peptídeos e nucleotídeos (HASHIM *et al.*, 2020; MALMIR *et al.*, 2018). Associado ao sulfametoxazol apresenta um forte sinergismo ativo, no qual ficou conhecido como cotrimoxazol, indicada no tratamento de infecções urinárias devido a *Samonella spp.*, *Pneumocytis carinii* e *Pneumocytis jiroveci* (RIAL PRADO *et al.*, 2018; INFARMED, 2012), além de ser uma alternativa nas infecções ósseas, uma vez que tem sido associado ao surgimento de insuficiência renal e hipercalemia (FICA *et al.*, 2015).

### 3.3 Antifúngicos

Segundo diferentes estudos baseados nas informações contidas nos registros literários cerca de 80.000 a 100.000 espécies de fungos foram identificados, sendo apenas 50 destas responsáveis por mais de 90% das infecções em animais e humanos (BERTO; WIETH; HERMES, 2018).

Nos últimos dez anos as infecções fúngicas fatais vêm aumentando exponencialmente devido ao crescimento populacional, especialmente em pacientes imunocomprometidos que realizaram algum tipo tratamento como, por exemplo, transplante hematológico ou órgãos sólidos, quimioterapia contra o câncer, fármacos imunossupresores, AIDS, leucemia, linfoma e diabetes, sendo estes considerados os principais fatores que prejudicam o tratamento clínico para conter as micoses oportunistas, como a candidíase (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; LÓPEZ-MARTINEZ, 2010).

Silva (2016) e Góes (2009), atualmente existem diversas drogas antibacterianas disponíveis no mercado para tratar infecções bacterianas em homens e animais, quando comparado ao pequeno arsenal de antifúngico aplicado na terapia clínica. Isso acontece porque as células fúngicas apresentam dificuldade de localizar um alvo específico e não compartilhado com o hospedeiro, pois ambos são de natureza eucariótica. Assim como os antibacterianos, os antifúngicos são categorizados conforme a sua atividade: uma fungistática com capacidade de inibir o crescimento de um organismo e a outra fungicida apresenta uma habilidade para matar um organismo *in vitro* ou *in vivo*. Quando diferentes drogas são associadas o efeito gerado pela sua ação pode ser amplificado ou pode interferir e neutralizar a ação de um dos agentes, sinergismo e antagonismo. A combinação é utilizada para aumentar a eficácia no tratamento no intuito de combater uma infecção, ampliar o espectro da terapia antifúngica empírica, prevenir a resistência de organismos e obter um efeito sinérgico desejado (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

### 3.4 Mecanismos de ação dos antifúngicos

Os antifúngicos utilizados para combater as infecções fúngicas são classificados de acordo com os locais de ação: (i) danos ou inibem a síntese da membrana plasmática; (ii) inibem a síntese da parede celular; (iii) inibem a síntese de RNA; (iv) Inibem a montagem de microtúbulos; e (v) inibem a aminoacil-RNA-sintase (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019).

#### 3.4.1 Antifúngicos que atuam na inibição da $\beta$ -1,3-glicanos síntase da parede celular

A equinocandina é uma classe de derivados sintéticos que apresentam em sua estrutura lipopeptídeos cíclicos um núcleo hexadepsipeptídico. Os Antifúngicos pertencentes a esta classe são produzidos por várias espécies de fungos e estão disponíveis no mercado como caspofungica, micafunina e anidulafungica para uso clínico hospitalar, além de possuírem um peso molecular superior a 1.200 Da (PEREA, 2016; VANDEPUTTE *et al.*, 2012), como listado no quadro 7. Sua introdução no mercado farmacêutico aconteceu em 2001 como antifúngicos de amplo espectro e também por apresenta boa atividade *in vitro* contra infecções invasivas de *Candida spp* e *Aspergillus spp*, embora seu espectro de ação inclua outras espécies de fungos como *Paecilomyces variotii*, *Scedosporium apiospermum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* (HILDALGO *et al.*, 2018; PASTOR; GUARRO, 2005).

**Quadro 7:** Antifúngicos que inibem a síntese da parede celular.

Inibem a síntese da parede celular	Micro-organismos	Referências
<b>Equinocandinas</b>	Anidulafungina	BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019;
	Caspofungica (cancidas) e aminocandina	<i>Aspergillus spp</i> e <i>Candida spp.</i> INFARMED, 2012;
	Micafungina	PASTOR; GUARRO, 2005.

Segundo Brunton, Hilal-Dandan e Knollmann (2019) a estrutura da parede celular fúngica é mantida por polissacarídeos fibrilares, contendo em maior quantidade  $\beta$ -1,3-glicanos e quitina que são conectados covalentemente. Em contraste com a membrana plasmática, um complexo glicano-sintase é responsável por catalisa a síntese de  $\beta$ -1,3-glicanos projetado no periplasma e inserido na parede celular.

As equinocandinas atuam na parede da celular fúngica inibindo a enzima  $\beta$ -1,3-glicanos síntase, bloqueando a função enzimática e também afetando a integridade da parede (MAUBON *et al.*, 2014; PASTOR; GUARRO, 2005). O resultado desta inibição é a instabilidade osmótica e a lise celular, e devido às pequenas semelhanças com as bactérias são denominadas “penicilinas antifúngicas” (DE LA LIAMA-CELIS *et al.*, 2012).

#### 3.4.2 Antifúngicos causam danos ou inibição da síntese da membrana plasmática

Alilaminas é uma classe de antifúngicos que atuam na biossíntese de ergosterol com capacidade de inibir a enzima esqualeno-epoxidase, interferindo nas reações enzimáticas dos azóis. O efeito gerado pela inibição enzimática resultará na diminuição de ergosterol e no aumento de esqualeno dentro da membrana, e também seguida pelo aumento da permeabilidade, interferência na organização celular e diminuição do crescimento fúngico, além de ocasionando a lise celular (CARRILLO-MUÑOZ *et al.*, 2010; CARRILLO-MUÑOZ, *et al.*, 2006; VALDÉS, 2005), quadro 8.

Segundo diferentes estudos relatam que acúmulo de esqualeno dentro da célula fúngica aumenta a toxicidade. Essa classe é representada pelo agente antifúngico lipofílico sintético a terbinafina, cuja fórmula química é [(E)-N-(6,6-dimetil-Z-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanamida] possuindo um amplo espectro de atividade contra dermatófitos, tais como, *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *Candida neoformans*, *Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp., *Sporotrychum schenckii* e *Penicillium marneffeii*, estando disponível no mercado em aplicações orais e tópicas (SINGH *et al.*, 2018; DEMAIN; SANCHEZ, 2009; DIOMEDI, 2004).

Outro antifúngico sintético que inibe a esqualeno-2,3-epoxidase é a naftifina, possui atividade fungicida de amplo espectro *in vitro*, sendo eficaz no tratamento contra infecções de candidíase cutânea, *Tinea cruris*, *Tinea corporis* e *Tinea versicolor* (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019).

**Quadro 8:** Antifúngicos que inibem a síntese da membrana plasmática.

<b>Danos ou inibem a síntese da membrana plasmática</b>	<b>Micro-organismos</b>	<b>Referências</b>
<b>Alilaminas</b>	Terbinafina e naftifina	Tratamento de doenças resistentes aos azóis
<b>Polienos</b>	Anfotericina B	Infecções fúngicas sistêmicas/ Candidíase e aspergilose invasivas, blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose, criptococose, mucormicose e esporotricose
	Nistatina	Candidíases orais, esofágicas e intestinais
<b>Azóis / imidazóis</b>	Clotrimazol, cetaconazol e miconazol	Infecções fúngicas sistêmicas/ <i>Aspergillus</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> e <i>Sporotrychum scbenckii</i>
	Fluconazol	Candidíase invasiva e criptococose
<b>Azóis/ triazóis</b>	Itraconazol	Aspergilose invasiva, blastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose, pseudalesqueríase, esporotricose, micoses e onicomocose
	Posaconazol	Candidíase orofaríngea
	Voriconazol	Aspergilose invasiva, candidíase invasiva e pseudalesqueríase

BRUNTON;  
HILAL-DANDAN;  
KNOLLMANN,  
2019;  
INFARMED, 2012.

Os antifúngicos pertencentes à classe dos azólicos são quimicamente categorizados em dois grupos: os imidazóis que contêm dois átomos de nitrogênio no anel azólico como butoconazol, clotrimazol, cetaconazol, econazol, luliconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol e tioconazol; e por último triazóis que constam com três átomos de nitrogênio no anel como efinaconazol, fluconazol,

itraconazol, isavuconazol, posaconazol, terconazol e voriconazol. Ambos os grupos estão disponíveis no mercado dos Estados Unidos e são amplamente utilizados nas terapias clínicas hospitalares para o tratamento de pacientes contaminados com fungos do tipo dermatófitos, como *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*. Eles atuam na via de biossíntese do ergosterol via inibindo a enzima 14- $\alpha$ -esterol-demitilase, dependente do citocromo P450 Erg11 bloqueando a conversão do lanosterol em ergosterol. O efeito gerado pela inibição enzimática é interromper o processo de biossíntese do ergosterol, levando a depleção na membrana e acúmulo tóxico 14 $\alpha$ -metil-diol, interferindo no crescimento celular e perda de fluidos (ZAPATA-GONZÁLEZ; CARDONA-CASTRO, 2012; SHAPIRO; ROBBINS; COWEN, 2011; CATALÁN; MONTEJO, 2006; MARTINEZ, 2006).

As classes dos polienos são quimicamente compostas por átomos de carbono com dupla ligação na estrutura, sendo representada pela anfotericina B e a nistatina utilizadas na prática clínica desde 1950 (LATTIF; SWINDELL, 2016; SIDRIM; ROCHA, 2012).

A anfotericina B é um macrolídeo heptaênico anfotérico isolada da bactéria *Streptomyces nodosus* possuindo amplo espectro e também por exercer uma excelente atividade contra infecções fúngicas causadas por leveduras, como *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*; micoses endêmicas, inclusive *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e *Coccidioides immitis*; e as patogênicas, como *Aspergillus fumigatus* (KATZUNG; TREVOR, 2017; INFARMED, 2012).

Seu mecanismo de ação depende exclusivamente da capacidade de ligação da anfotericina B ao ergosterol, interrompendo as funções da membrana fúngica. Outras pesquisas mencionam que o antifúngico é responsável pelo seqüestro de ergosterol presente na bicamada fúngica contribuindo para a formação de agregados similares a estrutura de uma esponja e possibilitando a existência de poros que permitam o efluxo de potássio, mesmo precedido da morte celular (NETT; ANDES, 2016; ANDERSON *et al.*, 2014).

O antifúngico nistatina é outro macrolídeo do tipo tetraênico produzido pela *Streptomyces noursei*, apresentando semelhança nos aspectos estruturais a anfotericina B e sendo útil contra infecções causadas por candidíase e *Aspergillus* (MALAYERI; REZAEI; RAIESI, 2018).

### 3.4.3 Antifúngicos que inibem a síntese de ácidos nucleicos

A 5-fluorocitosina (5-FC) ou flucitosina foi sintetizada pela primeira vez em 1957 e originalmente avaliada junto com 5-fluorouracil, como um potente inibidor antitumoral. Trata-se de um agente análogo fluorado da pirimida (citosina) que apresenta atividade antifúngica com espectro limitado ocasionado pela interferência na síntese do ácido desoxirribonucleio (DNA), ácido ribonucleico (RNA) e proteínas fúngicas. Seu efeito foi observado pela primeira vez em 1963 e usado em humano em 1968 contra infecções de candidíase e criptococose, sendo considerado o agente mais antigo (GSALLER *et al.*, 2018; LOYSE *et al.*, 2013), Quadro 9.

A flucitosina entra no interior da célula fúngica pela via citosina permease e é rapidamente desaminada (citosina desaminase) em 5-fluorouracil, e posteriormente pela ação da UMP pirofosforilase em ácido 5-fluorouridílico que sofre fosforilação, sendo esta incorporada no RNA e elaborando uma competição com a uracil na síntese capaz de ocasionar uma imperfeição no RNA, inibindo a síntese protéica. O efeito enzimático da citocina permease pode facilitar a absorção do agente antifúngico na célula. Em contrapartida, a 5-fluorouracil é metabolizado em monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, um inibidor da timidilato sintetase envolvida na síntese de DNA e etapas da divisão nuclear (LOYSE *et al.*, 2013; KATHIRAVAN *et al.*, 2012).

#### Quadro 9: Antifúngicos que atuam no RNA.

Inibem a síntese de RNA	Micro-organismos	Referências
Flucitosina	Candidíase e criptococose (com anfotericina B)	BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019;
<b>Inibem a aminoacil-RNAt-sintase</b>		GSALLER <i>et al.</i> , 2018.
Oxaboróis		

### 3.4.4 Antifúngicos que inibem a montagem de microtúbulos

A griseofulvina é um agente antifúngico fungistático isolado do bolor *Penicillium griseofulvum* em 1939 pelos pesquisadores da Oxford, sendo esta lançada no mercado em 6 de abril de 1959 nos Estados Unidos sob o nome de “fulcin” e no

Reino Unido pela Glaxo como “Grisovin” (PETERSEN *et al.*, 2014). Sua toxicidade seletiva é moderada com espectro de ação restrito para fungos dermatófitos, além de ser indicado para tratar diferentes tipos de micoses, como *Trychophyton tonsurans*, *Trychophyton rubrum*, *Trychophyton mentagrophytes*, *Microsporum audouinii*, *M. Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* e *Epidermophyton floccosum* (KATHIRAVAN *et al.*, 2012; GUPTA; DEL ROSSO, 2000), quadro 10. Outro estudo tem relatado atividade anticâncer e antiviral em mamíferos (GRANDNER *et al.*, 2016).

**Quadro 10:** Antifúngico que atua interrompendo a formação dos microtúbulos;

Inibem a montagem de microtúbulos	Micro-organismos	Referências
Griseofulvina	Micose e onicomicose	BRUNTON; HILAL- DANDAN; KNOLLMANN, 2019.

Seu mecanismo ação é baseado na modificação da parede celular fúngica, causando interferência na produção de microtubulos intracelulares que inibe a mitose da célula na fase reprodutiva. O acúmulo e armazenamento do antifúngico ocorrem na célula precursora da queratina, aumentando a resistência da proteína contra ataques dos queratinolíticos, sem atingir a área infectada da unha por causa da barreira formada. O sistema imunológico do paciente é responsável pela eliminação do patógeno, pois a griseofulvina não ocasiona morte direta na célula (KATHIRAVAN *et al.*, 2012; CARRILLO-MUÑOZ *et al.*, 2010).

#### 3.4.5 Antifúngicos que inibem leucil-RNAt-sintetase

A Kerydin é o nome comercial do primeiro agente oxaborol (tavaborol) aprovado pela FDA em 2014, cuja fórmula molecular é  $C_7H_6BFO_2$  com peso 151,930743g/mol, sendo aplicado durante o tratamento tópico contra infecções de onicomicose nas unhas dos pés, quadro 11. Em fungos, durante a síntese protéica, os RNAts medeiam a tradução da informação genética que reconhecem o triplete de RNA no RNAm, transportando os aminoácidos ligados covalentemente. A enzima aminoacil-RNAt-sintetase é fundamental para que ocorra a síntese protéica e responsável pela

manutenção e tradução do código contido no interior do DNA. O antifúngico tem como alvo a enzima leucil-RNAt-sintetase citoplasmática, conectando-se ao local de edição junto com RNAt que desempenha papel de impedir a síntese protéica, causando a inibição do crescimento célula e morte fúngica (POULAKOS *et al.*, 2017; SHARMA; SHARMA, 2015; ELEWSKI; TOSTI, 2014).

**Quadro 11:** Antifúngico que atuam na leucil-RNAt-sintetase.

	<b>Inibem a leucil-RNAt-sintetase</b>	<b>Micro-organismos</b>	<b>Referências</b>
<b>Oxaborol</b>	Tavaborol	Onicomucose ( <i>Trichophyton rubrum</i> e <i>T mentagrophytes</i> )	BRUNTON; HILAL- DANDAN; KNOLLMANN, 2019; POULAKOS <i>et al.</i> , 2017.

### 3.5 Resistência natural ou adquirida

Os micro-organismos apresentam dois tipos de resistências, natural e adquirida, que lhes permitem resistir à ação dos antibióticos e prosperar em diversos ambientes, sendo uma das principais causas de mortalidade humana durante os tratamentos clínicos e por conterem diferentes genes que podem ser obtidos pela propagação de material genético ou através da mutação, alterando a arquitetura da seqüência dos nucleotídeos durante a replicação ou pela indução de agentes mutagênicos, como por exemplo, a radiação ultravioleta ou ionizante e agente alquilante (COSTA; JUNIOR, 2017; SCHMIEDER, EDWARDS, 2012).

Segundo Bello e Dinger (2018), as bactérias podem expressar uma característica intrínseca também chamada de mecanismo de resistência natural transmitida de maneira hereditária para outras espécies bacterianas, seja Gram-positiva ou Gram-negativa, ocorre sem uma exposição prévia ao antibacteriano; ou podem expressar de maneira extrínseca, vulgarmente conhecida como resistência adquirida, ocorre naturalmente através das mutações dos próprios genes ou aquisição de material genético horizontal, envolvendo os elementos móveis, plasmídios, transposons, fagos e entre outros. Woodforf e Ellington (2007) mencionam que a transferência genética horizontal entre espécies bacterianas e variantes, é considerado um dos principais mecanismos que

possui a capacidade de resistir à ação de um agente antimicrobiano específico ao qual era anteriormente suscetível.

### 3.5.1 Resistência adquirida por transferência horizontal de material genético

O conceito de transferência horizontal de genes (*HTG- Horizontal Gene Transfer*) surgiu na década de 1990, na intenção de esclarecer as divergências levantadas pelos pesquisadores baseada nas informações moleculares das diferentes proteínas e genes no intuito de compreender as suas relações filogenéticas (BOTO, 2010).

Brown (2003), Zeng e Lin (2017), e também Uyaguari-Díaz *et al.* (2018) este conceito é definido como um processo para aquisição de material genético entre células ou genomas de uma mesma espécie bacteriana e/ou espécies distintas, desempenhando papel na evolução das células procarióticas e adaptando-as aos diferentes nichos ecológicos permitindo a sobrevivência, além da transmissão de genes de resistência aos antibióticos que são capturados pelos integrões presentes na estrutura do DNA ou ADN (ácido desoxirribonucléico).

As bactérias apresentam três processos de transmissão de genes determinantes para a resistência de uma célula para a outra, por meio da conjugação, transdução e transformação. Esses processos podem ocorrer na presença ou ausência de um agente antibacteriano (FURUYA; LOWY, 2006).

#### 3.5.1.1 Conjugação

A conjugação é um dos principais mecanismos mais frequentes de transferência horizontal de genes de resistência antibacteriano e também genes de virulência presentes em diferentes espécies bacterianas que infectam hospedeiros humanos, onde o contato íntimo entre duas células é necessário para que aconteça o cruzamento mediado pelo pilus sexual transferindo o plasmídeo que sofreu replicação, ou seja, a troca de material genético acontece de forma unidirecional de uma célula doadora ao entrar em contato com uma célula receptora (ZENG; LIN, 2017; CABEZÓN *et al.*, 2015).

Segundo Waksman (2019), Radzej *et al.* (2017), Cabezón e colaboradores (2015), o pilus sexual pertence ao sistema de secreção conjugativa tipo IV (T4S) também chamado de transferossomo, uma nonomáquina complexa formada pela união das proteínas VirB1-11 que detêm a capacidade de desempenha funções específicas como: formação ou construção e retração do pilus, transportadores de DNA e proteínas. Essa máquina ao passar pelas diferentes etapas macromoleculares relacionados à membrana bacteriana, tanto em bactérias Gram-positiva quanto Gram-negativa, e quando conectada a máquina de processamento denominada relaxossomo, recrutado pela proteína de acoplamento VirD4, contribui para a transferência de genes de resistência aos antibacterianos.

### 3.5.1.2 Transdução

A transdução é outro mecanismo de transferência horizontal de genes entre bactérias mediadas pelo bacteriófago, um intermediário viral designado de fago, e por isso contribui na propagação de genes determinantes para a virulência. O DNA é transferido através do fago de uma célula bacteriana doadora para outra célula receptora (GOHD, 2016). De acordo com Zeng e Lin (2017), isso acontece porque o bacteriófago durante o ciclo de crescimento lítico transporta pequenos fragmentos virais recém sintetizados da célula doadora para a receptora através de uma infecção.

Os mecanismos da transdução são categorizados em: generalizada, quando o bacteriófago inserir aleatoriamente pequenos fragmentos de qualquer gene bacteriano (doador) no DNA hospedeiro, receptor; especializada, o fago depende exclusivamente de um ciclo lisogênico para o processo de empacotamento no capsídeo; e a lateral, o DNA hospedeiro é replicado pelos profagos e várias cópias são geradas (MCLNNES *et al.*, 2020).

Peacock e Paterson (2015) estudaram o mecanismo de resistência a meticilina em cepas de *Staphylococcus aureus*, patógeno que possui importância clínica e veterinária. Acredita-se que a resistência adquirida nessa espécie deriva do mecanismo de transdução, cujas proteínas de ligação à penicilina pode ser codificadas pelo gene *mecA*. Os autores consideraram que a maioria das cepas MRSA pode fabricar  $\beta$ -lactamase, contribuindo para o aumento da resistência aos antibacterianos.

### 3.5.1.3 Transformação

A transformação é um processo natural presente em algumas espécies bacterianas, no qual a célula receptora irá inserir no seu próprio genoma pequenos fragmentos de DNAs do meio ambiente extracelular (ZENG; LIN, 2017). De acordo com McInnes e colaboradores (2010), os genes presentes nas células bacterianas competentes estão envolvidos no mecanismo de captação de DNA e também podem transportar frações de DNA cromossômico e plasmídeos.

A competência natural para a transformação como mecanismo de transferência horizontal de genes foi descoberto pela primeira vez em 1928 por Frederick Griffith ao pesquisar a troca de loci entre as cepas de *Streptococcus pneumoniae* e posteriormente foi comprovada a mesma característica em outras espécies de patógenos gastrointestinais, como *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Vibrio cholerae* (ZENG; LIN, 2017; BLOKESCH, 2016). Ning e Wang (2018) relatam que esse mecanismo promove a disseminação de genes de resistência entre as bactérias contribuindo para o aumento da resistência aos antibacterianos.

Outros estudos demonstraram que as cepas de *Streptococcus pneumoniae* apresentam um mecanismo de restrição-modificação de DNA (RN), que desempenha a função de proteção do genoma contra a invasão de material genético desconhecido. Esse mecanismo é constituído de um DpnII, associada ao DpnM, que metila DNA para proteger da DpnI restrição II e também da metilase DpnA que contribui na proteção de DNA estrangeiro e permitiu a troca genética, além de auxiliar na disseminação de ilhas de patogenicidade presente somente em espécies patogênicas e incluindo o locus da cápsula bacteriana. As características RN presentes nas cepas bacterianas as tornam competentes para a transformação genética (JOHNSTON *et al.*, 2013).

### 3.6 Mutação

As mutações espontâneas em células bacterianas ocorrem de maneira aleatória como um erro de replicação, deleção ou reparo incorreto presente na sequência de bases de uma determinada região do DNA danificado que podem ser transmitidas para as próximas gerações. Nos últimos 10 anos ficou comprovado que as mutações também podem surgir durante a interrupção do ciclo celular, uma vez que as células apresentam

condições limitadas de proliferação imposta pelo ambiente (GANGLOFF; ARCANGIOLO, 2017).

Recentes pesquisas relatam uma das principais causas para o surgimento de mutações celulares que pode ser ocasionada pela exposição prévia a um determinado agente mutagênico tanto físico quanto químico (radiação ultravioleta ou ionizante e alquilante) nas seqüências de nucleotídeos do DNA, de modo a produzir fenótipos de resistência abrigo pelo menos um gene de resistência que controle determinadas enzimas para inativa um agente antibacteriano como, por exemplo, o gene *gyrA* conferir resistência a *Escherichia coli* contra às quinolonas (SCHERER *et al.*, 2017; GANGLOFF; ARCANGIOLO, 2017; DZIDIC'; SUSKOVIC', 2008).

### 3.7 Elementos genéticos móveis

Os elementos genéticos móveis são pequenos segmentos de DNA difundido entre os genomas bacterianos que podem mover-se de uma região para outra por meio de pulos, transportando informações genéticas para dentro da célula (CEHOVIN; LEWIS, 2017). Os elementos móveis mais conhecidos são os plasmídeos, transposons e integrons por serem considerados os principais fatores envolvidos na disseminação de genes de resistência capazes de codificar as diferentes proteínas que conferir resistência aos antibióticos (REYES *et al.*, 2020), além do envolvimento na patogenicidade e simbiose contribuindo para uma rápida evolução e adaptação do microorganismo (SHINYANI, 2017).

#### 3.7.1 Plasmídeos

Os plasmídeos são considerados elementos genéticos de transferência horizontal por apresentarem uma forma de pequenas moléculas de DNAs circulares de fita dupla encontrados nas células procarióticas e eucarióticas, com tamanho de aproximadamente 2 a 500kb e por serem extra-cromossômicos devido à capacidade de auto-reaplicação, além de conterem genes importantes para a sobrevivência e a adaptação ambiental (KOTHARI *et al.*, 2019).

Nas bactérias, as principais vantagens transmitidas pelos os genes de resistência transportados pelos plasmídeos são a de aumentar a disseminação da resistência aos antibacterianos (bacitracina e quinolona), desinfetantes e metais pesados (cobre e

arsênio), como também atua na codificação dos fatores de virulência (WANG; YOU, 2020; HE *et al.*, 2013; CARATTOLI, 2013; NOVAIS *et al.*, 2010).

Os plasmídeos são classificados conforme a sua dimensão e complexidade genética. (i) plasmídeo conjugativo é considerado a pedra angular para a transferência horizontal de genes e por apresentar as maiores dimensões, além de desempenhar papéis fundamentais para a disseminação de genes de resistência aos antimicrobianos e xenobióticos. Os genes contidos neste elemento são bem diversificados em suas funções como codificadores de proteínas desconhecidas como, por exemplo, na espécie *Neisseria gonorrhoeae* os genes *ssb* e *trfA* são responsáveis pelo início da replicação e o *tra* pela transferência conjugativa (FERNANDEZ-LOPEZ *et al.*, 2017).

O (ii) plasmídeo não-conjugativo é caracterizado por possui as menores dimensões, capacidade de auto-replicação e compartilhamento de seqüências repetitivas com o cromossomo, inclusive permitir a mobilidade para outra célula através do plasmídeos conjugativos (CEHOVIN; LEWIS, 2017).

### 3.7.2 Transposons

Os transposons são pequenos segmentos de DNAs que possuem a capacidade de locomover-se através de saltos de uma região para outra no cromossomo, plasmídeo ou locais distintos no genoma bacteriano, por esse motivo são denominados de genes saltadores e integrantes do grupo de elemento genético transponível descoberto em 1940 pela geneticista Barbara McClintock (HU; ZHOE, 2018; BABAKHANI; OLOOMI, 2018) que desempenha um importante papel na propagação de genes de resistência aos antibacterianos (BABAKHANI; OLOOMI, 2018), como os  $\beta$ -lactâmicos, sulfonamidas e tetraciclina (FOLEY; LYNNE, 2008).

Segundo Moreira e colaboradores (2013), o transposon apresenta uma enzima denominada de transposase que executa a função de clivar, transportar e incluir pedaços de DNA de uma molécula de DNA em outra no processo de remontagem, dessa maneira fica evidente que os transposons contem um arsenal de informação armazenada para ajudar na sua própria transposição.

O mecanismo de transposição é categorizado em duas principais classes. A classe I ou retroelemento refere-se aos elementos do tipo Zorro transposto através de um mediador de RNA ou pode ser realizada pela enzima transcriptase reversa. Essa classe está presente no genoma bacteriano e contribuindo para o aumento da resistência à

tetraciclina. Isso se deve devido à existência dos genes *pol* e *gag* que são responsáveis por codificar as diferentes proteínas encontradas nas células; Os elementos da classe II ou transposon de DNA caracterizam-se por possuírem repetições invertidas e transpostas através de um intermediário de DNA, ou seja, um mecanismo de corte e colagem de cópias transcrita durante o seqüenciamento do material genético e identificada pela enzima Tase que inserir o transposon em uma região alvo (BABAKHANI; OLOOMI, 2018; IGNACCHITI *et al.*, 2011).

### 3.7.3 Integrons

Os integrons foram descobertos em 1980 como integrantes dos elementos transponíveis capazes de disseminar genes de resistência aos diferentes antibióticos como ampicilina, cloranfenicol, espreptomicina, sulfametoxazol, tetraciclina e trimetropim, além de serem transmitidos para outros determinantes com funções que podem influenciar no aumento da virulência e patogenicidade. Esse integrante apresenta ampla dispersão na família Enterobacteriaceae, principalmente no gênero *Shigella*, e em outras espécies de bactérias Gram-negativas como *Vibrio cholerae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os genes do tipo exógenos são reconhecidos e englobados aos integrons que possui uma arquitetura exclusiva chamada de genes de cassete (pequenos elementos móveis incapazes de se mover), e a sua inclusão ocorre pelo sistema de recombinação sítio-específico (GHALY *et al.*, 2020; BARRANTES; ACHI, 2016; SABATÉ; PRATS, 2002).

Segundo Ploy e colaboradores (2000), os integrons possuem algumas características essenciais para executar a atividade de capturar, trocar, reorganizar e expressar genes exógenos como: um gene *intl* que codifica a enzima integrase; região específica de recombinação *attI*; e por último, um promotor *Pant*. É no segmento conservado 5' que os genes cassetes são transcritos através do promotor, e à medida que os genes vão sendo codificados conferir resistência a maioria dos antibióticos e antissépticos. Em contraste com o segmento conservado 3', apenas um único gene cassete é adicionado e consta com presença de uma seqüência de recombinação conhecida como região recombinante do tipo attC.

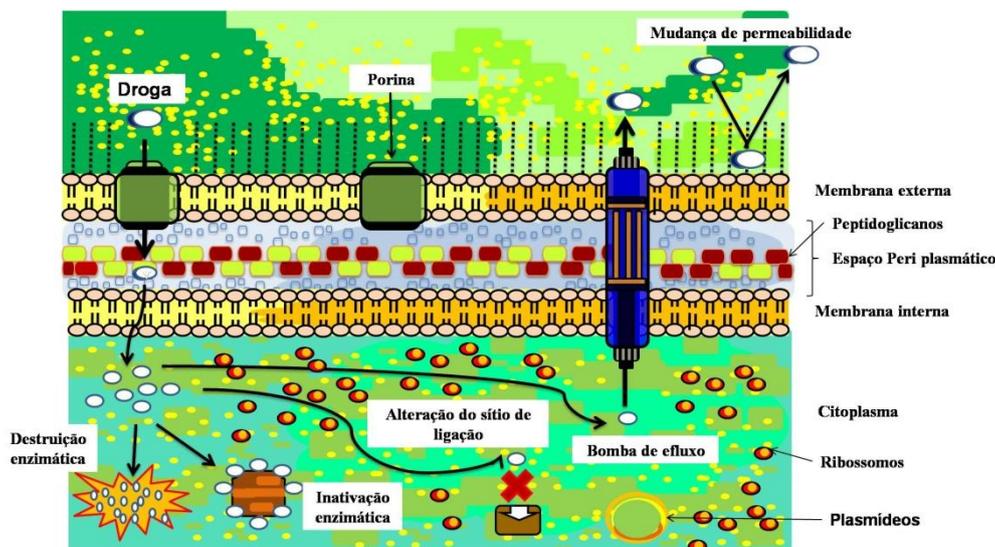
No cromossomo bacteriano foi relatado uma existência abrangente de 90 classes de integrons dessemelhantes, aos quais também podem ser encontrado em associação com outros elementos transponíveis como os plasmídeos, transposões e seqüências de

inserção, e contendo uma diminuição no número de genes cassette integrados na região variável responsável por conferir resistência aos antibióticos. Entre todas as classes de integrons, a primeira classe desempenha um importante papel na propagação de genes de resistência dificultando o tratamento clínico com os antibacterianos e se tornando um agravante mundial para combater as enfermidades patogênicas (GILLINGS *et al.*, 2008).

### 3.8 Mecanismos gerais de resistência

As bactérias podem adquirir ou desenvolver resistências aos antibióticos por diferentes mecanismos (figura 1) enquadrados em grupos principais: (i) Destruição ou inativação enzimática do fármaco: como as penicilinas e cefalosporinas de origem natural que compartilham estruturalmente o anel  $\beta$ -lactâmico, alvo da enzima  $\beta$ -lactamases que desempenha o papel de inativador de antibiótico por meio da hidrólise e sem a interativa com as proteínas fixadoras de penicilinas (*Penicillin Binding Proteins-PBPs*) (SILVA; AQUINO, 2018; KHAMENEH *et al.*, 2016); (ii) Modificação do alvo de fármacos por mutação genética ou modificação pós-tradução do alvo (BLAIR *et al.*, 2015; WRIGHT, 2011), refere-se à ocorrência de uma alteração no local ou sítio de ligação do fármaco que interfere na interação, fármaco-sítio, diminuindo sua afinidade. O motivo desta alteração está relacionada aos peptídeoglicanos e interferências na síntese protéica/DNA. Outro motivo está ligado à reprodução através da conjugação, contato entre células, onde se faz uso de elementos móveis, por exemplo, plasmídeos e transposons para aquisição de material genético (SILVA; AQUINO, 2018; TAFUR; TORRES; VILLEGAS, 2008); (iii) Alteração da permeabilidade da membrana celular: ocorre quando a droga entra na célula por meio da difusão simples na bicamada de fosfolipídios, constituinte da membrana, e também pelas porinas ou canais membranares em difusão facilitada ou *self promoted uptake* (DECLOUR, 2009; DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008). (iv) Bomba de efluxo ou ejeção: minimizam as concentrações intercelulares de certas substâncias, liberando-as no meio extracelular sem que haja a ocorrência degradativa do material genético, interferindo na penetração destas através da membrana plasmática (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

**Figura 1:** Sistemática dos mecanismos de resistência bacteriana.



Fonte: Elaborada pelo autor.

### 3.9 Principais classes de antibióticos que apresentam resistência

- Aminoglicosídeos

As células procarióticas podem adquirir resistência aos aminoglicosídeos por diferentes mecanismos como: inativação de antibióticos, é o mecanismo mais comum para essa classe de antimicrobiana aonde a enzima acetiltransferases possui a capacidade de atacar um grupo amino específico, assim como as fosfotransferases e adenililtransferases que atuam na modificação do grupo hidroxila, interrompendo a ligação ao ribossoma; e o outro mecanismo é a modificação do sítio de atuação, ocorre por meio de mutações pontuais em 16s RNAr da subunidade 30s que é codificado pelo gene *rrs* e também a proteína S12 pelo *rpsL* ou pode acontecer por metilação pós-transcricional que afeta a afinidade antibiótico-sítio (BOCKSTAEEL; VAN AERSCHOT, 2009).

Segundo Ibacache-Quiroga *et al.* (2018), as mutações ocorridas no citocromo das espécies *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* contribui para o aumento da resistência aos aminoglicosídeos, bem como a ação de três enzimas envolvidas na modificação da droga, acetiltransferases, metiltransferases e nucleotidiltransferases.

- Anfenicóis como o cloranfenicol

A resistência ao cloranfenicol é realizada pela acetiltransferase, uma enzima que atua no mecanismo de inativação do antibacteriano através do transporte do grupo acetila da acetil CoA resultando na diminuição da interação da droga com o RNAr. Isso acontece devido à existência do gene *gato* em células bacterianas que possuem pequenas semelhanças homólogas, grande diversidade de enzimas e a maioria localizada nos plasmídeos. Essa enzima codificada por genes transportados pelos plasmídeos esta predominado nas espécies como *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009; FLUIT *et al.*, 2001).

- $\beta$ -Lactâmicos

As bactérias podem resistir à ação dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos por diferentes mecanismos, entre eles se destacam: a inativação enzimática que possui a capacidade de inativar ou neutralizar os agentes antimicrobianos por meio da hidrólise do anel  $\beta$ -lactâmicos, atividade gerada pela enzima  $\beta$ -lactamases (BERTONCHELI; HORNER, 2008); alteração do local de ação, mecanismo de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos provém de mutações nas proteínas fixadoras de penicilinas diminuindo a interação da droga ao local de ligação. Em *Staphylococcus aureus*, o gene *mecA* é responsável por criptografar as proteínas de ligação à penicilina de baixa afinidade e sendo exclusivamente encontrado em plasmídeos ou cassete cromossômico estafilocócico *mec* (SCC*mec*), transmitindo os genes para a resistência aos antibióticos (RICE, 2012; BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009).

Gusatti e colaboradores (2009) relatam outro mecanismo que contribui para a resistência em patógenos que são as bombas de efluxos, responsável pela remoção dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas e cefalosporina) do seu local de ação antes de executar a sua função como, por exemplo, a bomba AdeABC presente em *Acinetobacter* spp. é um transportador de efluxo inserido na Superfamília de Divisão de Resistência-Nodulação.

- Fluroquinolonas como a rifamicina

A resistência ao grupo fluoroquinolona acontece devido à modificação da subunidade  $\beta$  da enzima RNA polimerase por meio de mutações em locais específicos do cromossomo bacteriano, como em *Mycobacterium tuberculosis*, impedindo a união do antibiótico com as enzimas (ZHANG *et al.*, 2019). Outro mecanismo que impede o antibacteriano de realizar as suas funções são as bombas de efluxos do tipo Rv0783 pertencente à Superfamília de Facilitadores Principais, Rv2936 e Rv0933 dos Transportadores de Cassete de Ligação de ATP que carregam as partículas e liberando-as no meio externo mostrando o envolvimento com a resistência em micobactérias ocasionado pela mutação no gene *rpoB* que aumenta a atividade do sistema (PANG *et al.*, 2013).

Bockstael e Van Aerschot (2009) mencionam que a neutralização de antibióticos pode acontecer através de enzimas modificadoras de hidroxila na posição 23, como a ADP-ribosiltransferase e monooxigenase, que prejudica com a conexão à RNA polimerase.

- Glicopeptídeos

A vancomicina e teicoplanina pertencem a esta classe de agente antimicrobiano, e sua resistência adquirida esta baseada na alteração do sitio de ligação, isto é, uma substituição do alvo de D-alanil-D-alanina para D-alanil-p-lactona ou D-alanil D-serina no terminal C que conseqüentemente interferir na redução da afinidade da ligação (BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009).

Segundo Rice (2012), Cattoir e Leclercq (2010), a presença do cluster dos genes *VanA* transmitidos pelos transposons são responsáveis por facilitar a resistência, ou seja, a produção de VanA como uma nova enzima D-ala-D-Ala ligase apresenta resistência a ambos os antibióticos e o fenótipo do tipo VanB conferir resistência a vancomicina, porém é suscetível à teicoplanina. Ambos os fenótipos estão difundidas nas espécies de *Enterococcus faecium* e *Staphylococcus aureus*.

- Lipopeptídeos como a daptomicina

O mecanismo de resistência à daptomicina ainda não está parcialmente elucidado, pois as únicas informações conhecidas são: a mudança de carga na superfície da membrana bacteriana interrompe a interação com o antibiótico. O motivo para essa

alteração na membrana pode esta relacionada às mutações na fosfatidilglicerol lisiltransferase que fabricara a lisilfosfatidilglicerol, carregada positivamente; Outro mecanismo é a modificação no metabolismo da membrana fosfolipídica que implicar na redução e interação do antibiótico devido às baixas quantidades de fosfatidilglicerol; E por último são as alterações dos reguladores transcricionais, *walkR* ou *vraSR*, que são responsável em executar as respostas ao estresse do envelope bacteriano, homeostase celular e também pela resistência as drogas (BARROS *et al.*, 2019).

- Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas B

A resistência aos antibióticos macrolídeo, lincosamida e estreptogramina B, quimicamente semelhantes, advém de três mecanismos principais: alteração do local de ação, inativação enzimática e bomba de efluxo, cujas proteínas são codificadas pelos genes *erm*, *lin*, *mef*, *msr*, *vga* e entre outros (JUDA; CHUDZIK-RZAD; MALM, 2016; BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009).

A alteração do local de ação, dá-se através de uma alteração pós-transcricional do componente 23S RNAr na posição A2058 da subunidade ribossômica interposto pela enzima, adenina-N6-metiltransferase, levando a uma resistência cruzada. O gene *erm* é bem diversificado em células bacterianas que podem conter os tipos *ermA*, *ermB*, *ermC* ou *ermF*, todos envolvidos no processo de metilação e sua disseminação ocorre por meio de elementos genéticos móveis (plasmídeos e transposons), transmitindo a informação para diminuir a ligação do antibiótico ao ribossomo. As mutações geralmente acontecem nas proteínas L4 e L22 do ribossomo (LECLERCQ, 2002).

O segundo mecanismo de resistência é baseado na inativação enzimática do antibiótico, ou seja, algumas espécies bacterianas como *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecium* são capazes de sintetizarem as enzimas fosfotransferases e nucleotidiltransferases criptografadas pelos genes *mph* e *lnu*, desempenhando o papel de inativador de substâncias indesejadas (JUDA; CHUDZIK-RZAD; MALM, 2016; LECLERCQ, 2002).

O último mecanismo envolvido na resistência intrínseca são as bombas de efluxos, aonde os genes *mef* e *msr* codificam as inúmeras proteínas encontradas no cromossomo ou plasmídeo, no intuito de causar a extrusão dos antibióticos. Ambos os genes estão presentes em dois sistemas de efluxos ativos secundários, Transportadores de Cassete de Ligação de ATP e Superfamília de Facilitadores Principais, predominado

no gênero *Staphylococcus* (PEREIRA *et al.*, 2016; BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009; LECLERCQ, 2002).

- Oxazolinidonas

As mutações pontuais ocorrem no domínio V do gene 23S RNAr contido em cromossomos bacterianos com a capacidade de codificá-lo, isso resultara na baixa afinidade de conexão com o sítio-alvo e também em modificações no conjunto de proteínas ribossomais L3, L4 e L22 (ALMEIDA; MAMIZUKA, 2015). O gene *Cfr* é um determinante para a resistência ao antibiótico linezolida, ocasionada pela ação modificadora da enzima metiltransferase no grupo adenosina contida na região A2503 do 23S RNAr (BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009). Embora outros estudos apontem mutações ocorridas no RNAr em plasmídeos e operons das espécies *Escherichia coli* e *Mycobacterium smegmatis*, comprovando a existência de um padrão de resistência em regiões específicas e modificadas no RNAr por meio de sobreposição de grupos em outras espécies como, por exemplo, *Enterococcus faecium*, *Halobacterium halobium*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (LONG; VESTER, 2011).

- Polimixinas

Os antibióticos polipeptídicos contidos na classe polimixina atuam na membrana citoplasmática das células bactérias e também na membrana externa das espécies Gram-negativas ligando-se aos fosfolipídios, ocasionando extravasamento do conteúdo e morte celular. O uso inapropriado do antibiótico levou ao aumento da resistência durante o tratamento clínico (GIRARDELLO; GALES, 2012). Seu mecanismo de resistência é caracterizado por ser intrínseco, mutacional e adaptativo. Os dois sistemas reguladores PhoP/Q e PmrA/B em bactérias são responsáveis por intermediar a resistência ao grupo polimixina conduzindo o bloqueio pela modificação fosfato da porção do lipídeo A em lipopolissacarídeos para substituintes de amina, como 4-amino-4-desoxi-1-arabinose ou fosfoetanolamina. No gênero *Acinetobacter* e *Salmonella*, os genes *pmrC* está implicado na modificação PEtn do lipídeo A e também em criptografar a enzima fosfoetanilamina transferase (TRIMBLE *et al.*, 2016).

- Quinolonas

Segundo Jiang e colaboradores (2014) esta classe apresenta dois mecanismos de resistência bem elucidado e predominado em membros da família Enterobacteriaceae. O primeiro mecanismo é a alteração do local de ação e absorção reduzida. O surgimento de resistência as quinolonas ocorre durante o tratamento clínico em decorrência as mutações espontâneas em locais específicos do cromossomo bacteriano e nos genes (*gyrA*, *gyrB*, *parC* e *parE*) codificadores das enzimas DNA-girase e topoisomerase IV, interferindo na afinidade do antibiótico.

O segundo mecanismo que contribui para a resistência são as referidas bombas de efluxos que possui um transporte ativo do antibiótico para extrusão no meio extracelular, impedindo-o de exercer a sua atividade no interior da célula bacteriana. Em *Staphylococcus aureus* é bem caracterizada a bomba NorA; *Escherichia coli* com a bomba AcrAB; *Streptococcus pneumoniae* com as bombas PmrA e EmeA (DE SOUZA, *et al.*, 2010; BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009; OETHINGER *et al.*, 2000).

Os genes *qnr* disseminados pelos plasmídeos foi descoberta pela primeira vez em 1998, sendo compostas por cinco famílias (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* e *qnrS*) codificadoras das diferentes proteínas que atuam na defesa da DNA-girase contra o efeito das quinolonas (JIANG *et al.*, 2014), assim como os genes *qepA* e *oqxAB* que regulam o sistema de efluxo ao serem mutados (WONG; CHAN; CHEN, 2015).

As modificações estruturais que ocorrem na membrana externa bacteriana, especificamente nos canais ou porinas, podem diminuir a permeabilidade da membrana e aumentar à resistência as diferentes classes de antibióticos desta classe (DE SOUZA, *et al.*, 2010).

- Sulfonamidas

A resistência bacteriana às sulfonamidas pode ser desenvolvida por meio de mutações aleatória nos genes *d(h)fr* e *sul 1/2/3* encontrados em transposons ou plasmídeos, sendo responsáveis pela troca de apenas um aminoácido na enzima di-hidrofolato-redutase ou pela codificação em dihidropteroato sintetase (WANG *et al.*, 2014; BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009). O outro mecanismo de resistência bacteriana que contribui para a expulsão da droga é o sistema de efluxo do tipo TbtB,

enquadrada na Superfamília de Divisão de Resistência-Nodulação presente em *Pseudomonas stutzeri* (LI; NIKAIDO, 2009).

- Tetraciclinas e gliciclinas

A resistência a tetraciclina e também a classe derivada (gliciclinas) são mediadas por quatro mecanismos. (i) A alteração de permeabilidade destas duas classes de antibióticos ocorre devido a uma modificação das proteínas porinas, como a OmpF, demonstrando o envolvimento na resistência e restringindo a difusão das drogas na região periplasmática em bactérias Gram-negativas. (ii) Alteração do local de ação, a produção de uma determinada proteína Tet no citoplasma que executar a função proteção do ribossomo e com a capacidade de desloca o antibiótico do seu alvo (FERNÁNDEZ; HANCOCK, 2012; BOCKSTAEEL; VAN AERSCHOT, 2009).

Linkevivius e colaboradores (2016), Bockstael e Van Aerschot (2009) relatam que esta forma de resistência é mais acentuada as proteínas do (iii) sistema de efluxo da Superfamília Grande Facilitador que são codificadas pelo gene *tet(x)* representados por *tet(A)* e *tet(K)* para transportar o antibiótico para o exterior, enquanto os genes *tetM*, *tetO* e *tet(Q)* conferem proteção ao ribossomo contra a ação das drogas.

O último mecanismo é a (iv) inativação enzimática da droga através do Tet (X) que possui a capacidade de inativa um hidroxilado em C11a e quebrar a interação com  $Mg^{2+}$ , além de utilizar o NADPH como cofator de flavina para produzir peroxiflavina que translocar um hidroxil para posição C11a nucleofílico do enol (MARKLEY; WENCEWICZ, 2018).

### 3.10 Principais classes de antifúngicos que apresentam resistência

- Alilaminas como terbinafina

Bondaryk, Kurzathowski e Staniszewska (2013) mencionam que a resistência ao grupo pode acontecer através de uma substituição de aminoácido em Erg1 presente na célula fúngica ou pode estar associada aos diferentes genes codificadores de inúmeras proteínas transportadores do tipo CDR1, AGP2 e HOL3 contida na membrana celular. O efeito gerado pelo gene atribui à capacidade de translocar a droga (terbinafina)

armazenada no interior da célula e liberando-a no meio externo. Este tipo de mecanismo de resistência através das bombas de efluxos é o mesmo sistema utilizado no transporte de agentes antifúngicos do tipo azólico.

- Azóis

A resistência ao grupo azólico acontece devido a uma alteração na enzima 14- $\alpha$ -esterol-desmetilase por meio de acúmulo de mutações no gene *ERG11*, impedindo a união do antifúngico com as enzimas alvo. Outra mutação envolvendo a síntese do ergosterol ocorre no gene *ERG3* da C5,6-esterol desaturase que contribui para o aumento da resistência em célula fúngica aos fármacos desta classe ou pode interferir na conversão do 14 $\alpha$ -metilfecosterol em 14 $\alpha$ -metil-3,6-diol (BERTO *et al.*, 2018; COWER *et al.*, 2014).

Prasad e Rawal (2014) relatam outro mecanismo em célula fúngica que contribui para a resistência ao grupo são chamadas bombas de efluxos ou ejeção, responsável pela retirada dos antifúngicos do tipo azólico no interior da célula, transportando-a e liberando no meio extracelular como, por exemplo, as bombas Cdr1, Cdr2 e CaMdr1p presente em *Candida albicans* é um transportador de efluxo inserido na Superfamília de Cassete de ligação de ATP (ABC) e também na Superfamília de Facilitadores Principais (MFS). Ambos os transportadores ao serem codificados por diferentes genes (*CDR* e *MDR*) atribui a capacidade de ativar a superexpressão seguida pelo aumento do efluxo de drogas azólicas, como fluconazol.

- Equinocandinas

A resistência aos antifúngicos pertencente à classe das equinocandinas é realizada pela substituição de aminoácidos encontrados nas subunidades FKs da  $\beta$ -1,3-glucano sintase, sendo ocasionada por meio de mutação que atuam em dois locais específicos da enzima denominadas de “*hot spots*” (HS1 e HS2) que possuem resíduos de Arg1361, Phe641, Pro649 e Ser645 levando ao surgimento de fenótipos contendo pelo menos um genes para a resistência. Esses genes podem ser do tipo *FKS1*, *FKS2* e *FKS3* encontrada nas diferentes espécies do gênero *Candida*, como *Candida albicans* e *Candida glabrata*. O efeito gerado pela mutação pode decrescer a sensibilidade da

enzima a droga ou aumentar a concentração inibitória mínima (COWER *et al.*, 2014; MICHAEL; PFALLER, 2012).

- Polienos

O mecanismo de resistência a classe dos polienos tem como principal representante a anfotericina B (AmB) que está relacionada ao decréscimo de ergosterol presente na membrana celular fúngica devido a um defeito no gene *ERG3*. O efeito ocasionado pela deficiência deste componente pode resultar na diminuição de esterol contida na membrana e com capacidade de se conectar ao agente antifúngico, ou pode ser gerada através de mutações em genes *ERG 1, 2, 3, 4, 6 e 11* que codificam as enzimas envolvidas no processo de biossíntese do ergosterol (HULL *et al.*, 2012).

As mutações que ocorrem nos genes expressos *ERG2, ERG6* ou *ERG3/ ERG11* são capazes de determinar a resistência *in vitro* para anfotericina B em *Candida tropicalis*, onde haverá uma redução na produção de radicais livres e também em pode modificar a função mitocondrial (BERTO *et al.*, 2018). De acordo com Bondaryk, Kurzatkowski, Staniszevska (2013) e Kumar e Shukla (2010) mencionam que a resistência intrínseca e adquirida à AmB também foi comprovada em laboratório em ensaios *in vitro* e *in vivo* na cepa de *Candida albicans* e em outras espécies pertencente ao gênero *Candida*, e foi observada a presença de tubo germinativo nesta cepa fúngica analisada.

- Antifúngico flucitocina

Atualmente pouco se descobriu sobre o mecanismo de resistência a flucitocina (5FC) em células fúngicas, e de acordo com as informações baseadas em estudo de Chaabane e colaboradores (2019) relatam a ocorrência de mutação gene *FURI* de *Candida auris* com capacidade de provocar uma substituição de aminoácidos F211I. Outro estudo posterior relatado por Bondaryk, Kurzatowski e Staniszevska (2013) afirmam que a resistência ao agente antifúngico está relacionada ao déficit enzimático da permease envolvida em diferentes atividades como captação, transporte de citosina e transformação. Assim com diversas enzimas capazes de codificar diferentes genes que contribui para o aumento da resistência à 5FC e fluconazol em espécies do gênero *Candida*, como *Candida* sp.

### 3.11 Estratégias para conter a resistência aos fármacos

Nas últimas décadas a eclosão e disseminação de bactérias resistentes aos antibióticos vêm aumentando gradativamente em todos os países do globo terrestre por ser considerado um dos principais problemas de saúde pública seguida de crises econômicas (BROOKS; BROOKS, 2014). A resistência patogénica é responsável por apresentar um percentual de mortalidade que sobe para 80% em pacientes que não responde de maneira eficaz ao tratamento a antibióticos, de modo que as terapias atuais estão se tornando inoperante pela falta de estratégias para combater as infecções (DIAZ; ANTONARA; BARTON, 2018; PAIM; LORENZINI, 2014).

Segundo os relatos do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC- *Centers for Disease Control e Prevention*) dos Estados Unidos, Agência Européia de Medicamentos (EMA - *European Medicines Agency*) e do Centro Europeu para Prevenção e controle de Doenças (ECDC-*European Centre for Disease Prevention and Control*), é mencionado o número de mortes anuais em humanos ocasionados pelas bactérias multirresistentes nestas duas potências econômicas que são de aproximadamente 23.000 e 25.000 mortes respectivamente. Isso custa à economia Norte America 55 bilhões de dólares anuais investidos em saúde pública e também na produtividade, assim como na União Européia que investe 1,5 bilhões de euros (DIAZ; ANTONARA; BARTON, 2018; UCHIL *et al.*, 2014).

A preocupação em torno deste problema tem alarmado o Sistema Mundial de Saúde Pública devido à rápida disseminação dos genes bacterianos com capacidade de conferir resistência aos diferentes antibióticos e também por apresentar uma maior probabilidade de transmissão entre indivíduos. Isso acontece porque as bactérias estão presentes em quase todos os ambientes, tanto no hospitalar quanto no comunitário, causando uma insegurança nas pessoas que temem em adquirir uma infecção como, por exemplo, pacientes cirúrgicos que colocam as suas próprias vidas em riscos e apóiam-se com as poucas opções estratégicas durante o tratamento (BARANCHESHME; MUNUIR, 2018).

A resistência aos antibióticos segundo o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge –INSA (2010) é um problema enfrentado em todos os países do mundo devido ao rápido crescimento e a impossibilidade de controlar as infecções, levando a humanidade para um futuro pré-antibiótica renunciado por alguns pesquisadores. Embora, outros cientistas acreditem em novas investigações e uso racional das drogas

na intenção de contornar esta situação, desde que os países envolvam-se através do reconhecimento do problema comum e ajudar através de esforços na busca de uma solução ou novas estratégias para driblar a resistência bacteriana.

No âmbito internacional a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization - WHO*) tem como principal prioridade combater a resistência aos antibióticos, assunto abordado em um plano de ação global aprovado em 2015 na Assembléia Mundial da Saúde, visando à prevenção e o tratamento de infecções. Plano adotado em uma declaração realizada em 2016 em Nova York pelos Chefes de Estado na Assembléia Geral das Nações, se comprometendo e envolvendo os profissionais da saúde humana e veterinária, inclusive os setores agrícolas (WHO, 2020).

WHO (2020), Paim e Lorenzi (2014), e também Uchil e colaboradores (2014), relatam algumas estratégias de prevenção e tendo como finalidade o decaimento relativo à questão do aumento da resistência patogênica:

- Cultura de vigilância microbiológica;
- Desinfecção de superfícies contaminadas e limpeza freqüente dos leitos hospitalares;
- Educação continuada dos profissionais da saúde (enfermeiros, farmacêuticos, médicos e microbiologistas);
- Evitar o uso de antibióticos quando não atender más ao tratamento e nem exigir do profissional de saúde uso contínuo, respeitando o tempo de tratamento;
- Evitar contato próximo com pessoas infectadas;
- Higienização adequada das mãos e alimentos;
- Investir em novos estudos para compreender os diferentes mecanismos de resistências, evolução e disseminação bacteriana, e obtenção de novas drogas com novos alvos;
- Isolar pacientes infectados;
- Informar e ensinar a população sobre os meios de transmissão e prevenção;
- Nunca usar sobras ou compartilhamento da droga;
- Praticar sexo seguro e também manter as vacinas em dia;
- Seguir a orientação prescrita pelo profissional de saúde ao usar antibióticos e respeitando o horário para cada dosagem;
- A profilaxia só deve ser empregada em casos de infecção;
- Usar antibióticos quando prescrito por um profissional de saúde certificado;
- Uso de teste de susceptibilidade antimicrobiana;

- Utilizar antibióticos que possui atividade de espectro estreito para combater apenas o patógeno causador da enfermidade.

Recentes estudos investigativos apontam a terapia fágica como uma estratégia promissora que poderá driblar a resistência aos antibióticos utilizando bacteriófagos, vírus com capacidade de infectar, danificar e matar as células bacterianas no hospedeiro, salvando a sua vida. Na era pós-antibiótica, os fármacos estão perdendo a sua funcionalidade e eficácia na antibioticoterapia devido ao crescimento gradual de patógenos resistentes que pode colapsar o Sistema Mundial de Saúde. Este problema relacionado à resistência requer medidas imediatas e por isso a necessidade de implantar a terapia fágica como parte das estratégias multidimensionais (ALTAMIRANO; BARR, 2019).

Outro meio estratégico que está sendo investigado pelos cientistas para oferecer benefícios terapêuticos prolongado são as chamadas nanoantibióticos, ou seja, uma nano formulação dos antimicrobianos existentes para combater a resistência as drogas através de partículas funcionais (óxido de zinco e óxido de prata) para alvos específicos. Suas propriedades físico-químicas se destacam pela alta carga de drogas, liberação prolongada, alta afinidade de interação e eficácia antibacteriana, além de apresentar algumas vantagens como diminuir a resistência a antibióticos, reduzir os efeitos colaterais e melhor solubilidade. Esta nova tecnologia tem desafiado as indústrias farmacêuticas em investir em novas alternativas para conter a resistência (RAMA *et al.*, 2019).

Segundo Munir e colaboradores (2020), a nanotecnologia poderá fornecer uma solução para o problema global ocasionada pela resistência microbiana, superando-a através das nano partículas que podem implementar os antibióticos com atividade bactericida, impedir a sobrevivência e disseminação de genes de resistência bacteriana, substituir os antimicrobianos e ser futuramente aplicado em terapias hospitalares. Sua capacidade pode inibir os diferentes mecanismos de resistência bacteriana, como bomba efluxo e até impedir a formação de biofilmes.

Existe uma previsão de que, até 2023, novas estratégias para tratamento e melhoramento dos fármacos atuais serão implantados nos países de acordo com a Organização Mundial da Saúde por meio de uma parceria entre entidades públicas e privadas associadas e incentivadas pela Parceria Global de Pesquisa e Desenvolvimento

de Antibióticos (*Global Antibiotic Research and Development Partnership - GARDP*) visando combater a resistência aos antibióticos e antifúngicos (WHO, 2020).

Vandeputte, Ferrari e Coste (2012) mencionam a existência de poucas estratégias aplicadas nas terapias hospitalares para conter o aumento de resistência causada por bactérias e fungos. Portanto, novos estudos serão necessários para melhorar o tratamento contra infecções causadas por patógenos resistentes, principalmente fúngicas, por conter uma limitação no arsenal terapêutico. Atualmente, os pesquisadores têm investigado novas alternativas para o desenvolvimento de novos antibacterianos e antifúngicos a partir de compostos bioativos (milbemicina) extraído de fontes naturais como as plantas. A descoberta por novas substância poderá atua na inibição da bomba de efluxo, restaurar a atividade da droga e diminui o aparecimento de patógenos resistentes aos fármacos.

### 3.12 Bomba de efluxo

As bombas de efluxos são constituídas por um agrupamento de diversas proteínas transmembranares envolvidas no bombeamento de inúmeras substâncias diferenciadas como os fármacos (cetaconal, fluconazol,  $\beta$ -lactâmicos, polimixinas, tetraciclina) e toxinas que estão retidas no interior das células vivas, tanto eucariótica quanto procariótica, liberando-as ativamente no meio ambiente extracelular. O funcionamento deste sistema depende de duas fontes energéticas para exercer a sua atividade uma proveniente hidrólise da adenosina trifosfato e a outra da força motriz dos prótons (PRASAD; RAWAL, 2014; LINKEVIVIVUS *et al.*, 2016; MUNITA; ARIAS, 2016).

Puzari e colaboradores (2020), e também Nynez-Samudio e Chesneau (2013) afirmam que os genes (*mef* e *msr*) atuam na codificação das diversas proteínas transportadoras com a capacidade de aumenta a atividade do sistema de extrusão. Isso acontece porque os genes ativam a superexpressão das bombas de efluxos atribuindo características específicas a cada superfamília em relação aos diferentes substratos que são transportados ou expulsos da célula, além de favorecer o surgimento de fenótipos resistentes aos fármacos em qualquer micro-organismo.

Os sistemas de efluxo são categorizadas em 6 grandes classes de superfamílias que são codificadas por diferentes genes transportados pelos cromossomos, plasmídeos, transposons e outros elementos móveis. Em células procarióticas se destacam: a

Superfamília de Divisão da Nodulação de Resistência contendo os genes representativos em *Acinetobacter baumannii* codificada pelo gene *AdeABC*, *Pseudomonas aeruginosa/mex* e *Serratia marcescens/ sdeAB*; na Superfamília Extrusoras de Toxinas e Múltiplos Fármacos em *Vibrio parahaemolyticus/ ydhE*; nos Transportadores da Superfamília de Facilitadores Principais em *Escherichia coli/ emrAB*; no Sistema de Resistência a Vários Fármacos Pequenos em *Escherichia coli/ emrE*; na Transportadores ABC em *Vibrio cholera/ vcaM*; e Família de Efluxo de Compostos Antimicrobianos Proteobacteriano em *Acinetobacter baumannii/ aceI* (LIU *et al.*, 2018; BELLO; DINGLE, 2018).

Novos estudos realizados em eucarioto, representado pelos fungos, foram possíveis elucidar a descoberta de apenas duas superfamílias de bombas de efluxos capazes de atribuir resistência aos antifúngicos, como os azóis. Elas são a Superfamília de Transportadores ABC encontrada na estrutura da espécie *Candida albicans* codificada pelo gene *CDR1* e *Candida glabrata/ CDR2, CgCDR1 e 2*; e os Transportadores da Superfamília de Facilitadores Principais presente em *Candida albicans/ com gene CaMDR1* e *Candida glabrata/ CgFLR1* (VANDEPUTTE; FERRARI; COSTE, 2012).

## REFERÊNCIAS

- ABDI, M.; GHOTASLOU, R.; GANBAROV, K.; MOBED, A.; TANOMAND, A.; YOUSEFI, M.; ASGHARZADEH, M.; KAFIL, H.S. *Acinetobacter baumannii* efflux pumps of antibiotic resistance. **Infection Drug Resistance**, v.13, p.423-434, 2020.
- ALMEIDA, L. M.; MAMIZUKA, E. M. Mutações no gene rRNA 23S associadas com a resistência à linezolida em *Staphylococcus aureus*. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, v.6, n.2, p.1815-1836, 2015.
- ALTAMIRANO, F. L. G.; BARR, J. J. Phage therapy in the postantibiotic era. **Clinical Microbiology Reviews**, v.32, n.2, e00066-18, 2019.
- ALVAREZ-ORTEGA, C.; WIEGAND, I.; OLIVARES, J.; ROBERT, E. W. H.; MARTÍNEZ, J. L. The intrinsic resistome of *Pseudomonas aeruginosa* to  $\beta$ -lactams. **Virulence**, v.2, n.2, p.144-6, 2011.
- ANDERSON, T. M.; CLAY, M. C.; CIOFFI, A. G.; DIAZ, K. A.; HISAO, G. S.; TUTTLE, M. D.; NIEUWKOOP, A. J.; COMELLAS, G.; MARYUM, N.; WANG, S.; UNO, B. E.; WILDEMAN, E. L.; GONEN, T.; RIENSTRA, C. M.; BURKE, M. D. Amphotericin forms an extramembranous and fungicida sterol sponge. **Nature Chemical Biology**, v.10, n.5, p.400-406, 2014.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gram-negativos - resistência aos antimicrobianos, 2007 Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo3/gramn\\_lacta2.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramn_lacta2.htm). Acesso em 12 de dezembro de 2020.
- ARAOS, R.; GARCÍA, P.; CHANQUEO, L.; LABARCA, J. Daptomicina: característica farmacológica y aporte em El tratamiento de infecciones por cocáceas gram positivas. **Revista chilena de infectología**, v.29, n.2, p.127-131, 2012.
- BABAKHANI, S.; OLOOMI, M. Transposons: the agents of antibiotic resistance in bacteria. **Journal of Basic Microbiology**, v.58, n.11, p.905-917, 2018.
- BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismo de resistência aos antibióticos**. 2013. 42f. (Dissertação de mestrado em ciências farmacêuticas) Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e tecnologia/ Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Lisboa. 2013.
- BARANCHESHME, F.; MUNUIR, M. Strategies to combat antibiotic resistance in the wastewater treatment plants. **Frontiers in Microbiology**, v.8, n.1603, p.1-12, 2018.
- BARROS, E. M.; MARTIN, M. J.; SELLECK, E. M.; LEBRETON, F.; SAMPAIO, J. L. M.; GILMORE, M. S. Daptomycin resistance and tolerance due to loss of function in *Staphylococcus aureus* *dsp1* and *asp23*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.63, n.1, p.1-12, e01542, 2019.

BARRANTES, K.; ACHI, R. A importância dos integrons para o desenvolvimento e propagação da resistência em *Shigella*: o caso da América Latina. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.47, n.4, pp.800-806, 2016.

BARRETEAU, H.; KOVAC, A.; BONIFACE, A.; SOVA, M.; GOBES, S.; BLANOT, D. Cytoplasmic steps of peptidoglycan biosynthesis. **FEMS Microbiology Reviews**, v.32, n.2, p. 168-207, 2008.

BELLO, A; DINGLE, T. C. What's That Resistance Mechanism? Understanding Genetic Determinants of Gram-Negative Bacterial. **Clinical Microbiology Newsletter**, v.40, n.20, p.165-174, 2018.

BELLO-LÓPES, J. M.; CABRERO-MARTÍNEZ, O. A.; IBÁÑEZ-CERVANTES, G.; HERNÁNDEZ-CORTEZ, C.; PELCASTRE-RODRÍGUEZ, L. I.; GONZALEZ-AVILA, L. U.; CASTRO-ESCARPULLI, G. Horizontal gene transfer and its association with antibiotic resistance in the genus *Aeromonas* spp. **Microorganisms**, v.7, n.9, 363p., 2019.

BELLO, D.P.P.; ACEVEDO, L.V.P.; CAYCEDO, M.Í.T.; LEAL, D.A.R.; IRIARTE, G.D.F. Uso de biocidas y mecanismos de respuesta bacteriana. **Revista Cubana Invest Bioméd**, 37, p.1-17, 2018.

BERTO,C.; WIETH, F.; HERMES, D. M. Bases da resistencia antifúngicas: uma revisão comentada. **Revista Uningá**, v.55, n.3, p.52-71, 2018.

BERTONCHELI, C. M.; HORNER, R. Uma revisão sobre metalo- $\beta$ -lactamases. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n.4, p.577-599, 2008.

BLAIR, J. M.; WEBBWE, M. A.; BAYLAY, A. J.; OGBOLU, D. O.; PIDDOCK, L. J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v.13, n.1, p.42-51, 2015.

BLAKE, K. L; O'NEILL, A. J. Transposon library screening for identification of genetic loci participating in intrinsic susceptibility and acquired resistance to antistaphylococcal agents. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.68, n.1, p.12–16, 2013.

BLOKESCH, M. Natural competence for transformation. **Current Biology**, v.26, n.21, R1126-R1130, 2016.

BOCKSTAEL, K.; VAN AERSCHOT, A. Antimicrobial resistance in bactéria. **Central European journal of Medicine**, v.4, n.2, p.141-155, 2009.

BOCKSTAEL, K.; . VAN AERSCHOT, A. Antimicrobial resistance in bactéria. **Central European Journal of Medicine**, v.4, p.141-155, 2009.

BROOKS, B.; BROOKS, A. E. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.30, n.78, p.14-27, 2014.

BRAR, R. K.; JYOTI, U.; PATIL, R. K.; PATIL, H. C. Fluoroquinolone antibiotics: An overview. **Adesh Univerty Journal of Medical Sciences e research**, v.2, n.1, p.26-30, 2020.

BROWN, J. R. Ancient horizontal gene transfer. **Nature reviews Genetics**, v.4, n.2, p.121-132, 2003.

BRUNTON, L. L.; CHARBNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodaman e Gilman**. 12<sup>o</sup>ed. Porto Alegre: AMGH, Artmdes, 2079p., 2012.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodaman e Gilman**. 13<sup>o</sup>ed. Porto Alegre: AMGH, Artmdes, 1738p., 2019.

BONDARYK, M.; KURZATKOWSKI, W.; STANISZEWSKA, M. Antifungal agents commonly used in the superficial and mucosal candidiasis treatment: mode of action and resistance development. **Postepy Dermatol Alergol**, v.30, n.5, p.293-301, 2013.

BOTO, L. Horizontal gene transfer in evolution: facts and challenges. **Proceedings of the Royal Society**, v.277, p.819-827, 2010.

CABEZÓN, E.; RIPOLL-ROZADA, J.; PEÑA, A.; DE LA CRUZ, F.; ARECHAGA, I. Towards an integrated model of bacterial conjugation. **FEMS Microbiology Reviews**, v.39, n.1, p.81-95, 2015.

CDC (Central for Disease Control and Prevention). Infographic: Antibiotic Resistance The Global Threat. Available online: [https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/antibiotic\\_resistance/antibiotic\\_resistance\\_global\\_threat.htm](https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/antibiotic_resistance/antibiotic_resistance_global_threat.htm). Acesso em: 03 agos. 2020.

CARDOSO, T. A. O.; VIEIRA, D. N. Study of mortality from infectious diseases in Brazil from 2005 to 2010: risks involved in handling corpses. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.21, n.2, p.485-495, 2016.

CARATTOLI, A. Plasmids and the spread of resistance. **International journal of Medical Microbiology**, v.303, n.6-7, p.298-304, 2013.

CARVALHO, V. D'N.; COGO, L. L. Resistência às polimixinas em bactérias Gram-negativas: uma revisão microbiológica. **Visão Acadêmica**, v.15, n.1, p.119-129, 2014.

CARRILLO-MUÑOZ, A. J.; TUR-TUR, C.; HERNÁNDEZ-MOLINA, J. M.; SANTOS, P.; CÁRDENES, D.; GIUSIANO, G. Antifúngicos disponibles para El tratamiento de lãs micosis ungueales. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v.27, n.2, p.49-56, 2010.

CARRILLO-MUÑOZ, A. J.; GIUSIANO, G.; EZKURRA, P. A.; QUINDÓS, G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. **Revista Española de Quimioterapia**, v.19, n.2, p.130-139, 2006.

CATALÁN, M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistêmicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v.23, n.1, p.39-49, 2006.

CATTOIR, V.; LECLERCQ, R. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. **Médecine/Sciences**, v.26, n.11, p.936-942, 2010.

CEHOVIN, A.; LEWIS, S. B. Mobile genetic elements in *Neisseria gonorrhoeae* movement for change. **Pathogens and Disease**, v.25, n.6, p.1-12, ftx071, 2017.

CHAABANE, F.; GRAF, A.; JEQUIER, L.; COSTE, A. Review on antifungal resistance mechanisms in the emerging pathogen *Candida auris*. **Frontiers in Microbiology**, v.10, n.2788, p.1-8, 2019.

COOPER, J. M.; MICHELOW, I. C.; SÁNCHEZ, P. J. Em tempo: a persistência da sífilis congênita no Brasil-mais avanços são necessários. **Revista Paulista de Pediatria**, v.34, n.3, p.251-253, 2016.

COSTA, A. L. P.; JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica**, v.7, n.2, p.45-57, 2017.

COWEN, L. E.; SANGLARD, D.; HOWARD, S. J.; ROGERS, P. D.; PERLIN, D. S. Mechanisms of antifungal drug resistance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.5, n.7, a019752, 2014.

DAGHRIR, R.; DROGUI, P. Tetracycline antibiotics in the environment: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v.11, n.3, p.209-227, 2013.

DECLOUR, H. A. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. **Biochimica et Biophysica Acta**. V.1749, p.808-816, 2009.

DE LA LIAMA-CELIS, N.; HUARTE-LACUNZA, R.; GÓMEZ-BARAZA, C.; CANAMARES-ORBIS, I.; SEBASTIÁN-ALDEANUEVA, M.; ARRIETA-NAVARRO, R. Equinocandinas: buscando diferenças. El ejemplo de su uso em pacientes sometidos a técnicas continuas de reemplazamiento renal. **Revista Espanhola de Quimioterapia**, v.25, n.4, p.240-244, 2012.

DEMAIN, A.; SANCHEZ, S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. **The Journal of Antibiotics**, v.62, p.5-16, 2009.

DE SOUZA, R. B.; MAGNANI, M.; OLIVEIRA, T. C. R. M. Mecanismo de resistência às quinolonas em *Salmonella* spp. **Ciência Agrária**, v.21, n.3, p.413-428, 2010.

DIAZ, A.; ANTONARA, S.; BARTON, T. Prevention strategies to combat antimicrobial resistance in children in resource-limited settings. **Current Tropical Medicine Reports**, v.5, p.5-15, 2018.

DIOMEDI, A. Novas echinocandinas antifúngicos. **Infectol Ver Chilena**, v.21,n.2, p.89-101, 2004.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. **Food Tech-nology and Biotechnology**. v. 46, n. 11, p. 11-21, 2008.

ELEWSKI, B.; TOSTI, A. Tavaborole for the treatment of onychomycosis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v.15, n.10, p.1439-1448, 2014.

ESTRELA, T. S. Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. **Saúde e Política Externa: os 20 anos da Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde** (1998-2018). Rio de Janeiro, p.307-327, 2018.

EZ-CANO, H. J.; ROBLES-CONTRERAS, A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. **Revista Médica**, v.4, n.3, p.187-192, 2013.

EZELARAB, H. A. A.; ABBAS, S. H.; HASSAN, H. A.; ABUO-RAHMA, G. E-D. A. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. **Arch Pharm Chemistry in Life Sciences**, p.1-13, 1800141, 2018.

FAIR, R. J.; TOR, Y. Perspectives in Medicinal Chemistry Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. **Perspectives in Medicinal Chemistry**, v.6, p.25-64, 2014.

FALAGAS, M. E.; RAFAILIDIS, P. I.; MATTHAIYOU, D. K. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. **Drug Resistance Updates**, v. 13, n.4-5, p.132-138, 2010.

FARINHA, S.; CARDOSO, B. K.; TOMAZ, E.; INÁCIO, F. Perfis de sensibilização às cefalosporinas na prática clínica. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v.26, n.4, p.263-271, 2018.

FERNANDEZ-LOPEZ, R.; REDONDO, S.; GARCILLAN-BARCIA, M. P.; DE LA CRUZ, F. Towards a taxonomy of conjugative plasmids. **Current Opinion in Microbiology**, v.38, p.106–113, 2017.

FERNÁNDEZ, L.; HANCOCK, R. E. W. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v.25, n.4, p.661-681, 2012.

FICA, A.; LAMAS, C.; OLIVARES, F.; RAMÍZES, D.; SOTO, A.; PORTE, L.; BRAUN, S.; VILLABLANCA, I. Cotrimoxazol em infecciones óseas: toxicidad e impact clínico y econômico. **Revista Chilena de Infectologia**, v.34, n.6, p.609-617, 2015.

FLUIT, A.; VISSER, M.; SCHMITZ, F. Molecular detection of Antimicrobial Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v.14, n.4, p.836-871, 2001.

FOLEY, S. L.; LYNNE, A. M. Food animal-associated Salmonella challenges, pathogenicity and antimicrobial resistance. **Journal of Animal Science**, v. 86, p. 173–187, 2008.

FREITAS, P. E. F.; JUNIOR, N. M. C.; ALVES, C. P. B.; DA COSTA, J. M.; NASCIMENTO, M. M. G. Relato de caso: pancreatite biliar associada ao uso de tigeciclina em idosa. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v.17, n.1, p.108-111, 2018.

FURUYA, E. Y.; LOWY, F. D. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. **Nature Reviews Microbiology**, v.4, n.1, p.36-45, 2006.

FYMAT, A. L. Antibiotics and antibiotic resistance. **Biomedical Journal of scientific e Technnical Research**, v.1, n.1, p.1-16, 2017.

GANGLOFF, S.; ARCANGIOLO, B. DNA repair and mutations during quiescence in yeast. **FEMS Yeast Research**, v.1, n.17, 2017.

GHALY, T.M.; GEOGHEGAN, J. L.; TETU, S. G.; GILLINGS, M. R. The peril and promise of integrons: beyond antibiotic resistance. **Trends in Microbiology**, v.28, n.6, p.455-464, 2020.

GILLINGS, M.; BOUCHER, Y.; LABBATE, M.; HOLMES, A.; KRISHANAN, S.; HOLLEY, M.; STOKES, H. W. The evolution of class 1 integrons and the rise of antibiotic resistance. **Journal of Bacteriology**, v.190, n.14, p.5095-5100, 2008.

GIRARDELLO, R.; GALES, A. C. Resistência às polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêuticas. **Revista de Epidemiologia e Controle de Inecção**, v.2, n.2, p.66-69, 2012.

GÓES, V. F. F. **Ação de extrato, óleos essenciais e frações de plantas medicinais sobrea formação de biofilmes em *Candida spp.*** 2009. 141f. Tese. Doutorado em Biologia Buco-Dental da Faculdade de Odontologia de Peracicaba da Universidade Estadual de Campinas. 2009.

GOLD, B.; SMITH, R.; NGUYEN, Q.; ROBERTS, J.; LING, Y.; QUEZADA, L. L.; SOMERSAN, S.; WARRIER, T.; LITHLE, D.; PINGLE, M.; ZHANG, D.; BALLINGER, E.; ZIMMERMAN, M.; DARTOIS, V.; HANSON, P.; MITSCHER, L. A.; PORUBSKY, P.; ROGERS, S.; SCHOENEN, F. J.; NATHAN, C.; AUBÉ, J. Novel cephalosporins selectively active on nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal Medicinal Chemistry**, v.59, n.13, p.6027-6044, 2016.

GOLH, S. Phage Transduction. **Methods in Molecular Biology**, v1476, p.177-185, 2016.

GÓMEZ LÓPEZ, M.; ARAUJO PRADO, M.; DÍAZ DÍAZ, M. T.; GARRIDO VÁZQUEZ, J.; SUEIRO, R.; SUÁREZ, S. El tratamiento secundario de aguas residuales comomecanismo redistribuidor de genes de resistencia en bacterias: análisis y evaluación de riesgo. **Higiene y Sanidad Ambiental**, v.7, p. 238-250, 2007.

GONZÁLEZ, G. D. T.; SIGRIST, R.; PAULO, B. S. Avanços recentes na manipulação genética de organismos para a produção de peptídeos não ribossomais. **Revista Virtual de Química**, v.8, n.6, p.1998-2925, 2016.

GRANDNER, J. M.; CACHO, R. A.; TANG, Y.; HOUK, K. N. Mechanism of theP450 catalyzed oxidative cyclization in the biosynthesis of griseofulvin. **ACS Catalysis**, v.6, n.7, p.4506-4511, 2016.

GSALLER, F.; FURUKAWA, T.; CARR, P. D.; RASH, B.; JOCHL, C.; BERTUZZI, M.; BIGNELL, E. M.; BROMLEY, M. J. Mechanistic basic of pH-dependent 5- flucytosine resistance in *Aspergillus fumigates*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.62, n.6, p.1-9, 2018.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectiva para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v.33, n.3, p.667-679, 2010.

GUPTA, A. K.; DEL ROSSO, J. Q. An evaluation of intermittent therapies used to treat onychomycosis and other dermatomycoses with oral antifungal agents. **International Journal of Dermatology**, v.39, n.6, p.401-411, 2000.

GUSATTI, C. S.; FERREIRA, A. E.; FUENTEFRIA, D. B.; CORÇÃO, G. Resistência a  $\beta$ -lactâmicos em *Acinetobacter* spp isolados de efluentes hospitalares no sul do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.2, p.183-187, 2009.

HASHIM, S. T.; SALEH, T. H.; ABDUL, F. R.; AL-RUBAII, B. A. L. Mechanism action and resistance style of antibiotics. **International Journal of Medical and Biomedical studies**, v.4, n.2, p.128-136, 2020.

HAMPTON, T. Report reveals scope of US antibiotic resistance threat. **JAMA**, v.310, n.36, p.1661–1663, 2013.

HE, L.; PARTRIDGER, S. R.; YANG, X. HOU, J.; DENG, Y.; YAO, Q.; ZENG, Z.; CHEN, Z.; LIU, J.-H. Complete nucleotide sequence of pHN7A8, an F33:a-B-type epidemic plasmid carrying blaCTX-M-65, fosA3 and rmtB from China. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v.68, p. 46-50, 2013.

HILDALGO, A. P. C.; DUEÑAS, O. H. R.; FANDIÑO, Y. R. M.; ÁLVAREZ-MORENO, C. A. Opciones terapêuticas frente a espécies de *Candida* resistentes a lãs equinocandinas. **Universidade Médica**, v. 59, n.2, p.1-15, 2018.

HU, B.; ZHOU, M. Active miniature inverted-repeat transposable elements transposon in plants: a review. **Shens Wu Gong Xue Bao**, v.34, n.2, p.204-215, 2018.

HULL, C. M.; PARKER, J. E.; BADER, O.; WEIG, M.; GROSS, U.; WARRILOW, A. G. S.; KELLY, D. K.; KELLY, S. L. Facultative sterol uptake in an ergosterol-deficient clinical isolate of *Candida glabrata* harboring a missense mutation in ERG11 and exhibiting cross-resistance to azoles and amphotericin B. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.56, n.8, p.4223–4232, 2012.

IBACACHE-QUIROGA, C.; OLIVEROS, J. C.; COUCE, A.; BLÁZQUEZ, J. Parallel evolution of high-level aminoglycoside resistance in *Escherichia coli* under low and high mutation supply rates. **Frontiers in Microbiology**, v.9, n.427, p.1-14, 2018.

INFARMED. **Prontuário terapêutico 11** . (11ªed.). Lisboa:Infarmed, Ministério da Saúde, 635p., 2012.

IGNACCHITI, M. D. C.; SANTANA, M. F.; ARAÚJO, E. F.; QUEIROZ, M. V. The distribution of a transposase sequence in *Moniliophthora perniciosa* confirms the occurrence of two genotypes in Bahia, Brazil. **Tropical Plant Pathology**, v.36, n.5, p.276-286, 2011.

INSA - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Resistência aos antimicrobianos. 2010. <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/doencas-infeciosas/vigilancia-epidemiologica-das-resistencias-aos-antimicrobianos/> (Acessado em 14 de abril de 2021).

JARAMILLO-JARAMILLO, A.S.; COBO-ANGEL, C.G.; MORENO-TOLOSA, Y.M.; CEBAÍÑOS-MÁRQUEZ, A. Antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* of human and bovine origin. **Ces Medicina Veterinaria y Zootecnia**, v.13, p.61-79, 2018.

JELIC', D.; ANTOLOVIC', R. From erythromycin to azithromycin and new potential ribosome-binding antimicrobials. **Antibiotics**, v.5, n.3, p.29-32, 2016.

JIANG, X.; LI, J.; ZHANG, Y.; YAN, H.; WANG, Y.; SHI, L.; ZHOU, L. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance determinants and *qnrS* expression in Enterobacteriaceae clinical isolates. **The Journal of infection in Developing Countries**, v.8, n.12, p.1625-1629, 2014.

JIN, J.; ZHANG, J.-Y.; GUO, N.; SHENG, H.; LI, L.; LIANG, J.-C.; WANG, X.-L.; LI, Y.; LIU, M.-Y.; WU, X.-P.; YU, L. Farnesol, a potential efflux pump inhibitor in *Mycobacterium smegmatis*. **Molecules**, v.15, n.11, p.7750-7762, 2010.

JOHNSTON, C.; MARTIN, B.; GRANADEL, C.; POLARD, P.; CLAVERYYS, J.-P. Programmed protection of foreign dna from restriction allows pathogenicity island exchange during pneumococcal transformation. **Plos Pathogens**, v.9, n.2, e1003178, 2013.

JUDA, M.; CHUDZIK-RZAD, B.; MALM, A. The prevalence of genotypes that determine resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins B compared with spiramycin susceptibility among erythromycin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. **Men Inst Oswaldo Cruz**, v.111, n.3, p.155-160, 2016.

KHAMENEH, B.; DIAB, R.; GHAZVINI, K.; BAZZAZ, B. S. F. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. **Microbial Pathogenesis**, v. 95, p.32-42, 2016.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13<sup>o</sup>ed. Lange, Mc Graw Hill Education, Artmed. 1202p., 2017.

KATHIRAVAN, M. K.; SALAKE, A. B.; CHOTHER, A. S.; DUDHE, P. B.; WATODE, R. P.; MUKTA, M. S.; GADHWE, S. The biology and chemistry of antifungal agents: a review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.20, n.19, p.5678-5698, 2012.

KOTHARI, A.; WU, Y.-W.; CHANDONIA, J.-M.; CHARRIER, M.; RAJEEV, L.; ROCHA, A. M.; JOYNER, D.; HAZEN, T. C.; SINGER, S. W.; MUKHOPADHYAY. Large Circular Plasmids from Groundwater Plasmidomes Span Multiple Incompatibility Groups and Are Enriched in Multimetal Resistance Genes. **MBIO**, v.10, n.1, e02899-18, 2019.

KUMAR, R.; SHUKLA, P. K. Amphotericin B resistance leads to enhanced proteinase and phospholipase activity and reduced germ tube formation in *Candida albicans*. **Fungal Biology**, v,114, n,2-3, p.189-197, 2010.

KUMAR, S.; LEKSHMI, M.; PARVATHI, A.; OJHA, M.; WENZEL, N.; VARELA, M. E.; Functional and structural roles of the major facilitator superfamily bacterial multidrug efflux pumps. **Microorganisms**, v.8, p. 266, 2020.

LAGOS, J. **Mecanismo de resistência e seleção de antibióticos**. Lisboa: Jornadas bioMérieux. 2011.

LATTIF, A. A.; SWINDELL, K. **History of antifungals**. Antifungal Therapy, v.1, 2016.

LAXMINAN, R.; DUSE, A.; WATTAL, C.; ZAIDI, A. K. M.; WERTHEIM, H. F. L.; SUMPRADIT, N.; VLEIGHE, E.; HARA, G. L.; GOULD, I. M.; GOOSSENS, H.; GREKO, C.; SO, A. D.; BIGDELI, M.; TOMSON, G.; WOODHOUSE, W.; OMBAKA, E.; PERALTA, A. Q.; QAMAR, F. N.; MIR, F.; KARIUKI, S.; BHUTTA, Z. A.; COATES, A.; BERGSTROM, R.; WRIGHT, G. D.; BROWN, E. D.; CARS, O. Antibiotic resistance: the need for global solutions. **The Lancet Infectious Diseases Commission**, v.13, n.12, p.1057-1098, 2013.

LECLERCQ, R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. **Clinical Infectious Diseases**, v.34, n.4, p. 482-492, 2002.

LEYVA, S.; LEYVA, E. Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. **Revista de La Sociedad Química de México**, v.2, n.1, p.1-13, 2008.

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

LINKEVIVIVUS, M.; SANDEGREN, L.; ANDERSSON, D. I. Potential of tetracycline resistance proteins to evolve tigecycline resistance. **Antimicrob Agents Chemother**, v.60, n.2, p.789-796, 2016.

LIU, Q.; HASSAN, K. A.; ASHWOOD, H. E.; GAMAGE, H.K. A. H.; LI, L.; MABBUT, B. C.; PAULSEN, I. T. Regulation of the aceI multidrug efflux pump gene in *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.73, n.6, p.1492-1500, 2018.

LIU, A.; TRAN, L.; BECKET, E.; LEE, K.; CHINN, L.; PARK, E.; TRAN, K.; MILLER, J. H. Antibiotic sensitivity profiles determined with an *Escherichia coli* gene knockout collection: Generating an antibiotic Bar Code. **Antimicrobial Agents and chemotherapy**, v.54, n.4, p.1393-1403, 2010.

LONG, K. S.; VESTER, B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.56, n.2, p.603-612, 2011.

LÓPEZ-MARTINEZ, R. Candidosis, a new challenge. **Clinics in Dermatology**, v.28, n.2, p.178-184, 2010.

- LOYSE, A.; DROMER, F.; DAY, J.; LORTHOLARY, O.; HARRISON, T. S.; Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.68, n.11, p.2435-2444, 2012.
- MALAYERI, F. A.; REZAEI, A. A.; RAIESI, O. Antifungal agents: polyene, azole, antimetabolite, other and future agents. **Journal of Basic Research Medical Sciences**, v.5, n.2, p.48-55, 2018.
- MALMIR, S.; BAHREINIAN, M.; YEGANEH, S. Z.; MIRNEJAD, R.; MOGHADDAM, M. M.; SABERI, F. Molecular mechanisms of resistance to conventional antibiotics in bacteria. **International Journal of Medical Reviews**, v.5, n.8, p.118-129, 2018.
- MANO, G.; PANDI, A. A review on ATP binding cassette (ABC) transporters. **International Journal of Pharma Research and Health Sciences**, v.5, n.2, p.1607-1615, 2017.
- MARKLEY, J. L.; WENCEWICZ, T. A. Tetracycline-inactivating enzymes. **Frontiers in Microbiology**, v.9, p.1-22, 1058, 2018.
- MARTÍNEZ, J. L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. **Science**, v.321, n.5887, p.365-367, 2008.
- MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.32, n.5, p.449-460, 2006.
- MAUBON, D.; GARNAUD, C.; CALANDRA, T.; SANGLARD, D.; CORNET, M. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? **Intensive Care Med**, v.40, n.9, p.1241-1255, 2014.
- MCLNNES, R. S.; MCCALLUM, G. E.; LAMBERTE, L. E.; VAN SCHAIK, W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. **Current Opinion in Microbiology**, v.53, p.35-43, 2010
- MCNEIL, M. B.; DENNISON, D. D.; SHELTON, C. D.; PARISH, T. *In vitro* isolation and characterization of oxazolidinone-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.61, n.10, e01296-17, 2017.
- MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas - revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.55, n.6, p.752-759, 2009.
- MICHAEL, A.; PFALLER, M. D. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. **The American Journal of Medicine**, v.125, n.1, p. S3-S13, 2012.
- MOREIRA, N. M.; SOLA, M. C.; FEISTEL, J. C.; OLIVEIRA, J. J.; FREITAS, F. A. Os mecanismo de resistência bacteriana da *Salmonella* spp. Frente à utilização de antibióticos. **Centro Científico Conhecer**, v.9, n.16, p.1131-1153, 2013.

MOTA, L. M.; VILAR, F. C.; DIAS, L. B. A.; NUNES, T. F.; MORIGUTI, J. C. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina**, v.23, n.2, p.164-172, 2010.

MÜNCH, D.; MÜLLER, A.; SCHNEIDER, T.; KOHL, B.; WENZEL, M.; BANDOW, J. E.; MAFFIOLI, S.; SOSIO, M.; DONADIO, S.; WIMMER, R.; SAHL, H-G. The lantibiotic NAI-107 binds to bactoprenol-bound cell wall precursors and impairs membrane functions. **Journal of Biological Chemistry**, v.289, n.19, p.12063-12076, 2014.

MUNIR, M. U.; AHMED, A.; USMAN, M.; SALMAN, S. Recent advances in nanotechnology-aided materials in combating microbial resistance and functioning as antibiotics substitutes. **International Journal of Nanomedicine**, v.15, p.7329-7358, 2020.

MURRAY, P.; ROSENTHAL, K.; PFALLER, M. **Microbiologia Médica**. 7<sup>o</sup>ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 888p., 2014.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**, v.4, n.2, p.481-511, 2016.

NEIVA, L. B.; BORGES, F. T.; WATANABE, M.; PESSOA, E. A.; BARBOSA, D. A.; VATTIMOS, M. F. F. Nefrotoxicidade da polimixina B: estudo experimental em células e implicações para a prática de enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.48, n.2, p.272-277, 2014.

NETT, J. E.; ANDES, D. R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. **Infectious Disease Clinics**, v.30, n.1, p.51-83, 2016.

NING, N.; WANG, H. Mechanism and influencing factors of natural transformation in bactéria. **Sheng Wu Gong Xue Bao**, v.34, n.8, p.1297-1305, 2018.

NOGUEIRA, H. S.; XAVIER, A. R. E. O.; XAVIER, M. A. S.; CARVALHO, A. A.; MONÇÃO, G. A.; BARRETO, N. A. P. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista Unimontes Científica**, v.18, n.2, p.97-108, 2016.

NOVAIS, A.; BAQUERO, F.; MACHADO, E.; CANTÓN, R.; PEIXE, L.; COQUE, T. International Spread and Persistence of TEM-24 is Caused by the confluence of highly penetration Enterobacteriaceae clones and an IncA/C2 plasmid containing Tn1696::Tn1 and IS5075-Tn21. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.54, n.2, p.825-834, 2010.

NYNEZ-SAMUDIO, V.; CHESNEAU, O. Functional interplay between the ATP binding cassette Msr(D) protein and the membrane facilitator superfamily Mef(E) transporter for macrolide resistance in *Escherichia coli*. **Research in Microbiology**, v.164, n.3, p.226-235, 2013.

OETHINGER, M.; HERN, W. V.; JELLEN-RITTER, A. S.; MCMURRY, L. M.; LEVY, S. B. Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* in the absence of the AcrAB efflux pump. **Antimicrob Agents Chemother**, v.44, n.1, p.10-13, 2000.

- OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J. P.; BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v.21, n.4, p.444-452, 2006.
- OLIVEIRA, F. A.; NOGUEIRA, K. S. Resistência a fluoroquinolonas em *Escherichia coli* isoladas em culturas de urina. **Revista Brasileira de análises clínicas**, v.43, n.2, p.152-154, 2011.
- OLIVEIRA, M. H. M.; SILVA, A. P. F.; ARAUJO, A. P. S.; PONTES, E. D. S.; JÚNIOR, I. R. D.; PENAFORTE, J. F.; ARRUDA, M. C. R.; SANTOS, T. M.; MOURA, M. W. S.; MELO, L. R. S. Processo de interação fármaco-nutriente entre tetraciclina e o cálcio. **International Journal of Nutrology**, v.11, S01, S24-S327, 2018.
- OLIVEIRA, R. B. F. **Prospecção de genes de resistência bacteriana a antibióticos em cavernas da Bahia**. 2015. 79f. (Dissertação) Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Estadual de Santa Cruz-Bahia, 2015.
- OLIVERIA, M. S.; PRADO, G. V. B.; COSTA, S. F.; GRINBAUM, R. S.; LEVIN, A. S. Polymixin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.65, n.4, p.431-434, 2009.
- O'NEILL, J. **Review on antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nation**. The review on antimicrobial resistance, 16p., 2014.
- PAIM, R. S. P.; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. **Revista Cuidarte**, v.5, n.2, p.757-764, 2014.
- PALMA, L. F.; PAIVA, T. C.; SATO, N. M.; FRIGO, L.; KFOURI, F. Á. Avaliação histomorfométrica da combinação de rifamicina com hidroxiapatita sintética na reparação óssea em tibia de coelhos: um estudo piloto. **Revista Brasileira de Odontologia**, v.74, n.2, p.82-87, 2017.
- PANG, Y.; LU, J.; WANG, Y.; SONG, Y.; WANG, S.; ZHAO, Y. Study of the rifampin monoresistance mechanism in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v.57, n.2, p.893-900, 2013.
- PASTOR, F. J.; GUARRO, J. Actividad in vitro de lãs equinocandinas. Cómo debe evaluarse? **Revista Iberoamericana de Micología**, v.22, n.3, p.133-140, 2005.
- PEACOCK, S. J.; PATERSON, G. K. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Annual Review of Biochemistry**, v.84, n.1, p.577-601, 2015.
- PEREIRA, J. N. P.; RABELO, M. A.; LIMA, J. L. C.; NETO, A. M. B.; LOPES, A. C. S.; MACIEL, M. A. V. Phenotypic and molecular characterization of resistance to macrolides, lincosamides and type B streptogramin of clinical isolates of *Staphylococcus* spp. of a university hospital in Recife, Pernambuco, Brazil. **The Brazilian Journal of infectious Diseases**, v.20, n.3, p.276-281, 2016.

- PERERA, J. R. A. Equinocandinas: aspectos aplicados de La farmacologia. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v.33, n.3, p.140-144, 2016.
- PETERSEN, A. B.; RONNEST, M. H.; LARSEN, T. O.; CLAUSEN, M. H. The chemistry of griseofulvin. **Chemical Reviews**, v.114, n.24, p.12088-12107, 2014.
- PEZZA, L.; RIOS, À., NOZAL, L.; ARCE, L.; VALCÁRCEL, M. Determinação simultânea de resíduos de cloranfenicol, tianeficol e florefenicol em leite bovino por cromatografia eletrocinética micelar. **Química Nova**, v.29, n.5, p.926-931, 2006.
- PINELLI, J. J.; DIAS, S. C. Determinação do ph e temperatura ótimos para a produtividade do ácido clavulânico utilizando o *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064. **Revista Mundi de Engenharia, Tecnologia e Gestão**, v2, n.2, p.47-31, 2017.
- PLOY, M. C.; LAMBERT, T.; GASSAMA, A.; DENIS, F. The role of integrons in dissemination of antibiotic resistance. **Annales de Biologie Clinique**, v58, n.4, p.439-444, 2000.
- POULAKOS, M.; GRACE, Y.; MACHIN, J. ; DORVAL, E. Efinaconazole and tavaborole: emerging antifungal alternatives for the topical treatment of onychomycosis. **Journal of Pharmacy Practice**, v.30, n.2, p.145-255, 2017.
- PRASAD, R.; RAWAL, M. Efflux pump proteins in antifungal resistance. **Frontiers in Pharmacology**, v.5, n.202, p.1-13, 2014.
- PUZARI, M.; BAISHYA, S.; CHOUDHURY, M. D.; CHETIA, P. Gene network analysis of efflux pump proteins in *Shigella* spp. **Gene Reports**, 100893, 2020.
- RADZEJ, A.; UKLEJA, M.; CONNERY, S.; TROKTER, M.; FELISBERTO-RODRIGUES, C.; CRYAR, A.; THALASSINOS, K.; HAYWARD, R. D.; ORLAVA, E. V.; WAKSMAN, G..Structure of a VirD4 coupling protein bound to a VirB type IV secretion machinery. **The EMBO Journal**, v.16, n.36, p.3080-3095, 2017.
- RAMA, R.; AWASTHI, R.; SHARMA, B.; KULKARNI, G. T. Nanoantibiotic formulations to combat antibiotic resistance - old wine in a new bottle. **Recent Patents on Drug Delivery e Formulation**, v.13, n.3, p.174-183, 2019.
- RAHMAN, S. U.; ALI, T.; ALI, I.; KHAN, N. A.; HAN, B.; GAO, J. The growing genetic and functional diversity of extended spectrum beta-lactamases, **BioMed Research International**, v.2018, ID 9519718, p.1-14, 2018.
- RAWLA, P.; RAJ, J. P. Doxycycline-induced acute pancreatitis: a rare adverse event. **Gastroenterology Research**, v.10, n.4, p.244-246, 2017.
- RATHI, E.; KUMAR, A.;KINI, S. G. Computational approaches in efflux pump inhibitors: current status and prospects. **Drug Discovery**. v. 25, p.1883-1890, 2020.
- REENS, A. L.; CROOKS, A. L.; SU, C.-C.; NAGY, T. A.; REENS, D. L.; PODOLL, J. D.; EDWARDS, M. E.; YU, E. W.; DETWEILER, C. S. A cell-based

infection assay identifies efflux pump modulators that reduce bacterial intracellular load. **Plos Pathogens**, v.14, n.6, e1007115, 2018.

REYES, J. A.; MELANO, R.; CÁRDENAS, P. A.; TRUEBA, G. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacterales. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.24, n.3, p.231-238, 2020.

RIAL PRADO, M. J.; RICO DÍAZ, M. A.; COSGAYA CEBALLOS, A.; CUESTA HERRANZ, J. A new rush schedule for cotrimoxazole desensitization: a report of 2 cases. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, v.28, n.4, p.253-286, 2018.

RICE, L. B. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. **Symposium on Antimicrobial Therapy**, v.87, n.2, p.198-208, 2012.

SABATÉ, M.; PRATS, G. Estructura y función de los integrones. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v.20, n.7, p.341-345, 2002.

SALES, A. F.; TAKAKI, G. M. C.; SILVA, C. A. A. Avaliação da produção de bacitracina em diferentes temperaturas por *Bacillus lincheniformes* (UCP 1016), utilizando meios alternativos contendo soro de leite. **Exacta**, v.9, n.2, p.231-240, 2011.

SANTOS, D.V.A.; OLIVEIRA, G.A.; PACHECO, L.G.; FARIA, L.M.O.; CUNHA, J.C.; MELLO, T.M. Antibióticos através da abordagem do mecanismo de resistência bacteriana, **Ciência Atual**, v.1, p.12-14, 2018.

SANTOS, L. C. A.; DE FARIA, J. M. P.; ANDRADE, J. D. S.; SOUZA, L. G.; FERNANDES, M. A. B.; BOTELHO, P. M.; SANTOS, T. P.; PAULA, L. V. Avaliação da antibioticoterapia na odontologia. **Arquivo Brasileiro de Odontologia**, v.11, n.2, p.1-6, 2015.

SCALDAFERRI, L. G.; TAMEIRÃO, E. R.; FLORES, S. A.; NEVES, R. A. S. C.; CORREIA, T. S.; DO CARMO, J. R.; TOMA, H. S.; FERRANTE, M. Formas de resistência microbiana e estratégias para minimizar sua ocorrência na terapia antimicrobiana. **Revisão Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.14, n.8, p.1-10, 2020.

SCHAEDLER, T. A.; TONG, Z.; VAN VEEN, H. The multidrug transporter LmrP mediates selective calcium efflux, **Journal of Biological Chemistry**, 287, p.27682-27690, 2012.

SCHERER, C. B.; BOTONI, L. S.; COSTA-VAL, A. P. Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana. **Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v.4, n.13, p.12-20, 2016.

SCHMIEDER, R.; EDWARDS, R. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. **Future Microbiology**, v.7, n.1, p.73-89, 2012.

SEIJA, V.; FRANTCHEZ, V.; VENTURE, V.; PINTOS, M.; GONZÁLES, M. Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origem comunitário

causada por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas. **Revista Chilena de Infectologia**, v.31, n.4, p.400-405, 2014.

SHARMA, N.; SHARMA, D. Na upcoming drug for onychomycosis: tavaborole. **Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics**, v.6, n.4, p.236-239, 2015.

SHAPIRO, R. S.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Regulatory circuitry governing fungal development, drug resistance, and disease. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.75, n.2, p.213-267, 2011.

SHINYANI, M. The behavior of mobile genetic elements (MGEs) in different environments. **Bioscience, biotechnology and Biochemistry**, v.81, n.5, p.854-862, 2017.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Coordenadores. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 388p., 2012.

SILVA, J. M.; CLEMENTINO, E. L.; DA CUNHA, M. N. C.; PORFÍRIO, K. P. S.; MOTA, R. A.; TEIXEIRA, M. F. S.; PORTO, T. S.; PORTO, A. L. F.; PORTO, C. S. Atividade antimicrobiana de moléculas bioativas produzidas por *Streptomyces parvulus* DPUA 1573 frente a *Staphylococcus* spp. multirresistentes de mastite bubalina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.36, n.9, p.805-810, 2016.

SILVA, D. F. **Avaliação de atividade biológica de  $\beta$ -citronelol sobre *Candida albicans***. 2016. 62f. Dissertação. Mestrado em Produtos Naturais Sintética e Bioativos- Farmacologia, Universidade Federal da Paraíba, 2016.

SILVA, A. F.; GIOMBELLI, L. F.; COLACITE, J.; OLIVEIRA, C. L. Aeromicrobiota fúngica do ambiente hospitalar do centro cirúrgico e da unidade de terapia intensiva de um hospital de toledo – PR. **ACTA Biomedica Brasileira**, v.4, n.1, p.114-121, 2013.

SILVA, J. M. B.; HOLLENBACH, C. B. Fluoroquinolonas x resistência bacteriana na medicina veterinária. **Arquivo do Instituto Biológico**, v.77, n.2, 363-369, 2010.

SILVA, M. O.; AQUINO, S. Antimicrobial resistance: a review of the challenges in the search for new treatment alternatives. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v.8, n.4, p.472-482, 2018.

SILVEIRA G. P.; NOME, F.; GESSER, J. C.; SÁ, M. M.; TERENCE, H. Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana. **Química Nova**, v.29, n.4, p.844-855, 2006.

SILVEIRA, C. S.; SOUZA, O. V.; EVANGELISTA-BARRETO, N. S. Propagation of antimicrobial resistant *Salmonella* spp. in bivalve mollusks from estuary areas of Bahia, Brasil. **Revista Caatinga**, v.29, n.2, p.450-457, 2016.

SINGH, A.; MASI, A.; KHURANA, A.; SINGH, P. K.; GUPTA, M.; HAGEN, F.; MEIS, J. F.; CHOWDHARY, A. High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase (*SQLE*) gene. **Mycoses**, v.61, n.7, p.447-484, 2018.

STAHL, S. M. Psychiatric pharmacogenomics: how to integrate into clinical practice. **CNS Spectrums**, v.22, n.1, p.1-4, 2017.

STOOB, K.; SINGER, H. P.; MUELLER, S. R.; SCHWARZENBACH, R. P.; STAMM, C. H. Dissipation and Transport of Veterinary Sulfonamide Antibiotics after Manure Application to Grassland in a Small Catchment. **Environmental Science e Technology**, v.41, n.21, p.7349-7355, 2007.

TACIC', A.; NIKOLIC', V.; NIKOLIC', L.; SAVIC, I. Antimicrobial sulfonamide drugs. **Advacend Technologies**, v.6, n.1, p.58-71, 2017.

TAFUR, J. D.; TORRES, J. A.; VILLEGAS, M. V. Mecanismos de Resistência a Antibióticos em bactérias Gram negativo. **Centro Internacional de Formação e Pesquisa Médica**, CIDEIM, Cali, Colômbia, v.12, n.3, p.218-219, 2008.

TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: Resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.33, n.3, p.281-301, 2000.

TORTAMANO, I. P.; HORLIANA, A. C. R. T.; COSTA, C. G.; ROMANO, M. M.; SOARES, M. S.; ROCHA, R. G. Antibioticoterapia no tratamento de abscessos periapicais agudos: quando indicar e como procede? **Revista de Literatura**, v.16, n.32, p.90-97, 2008.

TRIMBLE, M.; MLYNÁRCIK, P.; KOLÁR, M.; HANCOCK, R. E. W. Polymyxin: alternative mechanisms of action and resistance. **Cold Spring Harb Perspectives in Medicine**, v.6, n.10, a025288, 2016.

TUNER, A. K.; ECKERT, E. S.; TURNER, D. J.; YASIR, M.; WEBBER, M. A.; CHARLES, I. G.; PARKHILL, J.; WAIN, J. A whole-genome screen identifies *Salmonella enteric serovar Typhi* genes involved in fluoro quinolone susceptibility. **Journal of Antimicrob Chemother**, v.75, n.9, p.2516-2525, 2020.

UCHIL, R. R.; KOHLI, G. S.; KATEKHAYE, V. M.; SWAMI, O. C. Strategies to combat antimicrobial resistance. **Journal of Clinical e Diagnostic Research**, v.8, n.7, p.ME01-ME04, 2014.

UETA, M.; WADA, C.; BESSHO, Y.; MAEDA, M.; WADA, A. Ribosomal protein L31 in *Escherichia coli* contributes to ribosome subunit association and translation, whereas short L31 cleaved by protease 7 reduces both activities. **Genes to Cells**, v.22, p.452-471, 2017.

UYAGUARI-DÍAZ, M. I.; CROXEN, M. A.; LUO, Z.; CRONIN, K. I.; CHAN, M.; BATICADOS, W. N.; NESBITT, M. J.; LI, S.; MILLER, K. M.; DOOLEY, D.; HSIAO, W.; ISAAC-RENTON, J. L.; TANG, P.; PRYSTAJECKY, N. Human Activity Determines the Presence of Integron-Associated and Antibiotic Resistance Genes in Southwestern British Columbia. **Front Microbiol**, v.1, n.9, p.852, 2018.

VANDEPUTTE, P.; FERRARI, S.; COSTE, A. T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. **International Journal of Microbiology**, v.2012, p.1-26, ID 713687, 2012.

VALDÈS, B. S. G. Estructura y actividad de los antifúngicos. **Journal Cubano de Farmácia**, v.39, n.2, 2005.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mecanismo de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungica. **Revista Brasileira de Análise Clínica**, v. 49, p. 235-239, 2017.

VIKESLAND, P. J.; PRUDEN, A.; ALVAREZ, P. J. J.; AGA, D.; BÜRGMANN, H.; LI, X. D.; MANAIA, C. M.; NAMBI, I.; WIGGINTON, K.; ZHANG, T.; ZHU, Y. G. Towards a comprehensive strategy to mitigate dissemination of environmental sources of antibiotic resistance. **Environmental Science & Technology**, v.51, n.22, p.13061–13069, 2017.

WALKER, D.; FOWLER, T. **Annual Report of the Chief Medical Officer: Volume Two, 2011: Infections and the Rise of Antimicrobial Resistance** (Department of Health, 2011), 2<sup>o</sup>ed. 152p., 2011.

WANG, T.; YOU, L. The persistence potencial of transferable plasmids. **Nature Communications**, v.5589, p.1-10, 2020.

WANG, N.; YANG, X.; JIAO, S.; ZHANG, YE, B.; GAO, S. Sulfonamide-resistant bacteria and their resistance genes in soils fertilized with manures from jiangsu province, southeastern china. **Plos One**, v.9, n.11, e112626, 2014.

WAKSMAN, G. From conjugation to T4S systems in Gram-negative bacteria: a mechanistic biology perspective. **EMBO Rep**, v.20, n.2, e47012, 2019.

WHO (World Health Organization) 2014 **Antimicrobial Resistance: Global Report on Suvellance. World Health Organization**. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Acesso em: 02 agos. 2020.

WHO-World Health Organization. Antibiotic resistance. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (Acessado em 14 de abril de 2021).

WHO (World Health Organization). Regional Committee for Europe. European strategic action planon antibioticresistance, EUR/RC61/14, 2011. <http://www.euro.int/en/who-we-are/governance> (Accessed 01 January 2021).

WHO (World Health Organization). Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. **Revista Panamericana de la Salud Publica**, v.10, n.4., p.284-93, 2001. Basado en el documento WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2), disponible en [http://www.who.int/emc/amr\\_interventions.htm](http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm). Acesso em: 02 agos. 2020.

WONG, M. H. Y.; CHAN, E. W. C.; CHEN, S. Evolution and dissemination of OqxAB-like efflux pumps, na emerging quinolone resistance determinat among members of Enterobacteriaceae. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.59, n.6, p.3290-3297, 2015.

WOOLLEY, R. C.; VEDIYAPPAN, G.; ANDERSON, M.; LACKEY, M.; RAMASUBRAMANIAN, B.; COLMER, J. A.; HAMOOD, A. N.; MCVAY, C. S.; FRALICK, J. A. Characterization of the *Vibrio cholera* vceCAB multi-drug resistance efflux operon in *Escherichia coli*. **Journal of Bacteriology**, v.187, n.15, p.5500-5503, 2005.

WRIGHT, P. M.; SEIPLE, I. B.; MYERS, A. G. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 34, p. 8840–8869, 2014.

WRIGHT, G. D. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Chemical Communications**, v.47, n.14, p. 4055-4022, 2011.

WRIGHT, G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. **Nature Reviews Microbiology**, v.5, n.3, p.175-186, 2007.

XU, D.; XIAO, Y.; PAN, H.; MEI, Y. Toxic effects of tetracycline and its degradation products on freshwater green algae. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.174, n.15, p.43-47, 2019.

ZAPATA-GONZÁLEZ, F.; CARDONA-CASTRO, N. Lo que debemos saber sobre los métodos de sensibilidad a los antifúngicos. **Revista CES Medicina**, v.26, n.1, p.71-83, 2012.

ZHANG, Q.; NA, X.; LIU, H.; WANG, S.; XIAO, T.; LIU, H.-A. Uncovering the resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin due to rna polymerase h451d/y/r mutations from computational perspective. **Frontiers in Chemistry**, v.7, n.819, p.1-13, 2019.

ZENG, X.; LIN, J. Factors influencing horizontal gene transfer in the intestine. **Animal Health Research**, v.18, n.2, p.153-159, 2017.

ZENG B, WANG H, ZOU L, ZHANG, A.; YANG, X.; GUAN, Z. Evaluation and target validation of indole derivatives as inhibitors of the AcrAB-TolC efflux pump. **Bioscience, Biotechnology and Biochememistry**, v.74, n.11, p.2237–2241, 2010.

## 4 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que se baseia na análise de pesquisas com relevância sobre a temática e nas sínteses dos resultados destes estudos.

A princípio, foi realizada uma busca por artigos científicos empregando-se os seguintes descritores: “bomba de efluxo”, “expressão”, “inibidores de bomba”, “superfamília de efluxo”, “efflux pump”, “expression”, “bomb inhibitors”, “efflux superfamily”, “bomba de eflujo”, “expresión”, “inibidores de bombas” e “superfamília de eflujo” na língua portuguesa, inglesa e espanhola, por meio das bases de dados bibliográficos: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (Medline), Biblioteca Nacional de Medicina (Pubmed) e Biblioteca Científica Eletrônica (SciELO), além do Elsevier (Science Direct).

A seleção utilizada para a busca dos manuscritos obedeceu a dois critérios: 1) Inclusão; retrata o período de publicação entre 2000 a 2020, no intuito de selecionar uma ampla gama de informações, além de pesquisas atuais e com alta relevância científica, incluindo artigos nacionais e internacionais que abordaram a resistência microbiana por meio da bomba de efluxo e suas superfamílias, além de livros didáticos e editoriais que tratavam do tema em questão 2) exclusão, foram excluídas as publicações em duplicatas bem como os artigos de opiniões, teses, dissertações, monografias, anais de congressos ou conferências e relatórios técnicos.

Para restrição de artigos publicados e armazenados nas bases de dados foi utilizado como artifício estratégico à combinação de dois descritores específicos como “bomba de efluxo” e “superfamílias de efluxo” para formar um descritor mais restritivo “bomba de efluxo e superfamília de transportadores”, a fim de delimitar a busca por manuscritos. Dessa forma, foi selecionado um determinado número de publicações para serem avaliados no curto intervalo de tempo (setembro a novembro), devido à imensa quantidade de informações e descobertas científicas existente nas respectivas bases de dados. A seleção levou em consideração os mesmos critérios aplicados e também informações contidas no título, resumo, resultado e conclusão que auxiliassem na restrição.

Após a restrição, procedeu-se uma leitura completa dos artigos na intenção de organizar os dados em forma de diferentes tabelas sintetizadas segundo as informações de cada manuscrito. Os aspectos utilizados na confecção das diferentes tabelas são:

bomba ou transportador, composto, espécie, ensaio, família, inibidor, localização, micro-organismo, substrato, tipo de ação e também referencial.

Para o desenvolvimento descritivo visando sistematizar os dados analisados foram categorizados em tópicos para melhor assimilação do assunto em relação à temática abordada e na síntese de resultados e conclusões, a fim de responder ao objetivo desta pesquisa. Os aspectos éticos de cada manuscrito foram considerados conforme a autoria das idéias, definições e conceitos presente nesta revisão de literatura.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando o papel do sistema de efluxo e suas superfamílias na resistência microbiana às drogas, 139.615 artigos científicos foram publicados nos bancos de dados *Medline*, *PubMed*, *Scielo* e *Science Direct* no período de 2000 a 2020, sendo destes 114.470 e 12.914 da base *Science Direct* e *Medline* respectivamente. Adotando-se os parâmetros estabelecidos e fazendo uso de um descritor mais restritivo “bombas de efluxo e superfamílias de transportadores”, pode-se redefinir a pesquisa para a seleção de 621 artigos por causa da vasta gama de informações publicadas e detectados nos bancos de dados, onde após a leitura dos títulos, resumos e anos de publicação foram excluídos 330 artigos e apenas 291 foram usados na íntegra. Obedecendo aos mesmos parâmetros, 12 capítulos de livros didáticos de nível superior foram avaliados, mas apenas 7 foram selecionados para ajudar no embasamento desta revisão.

A partir da análise integral dos mesmos foi possível depreender os pontos mais relevantes que se seguem. Os genes que codificam as bombas de efluxo podem ser tanto cromossômicas como podem ser encontrados em elementos genéticos móveis e são responsáveis pela resistência a vários antimicrobianos como as fluoroquinolonas, tetraciclina, aminoglicosídeos e polimixinas. Algumas bombas de efluxo funcionam a partir de um substrato específico, porém a maioria é capaz de transportar uma vasta gama de substâncias, nesse caso essas bombas são classificadas como multirresistentes. Mesmo sendo um tema vastamente explorado no meio científico o entendimento do comportamento dos antimicrobianos como substratos que aumentam a expressão dos genes que codificam essas bombas têm desafiado a medicina. Entender o papel das principais famílias de bombas de efluxo e seus respectivos substratos é um dos principais propósitos desta revisão

### 5.1 Resistência específica: bomba de efluxo

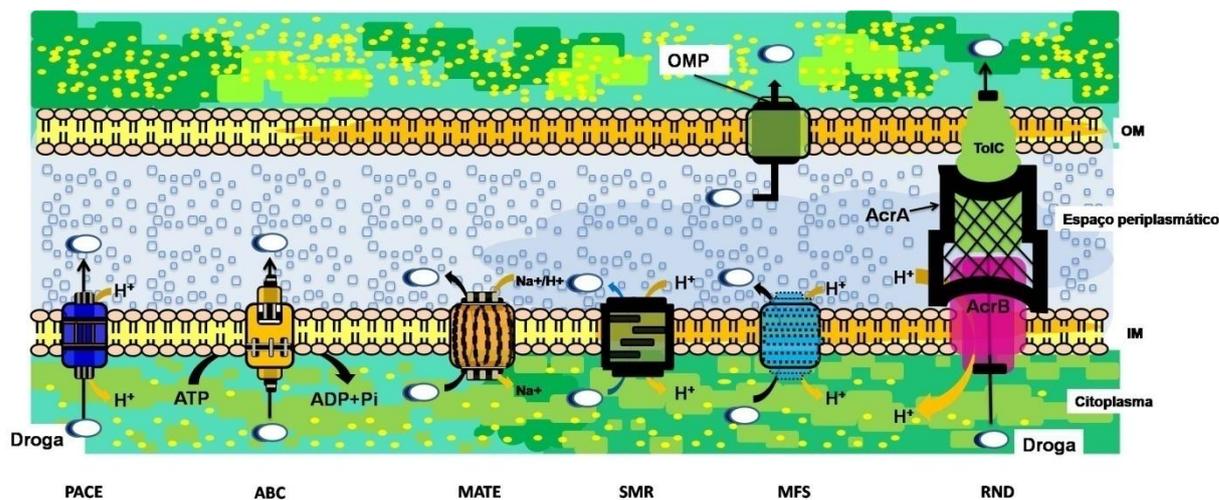
As bombas de efluxos são encontradas em todos os organismos vivos sejam eles procarióticos ou eucarióticos, porém a sua primeira ocorrência e descrição foi observada em bactérias devido à complexidade estrutural. E hoje, este sistema de efluxo ficou conhecido como um determinante de modulação do acúmulo e efluxo de antibióticos (LOMOUSKAYA; BOSTIAN, 2006; VAN BAMBEKE *et al.*, 2003), sendo codificado pelos genes *mef*, *msr*, *qepA*, *tet* e *vga* (VITALI *et al.*, 2016; JUDA; CHUDZIK-RZAD;

MALM, 2016; BOCKSTAEL; VAN AERSCHOT, 2009). De acordo com Alekshun e Levy (2007), este sistema é considerado um dos principais contribuintes para a resistência bacteriana às drogas e, através deste modelo de liberação de substâncias, os organismos estão adquirindo multirresistência à ação dos fármacos e, causando falhas clínicas durante no tratamento de infecções e crise na saúde pública.

O carregamento ativo do antibiótico neste sistema depende de duas fontes de energia para desempenhar as suas atividades, uma proveniente da hidrólise do ATP e a outra pela força motriz dos prótons, fazendo com que as proteínas de resistência funcionem como bombas de extrusão forçando a liberação da substância para fora da célula (TAVARES, 2014; MACEDO; FALCÃO, 2011; MOREIRA; DE SOUZA; DE MORAES, 2004). Conforme Nikaido e Takatsuka (2009) e também Putman *et al.* (2000), a classe de transportadores que compõe este sistema de membrana utiliza a energia fornecida pelo próton para executar o transporte de toxinas contida no interior das células. São consideradas bombas inespecíficas devido à grande quantidade de substâncias diferenciadas que elas podem transportar, uma vez que conferem resistência as múltiplas drogas. A grandeza deste sistema pode atribuir certas características as bombas de efluxo no sentido de funcionalidade, ou seja, algumas podem ser expressas como antiporteres se referindo a entrada de próton na célula à medida que a droga é liberada para o meio extracelular (WILLY; SHERWOOD; WOOLVERTON, 2016).

Atualmente foram identificadas seis famílias de bombas de efluxo bacteriano codificadas cromossomicamente e relevantes para os antimicrobianos (KABRA *et al.*, 2019; PIDDOCK, 2006). Elas são denominadas de: extrusoras de toxinas e múltiplos fármacos (*multidrug and toxic compound extruder-MATE*); transportadores da superfamília de facilitadores principais (*major facilitator superfamily - MFS*); sistema de resistência a vários fármacos pequenos (*small multidrug resistance-SMR*); exportadores de divisão da nodulação de resistência (*resistance nodulation divisio-RND*); transportadores ABC (*ATP-binding cassette-ABC*) e família de efluxo de compostos antimicrobianos proteobacteriano (*proteobacterial antimicrobial compound efflux family-PACE*) (KABRA *et al.*, 2019; BAMBEKE *et al.*, 2003), como demonstrado na figura 2.

**Figura 2:** Sistemática dos principais sistemas de efluxo bacteriano e suas fontes de energia. OM: membrana externa; IM: membrana interna; OMP: proteína da membrana externa.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O carregamento ativo de substâncias, soluto ou ligante, através da membrana bacteriana requer certa quantidade de energia, pois sua atividade pode ser contrária ao gradiente de concentração. Neste sistema, cinco classes de bombas de efluxo (MATE, MFS, PACE, SMR e RND) utilizam a força motriz provenientes dos prótons, enquanto a família ABC é dependente apenas da hidrólise do ATP no citoplasma no intuito de direcionar o influxo de nutrientes ou impulsionar a saída de substâncias, como os metabólitos (WALSH; WENCEWICZ, 2016; WEBBER; PIDDOCK, 2003).

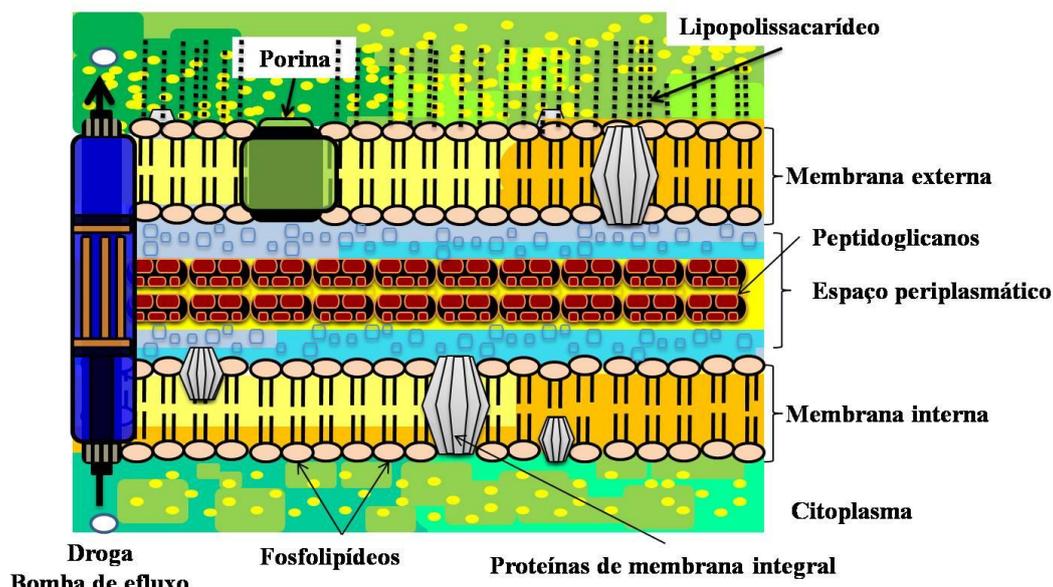
## 5.2 Diferenças entre bombas de efluxos em Gram-positivas e Gram-negativas

As bombas de efluxos fazem parte de alguns mecanismos utilizados pelas bactérias que transportam ativamente muitas substâncias para fora da célula, sendo o principal contribuinte para a resistência intrínseca em relação aos muitos antibióticos aplicados durante o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, além de realizarem outras tarefas auxiliando na virulência e na ação de biofilmes, tornando-se um alvo atraente para a inibição (BLAIR *et al.*, 2015; BLAIR *et al.*, 2014).

Segundo Kumar e Schweizer (2005), este sistema de efluxo pode ser encontrada em quase todas as espécies procarióticas, porém as diferenças estruturais e a resistência mediada por efluxo em bactérias Gram-negativas é um problema mais complexa

quando comparado com as Gram-positivas. A solução para este impasse é explicado devido à existência de um sistema de efluxo tripartido em bactérias Gram-negativas, formado pela interação de uma proteína localizada na membrana citoplasmática, proteína de fusão de membrana (MFP) presente no espaço periplasmático e um fator de membrana externa (OMF) na membrana externa (MOREIRA; DE SOUZA; DE MORAES, 2004), composta de lipopolissacarídeos, lipoproteínas e fosfolipídios contendo cadeias de acila hidrofóbicas, atuando como barreira de proteção para certas substâncias (HORMER; BROCKWELL; RADFORD, 2020), inclusive sobrevivem e prosperam em ambientes hostis a outros tipos de micro-organismos, já que esta bactéria apresenta poucas camadas de peptidoglicano na parede celular (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015; FORSYTHE, 2013), figura 3.

**Figura 3:** Parede celular em bactérias Gram-negativas.

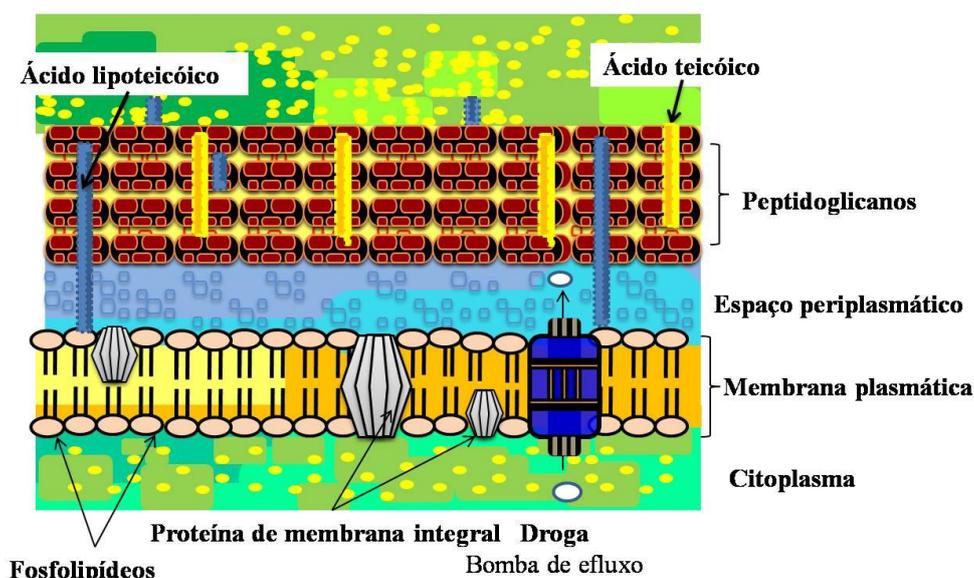


Fonte: Elaborada pelo autor.

Em termos estruturais, diferente das bactérias Gram-negativas, as bactérias Gram-positivas são desprovidas da membrana externa e apresentam em sua composição muitas camadas de peptidoglicano interagindo através das ligações covalentes (SILHAVY, KAHNE; WALKER, 2010), espessa e rígida, atingindo aproximadamente 50% do peso seco da célula (LAMBERT, 2002). Estas bactérias podem conter ácidos teicurônicos e ácido teicóicos, que consistem principalmente de um álcool (glicerol ou ribitol) e fosfato, compostos exclusivos para a formação da parede celular (RAUCH; LEIGH, 2015; LAMBERT, 2002), figura 4. Foi relatado que o sistema de efluxo

presente nas bactérias utiliza um único artifício específico, ou seja, se referindo à existência de uma proteína exclusiva e embutida na membrana citoplasmática que desempenha funções fisiológicas que vão desde o metabolismo de carboidrato, proteínas, lipídeos, nucleotídeos a transduções de sinais, reguladores de divisão celular e fatores de virulência (WALSH; WENCEWICZ, 2016; BROWN; SANTA MARIA; WALKER, 2013; DESVAUX *et al.*, 2006).

**Figura 4:** Parede celular em bactérias Gram-positiva.



Fonte: Elaborada pelo autor.

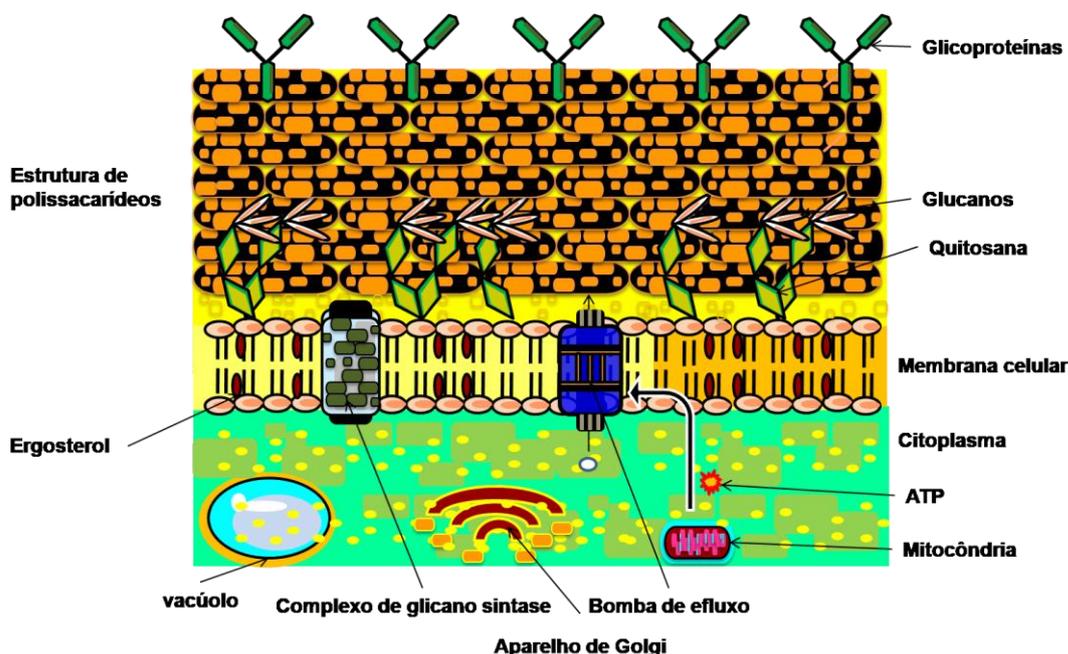
Segundo Song *et al.* (2020), Ughachukwu e Unekwe (2012), Huber e colaboradores (2010) é mencionado que a bomba de efluxo presente em células eucarióticas tem contribuído para aumentar a resistências aos fármacos, principalmente aqueles usados em tratamentos quimioterápicos e infecções fúngicas, liberando-as ativamente para o meio externo. O sistema de efluxo em células eucarióticas obtém energia dos ATP provenientes da mitocôndria transportado para o citoplasma durante o processo de respiração celular, possuindo semelhança funcional como às bombas bacterianas (figura 5).

### 5.3 Principais substratos de bomba de efluxo

A resistência as múltiplas drogas (MDR) em bactérias e células eucarióticas são geradas pelo armazenamento de genomas, genes capazes de codificar diferentes

proteínas encontradas em cromossomos ou plasmídeos. Após a codificação, as proteínas podem executar tarefas como transmitir informação para a resistência a um determinado tipo de antibiótico dentro de uma única célula e/ou pela ação das bombas de efluxo, consideradas onipresentes, que podem ser específicos para um substrato, transportando ou expulsando mais de um tipo de substância (NIKAIDO, 2009; POOLE, 2007; PIDDOCK, 2006), tabela 1.

**Figura 5:** Sistema de efluxo em célula fúngica ativada pela energia produzida pela mitocôndria.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Segundo diferentes estudos este mecanismo de efluxo foi originalmente observado em antibióticos do tipo tetraciclina, mas também é responsável pela multiresistência a praticamente todas as principais classes de antibióticos, atingindo principalmente os macrolídios, fluoroquinolonas (DZIDIC *et al.*, 2008; PIDDOCK, 2006),  $\beta$ -lactâmicos e polimixinas (MUNITA; ARIAS, 2016; WALSH; WENCEWICZ, 2011). Trata-se de um mecanismo de proteção bacteriana que tem a função de exportar metabólitos secundários ou substâncias indesejadas para fora da bactéria, por meio de transporte ativo. Esse sistema também é responsável por impermeabilizar a entrada da maioria dos antibióticos, corantes, desinfetantes, detergentes (NEVES *et al.*, 2011; ZGURSKAYA; NIKAIDO, 2000), metais pesados (NIES, 2003) e solventes orgânicos tóxicos (RAMOS *et al.*, 2002). De acordo com Dunlop *et al.* (2011), os micro-

organismos desenvolvem mecanismos estratégicos para conter a toxicidade de biocombustíveis, etanol e ésteres de ácidos graxos, através do mecanismo direto de exportação celular através de bombas de efluxos, para reduzir a toxicidade no interior das células como uma poderosa ferramenta para engenharia de linhagem e produção.

Em células eucarióticas a bomba de efluxo permeia a resistências aos fármacos (UGHACHUKUWU; UNEKWE, 2012) como, por exemplo, nos fungos se destacam o cetaconazol, cicloheximida, fluconazol, propanil e voriconazol (PRASAD; RAWAL, 2014). A resistência aos antifúngicos, especificamente a classe dos azóis, apresentam a capacidade de ativação de bomba de efluxo que medeia a exocitose da droga, reduzindo a concentração enzimática de lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase (VIEIRA; NASCIMENTO, 2017). De acordo com Vieira e Santos (2017), devido ao uso excessivo de antifúngicos houve um aumento da resistência havendo assim, a necessidade de compreender os mecanismos moleculares, pois até no presente momento não existem estratégias apropriadas para combater o surgimento de fungos resistentes.

#### 5.4 Inibidores de bomba de efluxo e mecanismos de inibição

Nas últimas duas décadas, os inibidores da bomba de efluxo (*efflux pumps inhibitors* - *EPIs*) foram desenvolvidos para minimizar os efeitos da resistência ocasionada pela bomba de efluxo em patógenos bacterianos aos antibióticos, que estão se tornando um grave problema mundial (LAMUT *et al.*, 2019). Os EPIs desempenham importantes funções na célula como, por exemplo, bloquear a fonte de energia utilizada pelas bombas, interferir no canal de efluxo, tornar bactérias sensíveis aos antibióticos (XING *et al.*, 2014), aumentar a concentração intracelular das drogas expelidas pelo efluxo, diminuir a resistência intrínseca dos patógenos, reverter a resistência associada a expressão das bombas, diminuir o aparecimento de cepas mutantes e a capacidade de resistência adquirida (XING *et al.*, 2014; ZECHINI; VERSACE, 2009; MAHAMOUD *et al.*, 2007).

**Tabela 1:** Representação de algumas espécies de procariotos e eucariotos e suas principais famílias de bomba de efluxo.

<b>Gênero/ Espécie</b>	<b>Substrato</b>	<b>Bomba</b>	<b>Família</b>	<b>Localização</b>	<b>Referências</b>
<b><i>Bactérias Gram-positivas</i></b>					
<i>Bacillus subtilis</i>	Aciflavina, brometo de etídio e pironina	EbrA/B (ebrA, ebrB e ykkC)	SMR	Cromossomo/ plasmídeo	ZHANG <i>et al.</i> , 2007; JACK <i>et al.</i> , 2000.
<i>Bacillus glutamicum</i>	Lincosamidas	LmrB	MFS	-	HANDZLIK <i>et al.</i> , 2013.
<i>Clostridium difficile</i>	Eritromicina	Cme	MFS	-	HANDZLIK <i>et al.</i> , 2013.
<i>Enterococcus faecalis</i>	Cátion/ composto de amônia quartanário	qacA/B (QaC)	SMR	Plasmídeo	WASSENAAR <i>et al.</i> , 2015
	Quinolonas	oqxAB	RND	Plasmídeo	YUAN <i>et al.</i> , 2018.
<i>Enterococcus faecium</i>	Acriflavina, ciprofloxacina, dociciclina e norfloxacina	EfrAB	ABC	Cromossomo	LEE <i>et al.</i> , 2003.
	Aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e vancomicina	EfrCD	ABC	Plasmídeo	HURLIMANN <i>et al.</i> , 2016.
<i>Enterococcus faecium</i>	Estreptograminas B e macrolídeos	msr(C)	ABC	Cromossomo	REYNOLDS <i>et al.</i> , 2005; SINGH <i>et al.</i> , 2001.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cátion e composto de amônia quartanário	qacA/B e smr	SMR	Plasmídeo	WASSENAAR <i>et al.</i> , 2015; COSTA <i>et al.</i> , 2013; BJORLAND <i>et al.</i> , 2001.
	Aciflavina, brometo de etídio, enoxacina, norfloxacina e ofloxacina	NorA (MgrA e NorR)	MFS	Cromossomo	YAN <i>et al.</i> , 2013; TRUONG-BOLDUC <i>et al.</i> , 2007.

\*(-) Sem identificação.

**Continuação da Tabela 1:** Representação de algumas espécies de procariotos e eucariotos e suas principais famílias de bomba de efluxo.

<b>Gênero/ Espécie</b>	<b>Substrato</b>	<b>Bomba</b>	<b>Família</b>	<b>Localização</b>	<b>Referências</b>
<b><i>Bactérias Gram-positivas</i></b>					
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cetrimida, Ciprofloxacina, enoxacina e tetrafenilamônia	NorB (MgrA e NorG)	MFS	Cromossomo	TRUONG-BOLDUC <i>et al.</i> , 2011; TRUONG-BOLDUC <i>et al.</i> , 2010.
	Tetraciclina	Tet38	MATE	-	HANDZLIK <i>et al.</i> , 2013.
	Brometo de etídio, cloranfenicol, florfenicol, linezolida, trimetroprima, eritromicina e lincomicina	LmrS	MFS	Cromossomo	YAN <i>et al.</i> , 2013; FLOYD <i>et al.</i> , 2010;
	Imipenem, meticilina, oxacilina e penicilina G	AbcA	ABC	Cromossomo	VILLET <i>et al.</i> , 2014; TRUONG-BOLDUC, 2007.
	Eritromicina, estreptomicina B, macrolídeos e telitromicina	Msr (A, C e D)	ABC	Plasmídeo	REYNOLDS <i>et al.</i> , 2005; REYNOLDS <i>et al.</i> , 2003.
<i>Staphylococcus intermedius</i>	Composto de amônia quartanário	QcA (qacJ)	SMR	Plasmídeo	BJORLAND <i>et al.</i> , 2003.
<i>Staphylococcus simulans</i>	Composto de amônia quartanário	QcA (qacJ)	SMR	Plasmídeo	BJORLAND <i>et al.</i> , 2003.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cetolídeos e macrolídeos	Msr (D)	ABC	-	HANDZLIK <i>et al.</i> , 2013.
	Ciprofloxacina e norfloxacina	PmrA	MFS	-	HANDZLIK <i>et al.</i> , 2013.

\*(-) Sem identificação.

**Continuação da Tabela 1:** Representação de algumas espécies de procariotos e eucariotos e suas principais famílias de bomba de efluxo.

<b>Gênero/ Espécie</b>	<b>Substrato</b>	<b>Bomba</b>	<b>Família</b>	<b>Localização</b>	<b>Referências</b>
<b><i>Bactérias Gram-negativas</i></b>					
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Aminoglicosídeos, cloranfenicol, fluoroquinolonas, tetraciclina e tigeciclina	AdeABC	RND	Cromossomo	BLAIR et al., 2014; YOON et al., 2013.
<i>Escherichia coli</i>	Canimicina, neomicina e quinolonas	OqxAB	RND	Plasmídeo	YUAN et al., 2018.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Brometo de etídio	EmrE/MvrC	SMR	Cromossomo	BAY et al., 2008.
	Nitrofurantoína, quinolonas e tigeciclina	oqxAB	RND	Cromossomo/p lasmídeo	LI et al., 2019.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Composto de amônia quartanário	QacE	SMR	Plasmídeo	BAY et al., 2008.
	Acriflavina, aminoglicosídeos e brometo de etídio	Pae-EmrE/ Pasmr	SMR	Cromossomo	LI et al., 2003
	Antibióticos e cátions lipofílicos	PmrA	MFS	-	POOLE, 2000.
<i>Vibrio parabaemolyticus</i>	Canamicina, brometo de etídeo e norfloxacina	NorM	MATE	-	OMOTE et al., 2006; OTSUKA et al., 2005.
<b><i>Eucarioto</i></b>					
<i>Candida albicans</i>	Azóis (fluconazol, voriconizol)	Mdr1p/ Cacdr1p	MFS	-	HOLMES et al., 2012; SHARMA; PRASAD, 2011.
	Azóis (fluconazol, voriconizol)	Mlt1	ABC	Vacuolar	THEISS et al., 2002.

\*(-) Sem identificação.

**Continuação da Tabela 1:** Representação de algumas espécies de procariotos e eucariotos e suas principais famílias de bomba de efluxo.

<b>Gênero/ Espécie</b>	<b>Substrato</b>	<b>Bomba</b>	<b>Família</b>	<b>Localização</b>	<b>Referências</b>
Eucarioto: Fungos					
<i>Candida dubliniensis</i>	Azóis (fluconazol, voriconizol)	-	MFS	-	VIEIRA; NASCIMENTO, 2017.
<i>Candida glabrata</i>	Azóis (fluconazol, voriconizol)	Cdr1	ABC	-	FONSECA <i>et al.</i> , 2014; VIEIRA; NASCIMENTO, 2017; HOLMES <i>et al.</i> , 2012
<i>Candida Krusei</i>	Azóis (fluconazol, voriconizol)	Abc1/CkAbc1p	ABC	-	VIEIRA; NASCIMENTO, 2017.
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Azóis (fluconazol)	CnAFR1	ABC	-	POSTERARO <i>et al.</i> , 2003.

\*(-) Sem identificação.

Van, Pages e Lee (2006), mencionam três estratégias promissoras para superar a resistência pelo efluxo: (i) ignorar o mecanismo de bomba de efluxo: na bomba, os determinantes moleculares têm o fundamental papel de executar o reconhecimento das diferentes classes de antibióticos, ou seja, as moléculas mais novas são menos susceptíveis ao efluxo do que as mais antigas, por exemplo, quinolonas de terceira geração versus a primeira geração (ii) inibição biológica de efluxo ativo: refere-se ao bloqueio das proteínas por meio de anticorpos neutralizantes ou genes, e também a utilização de oligonucleotídeos e pequenos RNA que interferem na fase de transcrição do gene, um codificador de efluxos. (iii) inibição farmacológica de efluxo ativo: se refere às diferentes estratégias empregadas na bomba como, por exemplo, indução de efluxo competitivo, gradiente eletroquímico ou drogas (reserpina).

Muitos compostos foram descritos como EPIs que podem rejuvenescer a atividade dos antibióticos quando forem associados a estes, cuja ação foi neutralizada e ineficaz contra patógenos do ponto de vista terapêuticos (SHARMA; GUPTA; PATHANIA, 2019; RAMÓN-GARCÍA *et al.*, 2006), tabela 2.

Os EPIs podem ser caracterizados em duas categorias conforme Sharma, Gupta e Pathania (2019): i) dissipação de energia: atua colapsando e dissipando os gradientes eletroquímicos de membrana usados por algumas bombas como recurso funcional, uma vez, que esta categoria pode ser representada pelo cianeto de carbonila m-clorofenilhidra-zona (*Carbonyl Cyanide-m-ChloroPhenyl-hydrazone-CCCP*) e nigerina como desacopladores de energia da membrana (RAMÓN-GARCÍA *et al.*, 2006; PAGES; MASI; BARBE, 2005). O ionóforo, CCCP, atua na bomba interferindo na fonte de energia que é fornecida pela força motriz de prótons aos transportadores existentes em células bacterianas e também na inibição da bomba por resistência-nodulação-divisão (IKONOMIDIS *et al.*, 2008; RAMÓN-GARCÍA *et al.*, 2006). Este mesmo composto, assim como, a reserpina, clorpromazina e verapamil têm demonstrado efeito sobre micobactérias *in vitro* e *in vivo* (JIN *et al.*, 2010). Mecanicamente, o CCCP atua colapsando a força motriz dos prótons usados por algumas bombas de efluxos como fonte de energia e impedindo-as de exercer a sua funcionalidade. Não há muitos relatos que descreva detalhadamente sobre o mecanismo de atuação deste inibidor, mas existem evidências de que a sua ação pode desativar o metabolismo bacteriano, restaurando, por exemplo, o efeito do antibacteriano tetraciclina, um dos assuntos bem abordados entre os muitos pesquisadores podendo decifrar o verdadeiro papel do CCCP e a sua atividade sinérgica quando combinado

com uma droga específica, e também a sua influência na inibição dos diferentes sistemas de efluxos (SHARMA; GUPTA; PATHANIA, 2019). O outro mecanismo é a (ii) inibição por ligação direta das bombas de efluxos. Segundo a afirmação de Sharma, Gupta e Pathania (2019), nesta categoria ocorre uma espécie de competição que afeta a afinidade da bomba pelo substrato, ou seja, o EPI compete com o substrato pelo mesmo sítio de ligação, enquanto a não competição resultará na diminuição desta afinidade, bomba e substrato ou união EPIs à bomba.

Esta categoria pode ser representada especificamente pelos peptidomiméticos como a fenilalanina-arginina- $\beta$ -naftilamida (*Phenylalane-Arginine- $\beta$ -naphthylamide* - *PA $\beta$ N*) ou MC-207 110, com atuação na permeabilidade da membrana celular e por não ser considerado como um legítimo inibidor de bombas (SCHUSTER *et al.*, 2019; SHARMA; GUPTA; PATHANIA, 2019). Este EPIs, *PA $\beta$ N*, foi originalmente descrita em observações de suscetibilidade a fluoroquinolonas em *Pseudomonas aeruginosas* e também gera um efeito na diminuição das concentrações inibitórias mínimas (*minimum inhibitory concentrations-MICs*), principalmente do ácido nalidixico, claritromicina, cloranfenicol, rifaximina e tigeciclina contra *Escherichia coli* (XING *et al.*, 2014; SÁENZ *et al.*, 2004). De acordo com Sharma, Gupta e Pathania (2019)[109], o *PA $\beta$ N* é considerado como um substrato para a Nanomáquina de Efluxo e por proceder de maneira competitiva, tem a capacidade de identificar e integrar à bolsa de substrato específico para cada uma das drogas. Infelizmente existem poucas informações que descrevam detalhadamente sobre o seu mecanismo de ação e controle, uma das evidências melhor substanciadas é que o *PA $\beta$ N* pode ocasionar um bloqueio do tipo estérico que interfere na interação da droga com o sítio específico.

Segundo os relatos encontrados na obra de Sharma, Gupta e Pathania (2019), a piridopirimidina atua inibindo a nanomáquina de efluxo presente na família RND inativando a atividade da bomba *MexB* contida na estrutura da espécie *P. aeruginosa*. O resultado obtido através da análise cristalográfica foi possível afirmar que a piridopirimidina interage com a Bolsa de Ligação Distal presente no monômero do sistema, local onde as diferentes substâncias se ligam, e também por estar conectado a uma região hidrofóbica terc-butil tiazolil aminocarboxil que, por sua vez, é direcionado para uma armadilha contida na bolsa. Este composto auxiliara no cancelamento do movimento peristáltico do tipo rotacional da nanomáquina, interferir na ligação dos diversos substratos ao sistema e no desenvolvimento de novas estratégias que contribuam para a inibição dos diferentes tipos de sistemas.

**Tabela 2:** Exemplos de inibidores e substratos da bomba de efluxos bacteriana e tipo de ação.

Gênero/ Espécie	Inibidor	Família	Bomba	Substrato	Ensaio	Tipo de ação	Referências
<b>Bactérias</b>							
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Phe-arg- $\beta$ -naftilamida	-	-	Ciprofloxacino e ácido nalidixico	Suscetibilidade antimicrobiana.	Antagonismo (ácido nalidixico); Sem alteração na ciprofloxacina.	RIBEIRA <i>et al.</i> , 2002.
<i>Escherichia coli</i>	Arilpiperazina	RND	acrAB ou acrEF	Claritromicina, cloranfenicol, linezolida, oxacilina, rampina e tetraciclina.	Suscetibilidade antimicrobiana.	*Sinergismo	BOHNERT; KERN, 2005.
	Derivados do indol (3-amino-6carboxil-indol e 3-nitro-6-amino-indol)	RND	AcrAB-TolC	Ciprofloxacino Cloranfenicol, eritromicina e tetraciclina.	Suscetibilidade antimicrobiana.	Sinergismo	ZENG <i>et al.</i> , 2010.
	1-(1-naftilmetil)-piperazina	RND	acrAB ou acrEF	Levofloxacina, linezolida e brometo de etídio	Suscetibilidade antimicrobiana.	Antagonismo	KERN <i>et al.</i> , 2006.
	1-(1-naftilmetil)-piperazina	RND	acrAB ou acrEF	Levofloxacina	Suscetibilidade antimicrobiana.	Sinergismo	SCHUMACHER <i>et al.</i> , 2006.

\*(-) Sem determinação; \*Apresenta forte efeito sinérgico; Antagonismo, termo utilizado para referir a um efeito sinérgico reduzido.

**Continuação da tabela 2:** Exemplos de inibidores e substratos da bomba de efluxos bacteriana e tipo de ação.

<b>Gênero/ Espécie</b>	<b>Inibidor</b>	<b>Família</b>	<b>Bomba</b>	<b>Substrato</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Tipo de ação</b>	<b>Referências</b>
<i>Bactérias</i>							
<i>Escherichia coli</i>	Phe-arg- $\beta$ -naftilamida	RND	AcrA, AcrAB-Tolc	Ciprofloxacina, cloranfenicol, norfloxacina e tetraciclina. Levofloxacina	Suscetibilidade antimicrobiana.	Sinergismo	SÁENZ <i>et al.</i> , 2004.
	Piranopiridina	RND	AcrAB-Tolc	Ciprofloxacina, levofloxacina e piperacilina.	Ensaio de atividade antimicrobiana.	Sinergismo	OPPERMAN <i>et al.</i> , 2014.
	Reserpina	-	Tet (K) (mdr)	Tetraciclina	Determinação da concentração inibitória mínima.	Sinergismo	GIBBONS; UDO, 2000.
	Sertralina	RND	AcrAB, AcrEF, MdtEF e MexAB	Claritromicina, linezolida, oxacina e tetraciclina.	Suscetibilidade antimicrobiana.	*Sinergismo	BOHNERT <i>et al.</i> , 2011.
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	Capsinoides	-	-	Brometo de etídio e rifampicina.	Determinação da concentração inibitória mínima.	Sinergismo	PRASCH <i>et al.</i> , 2019.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phe-arg- $\beta$ -naftilamida Carvacrol	-	MexAB-OprM	Canamicina	Suscetibilidade antimicrobiana.	*Sinergismo	PESINGI <i>et al.</i> , 2019.

\*(-) Sem determinação; \*Apresenta forte efeito sinérgico; Antagonismo, termo utilizado para referir a um efeito sinérgico reduzido.

**Continuação da tabela 2:** Exemplos de inibidores e substratos da bomba de efluxos bacteriana e tipo de ação.

<b>Gênero/ Espécie</b>	<b>Inibidor</b>	<b>Família</b>	<b>Bomba</b>	<b>Substrato</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Tipo de ação</b>	<b>Referências</b>
<b><i>Bactérias</i></b>							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phe-arg- $\beta$ -naftilamida	RND	MexAB-OprM	Levofloxacina	Suscetibilidade antimicrobiana.	*Sinergismo	LOMOVSKAYA <i>et al.</i> , 2001.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Arilpiperidina	RND	MexAB-OprM ou MexCD-OprJ	Brometo de etídio, tetraciclina e vorfloxacina.	Suscetibilidade antimicrobiana.	*Sinergismo	KAATZ <i>et al.</i> , 2003.
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	Phe-arg- $\beta$ -naftilamida	-	-	Ácido nalidixico	Suscetibilidade antimicrobiana.	Sinergismo	RIBEIRA <i>et al.</i> , 2002.

\*(-) Sem determinação; \*Apresenta forte efeito sinérgico; Antagonismo, termo utilizado para referir a um efeito sinérgico reduzido.

Atualmente, novas pesquisas têm despertado interesse na descoberta de novos EPIs extraídos de fontes naturais como o composto sintético, capsinóide, que demonstrou uma atividade antibacteriana contra *Mycobacterium smegmatis* e, portanto, poderá ser considerado um promissor inibidor de bomba de efluxo (PRASCH *et al.*, 2019). Solnier *et al.* (2020), demonstram que os flavonóides, craniocapflanona (skullcapflavone) e nobiletina (nobiletin), também poderão ser considerados como novos inibidores de bomba de efluxos contra cepas de micobactérias intracelulares, afirmando que compostos derivados de plantas também desempenham papéis como EPIs, além de apresentarem como adjuntos inovadores nos tratamentos quimioterápicos.

Nin e colaboradores (2016), estudaram compostos isolados de espécies de *Euphorbia*, diterpenos macrocíclicos dos tipos jatrofano e lathirano, como potentes EPIs dos transportadores Cacd1 e CaMdr1p em cepas de *Candida albicans* e também leveduras, e foi visto que quando associados ao fluconazol apresentaram forte sinergismo. Outros estudos consideram a monoamina oxidase A clorgilina (*clorgyline*) como inibidor de amplo espectro de duas classes de transportadores (ABC e MFS) de bombas de efluxos em cepas de *Candida albicans* e *Candida glabrata*, revertendo à resistência aos azóis antifúngicos sinergicamente (HOLMES *et al.*, 2012). As tabelas 3 e 4 mostram uma lista de EPIs e substratos que atuam em algumas espécies de fungos e compostos isolados de fontes vegetais como EPIs em microorganismo (bacteriano e fúngicos), assim como, a tabela 5 cita alguns representantes de eucariontes e células cancerígenas.

## 5.5 Famílias de bombas de efluxos

### 5.5.1 Superfamília grande facilitador

Os transportadores MFS (*major facilitator superfamily*) são considerados uma superfamília naturalmente antiga, grande e diversa de transportadores de membrana amplamente difundidos entre os genomas de bactérias, plantas e mamíferos. De acordo com os relatos científicos foram identificados 58 famílias distintas com aproximadamente 5000 membros seqüenciados e capazes de transportar pequenas moléculas de açúcares, ânions, fármacos, metabolitos (PASQUA *et al.*, 2019; ABDEL-MOTAAL *et al.*, 2018; LAW *et al.*, 2008; KUMAR; SCHWEIZER, 2005; ABRAMSON *et al.*, 2004) do ciclo de Krebs, incluindo ésteres, oligossacarídeos e organofosforados (DE ROSSI *et al.*, 2006).

**Tabela 3:** Inibidores e substratos da bomba de efluxos fúngicos.

<b>Espécie</b>	<b>Inibidor</b>	<b>Família</b>	<b>Transportador</b>	<b>Substrato</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Tipo da ação</b>	<b>Referências</b>
<i>Candida albicans</i>	Cerulenina	ABC/ MFS	Cdr1, Cdr2 e Mdr1	Brefeldina	Ensaio de suscetibilidade	Antagonismo	HOLMES <i>et al.</i> , 2012; DIWISCHEK <i>et al.</i> , 2009.
	Clorgilina	ABC/ MFS	CaCdr1p, CaCd2p e Mdr1p	Fluconazol	Quimiossensibilidade	*Sinergismo	HOLMES <i>et al.</i> , 2012.
	Dexametasona	-	Cdr1, Cdr2 e Mdr1	Fluconazol	Ensaio de suscetibilidade	Sinergismo	SUN <i>et al.</i> , 2017.
	Estirilquinolinas	ABC	Cdr1p	Fluconazol	Ensaio de suscetibilidade	Sinergismo	CIESLIK <i>et al.</i> , 2020.
	Eucalipto D	ABC	CaCdr1p e CaCd2p	Fluconazol	Ensaio de suscetibilidade	*Sinergismo	XU <i>et al.</i> , 2019.
	Jatrofanos	ABC/ MFS	CaCdr1/ CaMdr1p	Fluconazol	Ensaio de suscetibilidade	*Sinergismo	ESPOSITO <i>et al.</i> , 2017; RAWAL <i>et al.</i> , 2014.
	Melbemicinas	ABC	Cdr1	Fluconazol e micafugina	Ensaio de suscetibilidade	Sinergismo	NIIMI <i>et al.</i> , 2012.

\*(-) Sem determinação; \*Apresenta forte efeito sinérgico; Antagonismo, termo utilizado para referir a um efeito sinérgico reduzido.

**Continuação da tabela 3:** Inibidores e substratos da bomba de efluxos fúngicos

Espécie	Inibidor	Família	Transportador	Substrato	Ensaio	Tipo da ação	Referências
<i>Candida glabrata</i>	N-metilpiperazina	ABC	Cdr1	Fluconazol	Ensaio de suscetibilidade	Sinergismo	LEMOINE <i>et al.</i> , 2004.
	Unnarmicina A/ C	ABC	CsPdr5p, Cacdr1p, cgCdr1p e CgPdh1p	Fluconazol	Quimiossensibilidade	*Sinergismo	TANABE <i>et al.</i> , 2007.
	Tetrandrina	ABC (CDR)	Cdr1p	Fluconazol			ZHANG <i>et al.</i> , 2009.
	Clorgilina	ABC	CaCdr1p	Fluconazol	Quimiossensibilidade	Sinergismo	HOLMES <i>et al.</i> , 2012.
<i>Candida parapsilosis</i>	Clorgilina, milbemicina A4 e carbonil cianeto 3-clorofenilhidrazona	ABC	Cdr1 e Cdr2	Anfotericina B, fluconazol, e micafugina.	Ensaio de suscetibilidade	Sinergismo (Fluconazol); Antagonismo (micafungica e anfotericina B)	NAGAYOSHI <i>et al.</i> , 2017.
	N-metilpiperazina	ABC	-	Fluconazol	Ensaio de suscetibilidade	Sinergismo	LEMOINE <i>et al.</i> , 2004.
	Tetradina	-	Cdr1 e Mdr1	Fluconazol ou voriconazol	Ensaio de suscetibilidade	*Sinergismo	ZHAO <i>et al.</i> , 2019.

\*(-) Sem determinação; \*Apresenta forte efeito sinérgico; Antagonismo, termo utilizado para referir a um efeito sinérgico reduzido.

**Continuação da tabela 3:** Inibidores e substratos da bomba de efluxos fúngicos

<b>Espécie</b>	<b>Inibidor</b>	<b>Família</b>	<b>Transportador</b>	<b>Substrato</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Tipo de ação</b>	<b>Referências</b>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Isonitrila	ABC	Cdr1 e Cdre	Fluconazol	-	Antagonismo	NIIMI <i>et al.</i> , 2005
	N-metilpiperazina	ABC	Cdr	Fluconazol	Ensaio de suscetibilidade	Sinergismo	LEMOINE <i>et al.</i> , 2004.
	Milbemicinas	ABC	Pdr5p	Cicloheximida	Quimiossensibilidade	Sinergismo	YAMAMOTO <i>et al.</i> , 2005.
	Unnarmicina C	ABC	Pdr5p, CaCdr1p, CaCdr2p, CgCdr1, CgPdh1p, CkAbc1p e CneMdr1p.	Fluconazol	Quimiossensibilidade	Sinergismo	LAMPING <i>et al.</i> , 2007; NIIMI <i>et al.</i> , 2005

\*(-) Sem determinação; \*Apresenta forte efeito sinérgico; Antagonismo, termo utilizado para referi a um efeito sinérgico reduzido.

**Tabela 4:** Compostos isolados de fontes vegetais como inibidores da bomba de efluxo em bactérias e fungos.

Espécies vegetais	Parte da planta utilizada e tipo de extrato	Compostos	Bomba	Micro-organismos	Referências
<i>Alkanna orientalis</i>	Folhas (extrato metanólico)	Flavonóides (sarotrina-5,7,4'-trihidroxi-3, 6, 8-trimetoxiflanova)	NorA	<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Mycobacterium smegmatis</i> .	BARNER <i>et al.</i> , 2013.
<i>Ammannia spp.</i>	-	4-hidroxi- $\alpha$ -tetralona	Yojl	<i>Escherichia coli</i>	DWIVEDI <i>et al.</i> , 2014.
<i>Arrabidae abrachypoda</i>	Flores (extrato etanólico)	Chalconas (4'-hidroxi-3,4-dimetoxi-chalcona, 3'-hidroxi-3-acetato, 4-metoxi-chalcona, 3',4'-hidroxi. 3,4,4'-trimetoxi-chalcona e 3,4-dimetoxi-chalcona)	NorA e MepA	<i>Staphylococcus aureus</i> .	REZENDE-JÚNIOR <i>et al.</i> , 2020.
<i>Artemisia absinthium</i>	Partes aéreas (extrato seco)	Ácidos cafeoilquínicos (ácido 4', 5'-O-dicafeoilquínico)	NorA	<i>Candida albicans</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Enterococcus faecalis</i> .	FIAMEGOS <i>et al.</i> , 2011.
<i>Berberisa etnensis</i>	Folhas (extrato)	Berberina (5'-metoxi-hidnocarpina-D e feoforbeto)	Múltiplas bombas de efluxo	<i>Staphylococcus aureus</i> .	MUSUMECI <i>et al.</i> , 2003.
<i>Chamaecyparis lawsoniana</i>	Cones (extrato de hexano)	Ferruginol, 5-epipisiferol e formosanóxido	NorA	<i>Staphylococcus aureus</i> .	SMITH <i>et al.</i> , 2007.

\*(-) Sem determinação; Os compostos isolados foram obtidos das partes aéreas das plantas através de diferentes métodos de aplicação, utilizando líquidos extratores com as amostradas trituradas e imersas em recipientes durante um determinado período. Após o líquido foi concentrado no evaporador rotatório. O óleo essencial foi obtido das folhas por destilação de arraste a vapor. Por fim, foi realizada uma prospecção para identificar e isolar os compostos bioativos.

**Continuação da tabela 4:** Compostos isolados de fontes vegetais como inibidores da bomba de efluxo em bactérias e fungos.

<b>Espécies vegetais</b>	<b>Parte da planta utilizada e tipo de extrato</b>	<b>Compostos</b>	<b>Bomba</b>	<b>Micro-organismos</b>	<b>Referências</b>
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Folhas (óleo essencial)	$\alpha$ -terpineno	TetK	<i>Staphylococcus aureus</i> .	LIMAVERDE <i>et al.</i> , 2017; UDVARDY <i>et al.</i> , 2015.
<i>Deleaelegans</i>	Raízes e partes aéreas (extração)	Flavanone: 2',4'-dihidroxi-5'(1'',1''')-dimetilalil)-6-prenilpinocebrina	Cdr1 e Cdr2	<i>Candida albicans</i>	PERALTA <i>et al.</i> , 2012.
<i>Eucalyptus grandis</i>	Folhas (óleo essencial)	$\alpha$ -pineno, p-cimeno, 1,8-cineol e $\alpha$ -terpineol.	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> .	SEWANU <i>et al.</i> , 2015.
<i>Ferulas zowitsiana</i>	Raízes (composto isolado)	Ácido galbânico (cumarina)	NorA	<i>Staphylococcus aureus</i> .	BAZZAZ <i>et al.</i> , 2010.
<i>Holarrhena antidysenterica</i>	-	Alcalóides: conessina	MexAB-OprM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SIRIYONG <i>et al.</i> , 2017.
<i>Lupinus argenteus</i>	Folhas secas e moídas (extrato de hexano)	Isoflavina (6,7,4'-trimetoxiisoflavona)	NorA	<i>Staphylococcus aureus</i> .	MOREL <i>et al.</i> , 2003.
<i>Matricaria chamomila</i>	Folhas (óleo essencial)	$\alpha$ -bisabolol	TetK e NorA	<i>Staphylococcus aureus</i> .	CRUZ <i>et al.</i> , 2020.

\*(-) Sem determinação; Os compostos isolados foram obtidos das partes aéreas das plantas através de diferentes métodos de aplicação, utilizando líquidos extratores com as amostradas trituradas e imersas em recipientes durante um determinado período. Após o líquido foi concentrado no evaporador rotatório. O óleo essencial foi obtido das folhas por destilação de arraste a vapor. Por fim, foi realizada uma prospecção para identificar e isolar os compostos bioativos.

**Continuação da tabela 4:** Compostos isolados de fontes vegetais como inibidores da bomba de efluxo em bactérias e fungos.

<b>Espécies vegetais</b>	<b>Parte da planta utilizada e tipo de extrato</b>	<b>Compostos</b>	<b>Bomba</b>	<b>Micro-organismos</b>	<b>Referências</b>
<i>Momordica balsamina</i>	Partes aéreas	Balsaminol A e F (cucurbita-5,24-dieno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,23(R), 29-tetraol e cucurbita-5,24-dieno-3 $\beta$ , 7 $\beta$ , 23(R)-triol) e balsaminagenina A e B (cucurbita-5,23(E)-dieno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,25,29-tetraol e 25-metoxicucurbita-5,23(E)-dieno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,29-triol), balsaminoside A (25-metoxicucurbita-5,23(E)-dieno-3 $\beta$ -ol-7-O- $\beta$ -D-alopirasídeo)	NorA	<i>Staphylococcus aureus</i> .	RAMALHETE <i>et al.</i> , 2011.
<i>Scutellaria baicalensis</i>	-	Flavona (baicalein-5,6,7-trihidroxi-flavona)	NorA	<i>Salmonella enteritidis</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	LEE <i>et al.</i> , 2015; CHAN <i>et al.</i> , 2011.
<i>Terminalia chebula</i>	Fruto (extrato hidroalcoólico)	Galotanino (1,2,6-tri-O-galoil- $\beta$ -D-glucopiranosose)	-	<i>Escheriachia coli</i> .	BAG; CHATTOPADHYAYA, 2014; BAG; BHATTACHARYYA; CHATTOPADHYAYA, 2013.

\*(-) Sem determinação; Os compostos isolados foram obtidos das partes aéreas das plantas através de diferentes métodos de aplicação, utilizando líquidos extratores com as amostradas trituradas e imersas em recipientes durante um determinado período. Após o líquido foi concentrado no evaporador rotatório. O óleo essencial foi obtido das folhas por destilação de arraste a vapor. Por fim, foi realizada uma prospecção para identificar e isolar os compostos bioativos.

**Continuação da tabela 4:** Compostos isolados de fontes vegetais como inibidores da bomba de efluxo em bactérias e fungos.

<b>Espécies vegetais</b>	<b>Parte da planta utilizada e tipo de extrato</b>	<b>Compostos</b>	<b>Bomba</b>	<b>Micro-organismos</b>	<b>Referências</b>
<i>Vernonia adoensis</i>	Folhas (extrato etanólico)	Alcalóide (-)	-	<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MABHIZA <i>et al.</i> , 2016.

\*(-) Sem determinação; Os compostos isolados foram obtidos das partes aéreas das plantas através de diferentes métodos de aplicação, utilizando líquidos extratores com as amostradas trituradas e imersas em recipientes durante um determinado período. Após o líquido foi concentrado no evaporador rotatório. O óleo essencial foi obtido das folhas por destilação de arraste a vapor. Por fim, foi realizada uma prospecção para identificar e isolar os compostos bioativos.

**Tabela 5:** Exemplos de inibidores e substratos da bomba de efluxo em alguns representantes eucariotes e células cancerosas.

<b>Eucariotos</b>	<b>Inibidor</b>	<b>Substrato</b>	<b>Transportador</b>	<b>Referências</b>
<i>Candidaalbicans</i>	Melbemicinas	Fluconazol	Cdr1	LEE <i>et al.</i> , 2001.
<i>Candida spp.</i>	Haloperidol e prometazina	Fluconazol e itraconazol	Cdr1 e Cdr2	BRILHANTE <i>et al.</i> , 2016.
Células cancerígenas	Flavonoides (quercetina e tangeretina)	Alcalóides de vinca e taxanos	P-gp	BANSAL <i>et al.</i> , 2009.
	Octaarginina	Taxol	P-gp	DUBIKOVSKAYA <i>et al.</i> , 2008.
	Verapamil	Docetaxel	P-gp	NOBILI <i>et al.</i> , 2006.
Vírus da imunodeficiência humana	Cetaconazol	Saquinavir	-	KHALIQ <i>et al.</i> , 2000.
	Quinazolinonas	Ritonavir	-	WATKINS <i>et al.</i> , 2004.

\*(-) Sem determinação.

As proteínas desta família foram estruturalmente caracterizadas por conterem uma única cadeia polipeptídica com cerca de 400 a 600 aminoácidos identificados e em alguns casos podem apresentar de 12 a 14 hélices transmembranares, inclusive dois domínios no citoplasma, um domínios amino e outro carboxila-terminal (ABRAMSON *et al.*, 2004; SEIER-JR, 2000). Mecanicamente, os transportadores presentes nesta família foram categorizados em: 1) uniporteres: definida pelo transporte de uma única molécula impulsionado apenas pelo gradiente de substrato; 2) simportadores: duas ou mais moléculas são transportadas no mesmo sentido, usando a força motriz como fonte de energia; e 3) antiporteres: duas ou mais moléculas são transportadas em sentidos opostos na membrana plasmática, ou seja, enquanto uma molécula entra na célula a outra sai simultaneamente (LAW *et al.*, 2008; KUMAR; SCHWEIZER, 2005; SAIER 2001).

Nos últimos anos foram descobertos vários sistemas de efluxos em bactérias que apresentam relevância clínica hospitalar e que são codificadas cromossomicamente pela família MFS, implicando na resistência às drogas. As principais bombas desta família são NorA, NorB (cromossômico) e QacA (plasmídeo) em *Staphylococcus aureus*, PmrA em *Streptococcus pneumoniae*, MdfA de *Escherichia coli* (SUN, *et al.*, 2014; PIDDOCK, 2006) e LfrA de *Mycobacterium smegmatis* (VAN BAMBEKE; BALZI; TULKENS, 2000). O papel desempenhado por este conjunto de bombas em organismos vivos contribui para o transporte e liberação de antibióticos como macrolídeos, lincosamidas, cetolídeos e estreptograminas no meio extracelular (FYFE *et al.*, 2016).

Segundo De Rossi *et al.* (2006) uma maneira adaptativa que contribui para a sobrevivência da bactéria *Staphylococcus aureus* em ambientes hospitalares é o sistema QacA que carrega a capacidade de atribuir resistência às várias substâncias orgânicas tóxicas catiônicas, incluindo corantes intercalantes (brometo de etídio), e a uma série de anti-sépticos e desinfetantes, como cetrimida, cloreto de benzalcônio e clorexina, produtos utilizados para a higienização em locais de saúde pública e residenciais.

No seqüenciamento gênico, a proteína NorA foi caracterizada por apresentar 388 aminoácidos, dos quais 45% são hidrofóbicos com peso molecular de 42.265 Da e 12 domínios transmembranares. Esta proteína foi descoberta pela primeira vez em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistente a quinolonas, meticilina, anti-sépticos e desinfetantes (COSTA *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2016; PUTMAN; VAN VEEN; KONINGS, 2000). De acordo com Deng *et al.* (2012) e Ding *et al.* (2008), a regulação da expressão desta proteína ainda não foi bem elucidada, embora outros estudos

comprovem que o gene *NorA* esteja sob o controle dos reguladores transcricionais *MgrA*, sistema *ArlRS* e *NorG*.

Pesquisas realizadas por Marchi e colaboradores (2015) caracterizaram os genótipos de *NorA* e *QacC* pelo método de Microarray, usando como repórter metabólico o corante violeta de tetrazólio que ao ser aplicado a informação é registrada por uma câmara CCD e armazenada no computador para análise cinética comparativa. Os pesquisadores acima confinaram os dados importantes em teste de suscetibilidade em ensaios de efluxo de brometo de etídio. Seus resultados sugerem a identificação de novos alvos como cloridrato de guanidina ou 8-hidroxiquinolina para as bombas *QacA* e *QacC*, enquanto as cepas de *Staphylococcus aureus* contendo transportador *QacB* mostraram aumento da suscetibilidade a tioridazina, amitriptilina e orfenadrina. De acordo com Costa *et al.* (2019), este e outros estudos relatam sideróforos e ácido fusárico como substratos para *NorA*.

As bombas de efluxo presentes neste grupo são codificadas cromossomicamente e através da análise genômica foi possível fazer a identificação outros genes presentes em *Staphylococcus aureus* como *NorA*, *NorB*, *NorC*, *MdeA*, *SdrM* e *Tet38* que podem conferir resistências a quinolonas, tetraciclina e outros compostos, mas até o presente momento pouco se descobriu sobre os seus substratos naturais e suas contribuições nos organismos (SCHINDLER *et al.*, 2015; FLOYD *et al.*, 2010; DING *et al.*, 2008). Nesta mesma espécie foi possível confirmar que as bombas de efluxos *NorB* e *NorC* atribuem resistências aos antibióticos, principalmente a moxifloxacina e esparfloxacina. Dois sistemas são controlados pelo regulador transcricional (*MgrA*), que ao sofrer mutação na seqüência genética bacteriana pode ocasionar o surgimento de fenótipos resistentes as quinolonas (TROUNG-BOLDUC; STRAHILEVITZ; HOOPER, 2006).

Kwak e colaboradores (2013), pesquisaram a associação de superexpressão de *NorB* na resistência a fluoroquinolonas em 115 isolados clínicos de cepas *Staphylococcus aureus*, comprovando que as 62 cepas foram consideradas resistentes a ciprofloxacina e continham mutações S84L de *gyrA* e S80F *parC*, enquanto as outras 53 cepas eram sensíveis ao mesmo antibiótico. Em Conclusão, o aumento da expressão de *NorB* pode atribuir resistência à ciprofloxacina em cepas MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Outras pesquisas mencionam a capacidade do *Staphylococcus aureus* colonizar a pele na presença dos ácidos graxos antibacterianos e que pode ser considerado como substrato natural de *Tet38*, codificadas por plasmídeos,

contribuindo para a resistência e sobrevivência bacteriana em hospedeiro humano e animal (TROUNG-BOLDUC *et al.*, 2014).

O MdfA é um protótipo de transportador secundário do tipo Mdr, estruturalmente composto por ser caracterizado com cerca 410 aminoácidos, 12 segmentos transmembranares e dois domínios citoplasmáticos N e C, cuja fonte de energia é proveniente dos prótons (ADLER; BIBI, 2002). Este transportador ocasiona a diminuição da resistência a espectinomicina, mas caso aconteça uma modificação estrutural no primeiro segmento transmembranar devido à presença de uma molécula com carga negativa isso prejudicará o sinal transmitido pela membrana plasmática para o reconhecimento de diversas substâncias que entram nas células bacterianas (*E. coli*) como os compostos tóxicos, incluindo os catiônicos, neutros, zwitteriônicos e monovalentes (YARDENI; ZOMOT; BIBI, 2018; SIGAL *et al.*, 2006; PUTMAN *et al.*, 2000). Em *Salmonella enterica* este protótipo Mdr tem o papel de conferir resistência ao cloranfenicol, doxorrubicina, norfloxacin e tetraciclina (KUMAR *et al.*, 2016).

A LfrA foi originalmente descrita em bactérias pertencentes ao gênero *Micobacterium* e foi comparada QacA em *Staphylococcus aureus* devido as funções desempenhadas na resistência intrínseca aos antibióticos (DE ROSSI *et al.*, 2006), como às quinolonas hidrofílicas (PUTMAN; VAN VEEN; KONINGS, 2000), acriflavina, brometo de etídio e ciprofloxacina (SANDER *et al.*, 2000). De acordo com De Rossi *et al.* (2002) esta família apresenta diferentes proteínas que confere resistências as espécies de *Micobacterium*, tais como, Tev (tetraciclina), Tap putativa (tetraciclina), Tap e P55 (aminoglicosídeos e tetraciclina), enquanto, a EfpA não apresenta nenhum fenótipo que contribua para a resistência neste gênero. A tabela 6 mostra as principais bombas de efluxos bacterianas desta família.

### 5.5.2 Família de extrusão de multidroga e de compostos tóxicos

A família MATE (*multidrug and toxic compound extrusion family*) está presente em todos os organismos vivos, principalmente em bactérias por ser considerado um anti-transportador de cátions. O transportador MATE utiliza como fonte de energia os gradientes eletroquímico de íons H<sup>+</sup> ou Na<sup>+</sup> para transportar várias substâncias indesejadas através da membrana, como corantes (LI; *et al.* 2019; NIE *et al.*, 2016; TAKANASHI, K. *et al.*, 2014), aminoglicosídeos e fluoroquinolonas hidrofílicas (PUTMAN *et al.*, 2000).

**Tabela 6:** Principais bombas de efluxos da Superfamília Grande Facilitador.

<b>Espécies</b>	<b>Bomba de efluxo</b>	<b>Referências</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	SmvA	LI; NIKAIDO, 2009.
<i>Bacillus subtilis</i>	Bmr e Blt	SUN; DENG; YAN, 2014.
<i>Clostridium difficile</i>	Cme	OWENS JR <i>et al.</i> , 2008; LEBEL; BOUTTIER; LAMBERT 2004.
<i>Clostridium saccharolyticum</i>	Tet (40)	KAZIMIERCZAK <i>et al.</i> , 2008.
<i>Escherichia coli</i>	EmrB, EmrD e MdfA, MdtM e QacA	KUMAR <i>et al.</i> , 2016; HOLDSWORTH; LAW, 2013; FLUMAN <i>et al.</i> , 2012; TANABE <i>et al.</i> , 2009; YIN <i>et al.</i> , 2006; DE ROSSI <i>et al.</i> , 2006.
<i>Enterococcus faecium</i>	EmfA	NISHIOKA <i>et al.</i> , 2009.
<i>Lactococcus lactis</i>	LmrP	NAIR <i>et al.</i> , 2016; SCHAEGLER; VEEN, 2010.
<i>Mycobacterium avium</i>	LfrA	PUTMAN; VAN VEEN; KONINGS, 2000
<i>Staphylococcus aureus</i>	NorA, NorB, NorC, MdeA, SdrM, Tet38 e QacA	SCHINDLER <i>et al.</i> , 2015; SUN, DENG, YAN, 2014; FLOYD <i>et al.</i> , 2010; DING <i>et al.</i> , 2008.
<i>Staphylococcus multophilus</i>	Smalt0032	CROSSMAN <i>et al.</i> , 2008.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PmrA	PIDDOCK, 2006.
<i>Vibrio cholerae</i>	VceCAB	WOOLLEY <i>et al.</i> , 2005.
<i>Xanthomonas albilineans</i>	AlbF	BOSTOCK <i>et al.</i> , 2006.

De acordo com Borges-Walmsley e colaboradores (2003), pouco se descobriu sobre esta família em termos estruturais, funções, resistência e semelhança ancestral com as demais famílias de transportadores. Esta classe de transportadores possui uma variação de 450, 550 ou até 700 resíduos de aminoácidos, com 9 ou 12 hélices transmembranares em dois domínios um amino e outro carboxila-terminal (PIDDOCK, 2006; KUMAR; SCHWEIZER, 2005; BORGES-WALMSLEY *et al.*, 2003). Seus principais representantes estão listados na tabela 7.

Estudos relatam que as bactérias *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* e *Neisseria gonorrhoeae* tem como transportador NorM, ou seja, um tipo de antiportador que é impulsionado pelo íon sódio para liberação de diferentes substâncias indesejadas, assim como, os transportadores DinF de *Pyrococcus furiosus* e *Bacillus halodurans* que dependem do H<sup>+</sup> (RADCHENKO *et al.*, 2015; SONG *et al.*, 2014; LU *et al.*, 2013; HE *et al.*, 2010).

**Tabela 7:** Listagem das principais bombas de efluxos da família extrusão de multidroga e de compostos tóxicos.

<b>Espécies</b>	<b>Bomba de efluxo</b>	<b>Referências</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AbeM	SU <i>et al.</i> , 2005.
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	BexA	PIDDOCK, 2006; POOLE, 2005.
<i>Brucella melitensis</i>	NorMI	BRAIBANT; GUILLOTEAU; ZYGMUNT, 2002.
<i>Clostridium difficile</i>	CdeA	PIDDOCK, 2006; POOLE, 2005; DRIDI; TANKOVIC; PETIT, 2004.
<i>Erwinia amylovora</i>	NorM	BURSE; WEINGART; ULLRICH, 2004.
<i>Escherichia coli</i>	DinF e NorM	KUSAKIZAKO <i>et al.</i> , 2019; OMOTE <i>et al.</i> , 2006.
<i>Haemophilus influenzae</i>	HmrM	XU <i>et al.</i> , 2003.
<i>Neisseria spp</i>	NorM	PIDDOCK, 2006; POOLE, 2005.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NorM	KUSAKIZAKO <i>et al.</i> , 2019.
<i>Pyrococcus furiosus</i>	DinF	KUSAKIZAKO <i>et al.</i> , 2019.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PmpM	PIDDOCK, 2006; POOLE, 2005; HE <i>et al.</i> , 2004.
<i>Staphylococcus aureus</i>	MepA	KAATZ; DEMARCO; SEO, 2006; PIDDOCK, 2006; POOLE, 2005.
<i>Vibrio parabaemolyticus</i>	YdhE e VmrA	OMOTE <i>et al.</i> , 2006; CHEN <i>et al.</i> , 2002.
<i>Vibrio cholerae</i>	DinF, NorM, VcrM e VcmA	KUSAKIZAKO <i>et al.</i> , 2019; PIDDOCK, 2006; POOLE, 2005; HUDA <i>et al.</i> , 2003.

Em 2005 foi investigado e descoberto pela primeira vez em mamíferos a toxina humana MATE1/ SLC57A1 e ao decorrer dos avanços científicos com base no homólogo bacteriano (NorM) conseguiram identificar a MATE2K/ SLC47A2 humana e MATE em roedores (YONEZAWA; INUI, 2011). A NorM *Vibrio parabaemolyticus* e hMATE1 humano, dependem da fontes de íons H<sup>+</sup> ou Na<sup>+</sup> acoplados na membrana para ajudar no transporte de drogas catiônicas (OMOTE *et al.*, 2006). Kawasaki *et al.* (2014) e Masuda *et al.* (2006), mencionam que transportador hMATE1/ SLC47A1 transporta substâncias tóxicas e drogas, que podem desempenhar um papel de liberação de xenobióticos encontrados no rim e fígado, e também expresso no músculo esquelético, cérebro e coração.

As plantas, ao longo da evolução, conseguiram desenvolver um sistema de proteção adaptativa para lidar com os problemas de intoxicação celular causada pelo acúmulo de substâncias tóxicas, e tendo como principal contribuinte do transportador MATE vegetal responsável pela execução de diversas atividades fisiológicas que

envolvem: no efluxo de xenobióticos, acúmulo de metabólitos secundários, incluindo alcalóides, flavonóides, terpenóides e derivados, lipídios da cutícula, monolignóis, translocação de ferro, desintoxicação de alumínio, sinalização de hormônios, por meio de armazenamento nas organelas, vacúolos, vesícula ou liberação na membrana plasmática (KUSAKIZAKO *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2017; TAKANASHI; SHITAN; YAZAKI, 2014; SHITAN, *et al.*, 2014; SHOJI, 2014; MORIYAMA *et al.*, 2008).

Estudos realizados por Shoji e colaboradores (2009), relatam a atividade de apenas um dos genes, o NtMATE1, no vegetal. Esse gene foi identificado na espécie *Nicotina tabacum* atuando em conjunto com os demais genes estruturais da raiz durante os processos de biossíntese da nicotina, regulada pela cascata de jasmonato, além de codificar outros transportadores desta família. Foi observado que a atividade exercida pelo gene, NtMATE1, no vegetal pode acidificar o citoplasma e impedir o armazenamento de nicotina fornecida pelas leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*). O Efeito gerado pela ação deste gene resultou no transporte de metabólito alcalóides contidos no citosol para o vacúolo em troca de prótons. Segundo Morita et al. (2009), os alcalóides são compostos nitrogenados que contribui para a defesa do vegetal contra ataques de herbívoros. Nesta mesma espécie vegetal foi descoberto o transportador indutível jasmonato de tabaco, Nt-JAT1, membro da família MATE e expresso em diferentes partes no vegetal. A atividade de efluxo deste transportador de nicotina em leveduras ocorre principalmente na membrana plasmática e no vegetal desempenha um papel semelhante à desintoxicação de compostos tóxicos.

Estudos realizados a partir da seqüência genômica da espécie *Glycine max*, um tipo de soja cultivada e comercializada no mercado econômico, foi possível identificar 117 genes (*GmMATE1* e *GmMATE117*) codificadores de transportadores MATE e 35 genes de outras espécies que demonstraram tolerância ao alumínio (LIU *et al.*, 2016). Em contraste, Dong e colaboradores (2019) pesquisaram o genoma da espécie *Cajanus cajan*, feijão bôer, identificando 67 genes MATEs, principalmente *CcMATE34*, *45* e *CcMATE4* envolvidos transporte dos metabólitos, alcalóides e flavonóides, quando regulados positivamente nas raízes e sob o estresse de alumínio, manganês e zinco.

### 5.5.3 Pequena família de resistência a múltiplos medicamentos

A família SMR (*small multidrug resistance*) de efluxo é bem diversificada em estrutura, função e transportadores devido à quantidade de substâncias liberadas no meio extracelular como os corantes, cátions e drogas. Isso acontece porque esta família também utiliza a energia proveniente da força motriz do próton que ativa a bomba presente na membrana plasmática, alertando-a sobre a invasão de certas substâncias carregadas e presentes no interior das células, formando uma proteção através da expulsão das substâncias indesejadas e conferindo resistência aos organismos (KUMAR; SCHWEIZER, 2005; BORGES-WALMSLEY, MCKEEGAN; WALMSLEY, 2003; PUTMAN *et al.*, 2000).

Esta família foi caracterizada originalmente em células bacterianas ao estudarem a membrana plasmática e sendo vulgarmente conhecida como pequenas proteínas de efluxo secundário, composta de aproximadamente 100 a 140 resíduos de aminoácidos que formam um complexo homo-oligomérico para a expulsão de moléculas e confere resistência às diferentes classes de antibióticos, antissépticos e compostos de amônia quaternários lipofílicos (QAC) (POULSEN; RATH; DEBER *et al.*, 2009; BAY; TUNER, 2009; BAY; ROMMENS; TUNER, 2008; PUTMAN *et al.*, 2000).

Bay, Rommens e Tuner (2008), Rath e colaboradores (2006), e também Kumar e Schweizer (2005), acreditavam que os membros desta família eram unicamente tríméricas devido ao pequeno tamanho, mas com os avanços de suas pesquisas foi descoberto a existência de outra estrutura oligomérica do tipo tetrâmerica. Suas proteínas SMR foram caracterizada por 4 hélices transmembranares que se estendem na membrana citoplasmática com curvas hidrofílicas a hidrofóbicas.

As 250 proteínas presentes na família SMR, estão entre as mais estudadas quando comparada com as demais superfamílias, e suas informações genômicas foram armazenadas Genbank do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). A família foi realocada em três subclasses devido às diferenças fenotípicas e por atribuição filogenética: 1) pequenas bombas multidrogas (*Small multidrug pumps- SMP*), 2) supressor de proteínas mutação GroEL (*GroEl mutation protein suppressor-SUG*) e 3) subclasses de resistências multidrogas pequenas emparelhadas (*subclass of small multidrug resistance paired-PSMR*). Cada subclasse pode conferir resistência a uma ampla classe de drogas, como os  $\beta$ -lactâmicos, cefalosporina, cetilpiridínio, cetildimetilamônio, etídio, QAC e inibidores de diidrofolato (BAY; TURNER, 2011; BAY; TUNER, 2009; BAY; ROMMENS; TUNER, 2008), inclusive transportar aminoglicosídeos (KERMANI *et al.*, 2020).

Em obras publicadas foram descritas e identificadas às principais bombas de efluxo da família SMR que foram sintetizadas na tabela 8. Lytvynenko e colaboradores (2016) afirmam que a bomba EmrE de *Escherichia coli* é a mais representativa desta família, devido a capacidade de transportar aminoglicósdeos, compostos catiônicos quaternários (QCCs), desinfetantes e biocidas (SALEH; BAY; TUNER, 2018) através da membrana plasmática para a obtenção de prótons. Outras pesquisas o identificam como dímero, apresentando apenas um resíduo glutamato (Glu14), inclusive 100 proteínas homologas conservadas (SHARONI *et al.*, 2005), figura 6. Enquanto outros estudos relatam o homodímero EmrE envolvendo o sitio putativo de glutamato e resíduos de monômeros (QAZI; TURNER, 2018).

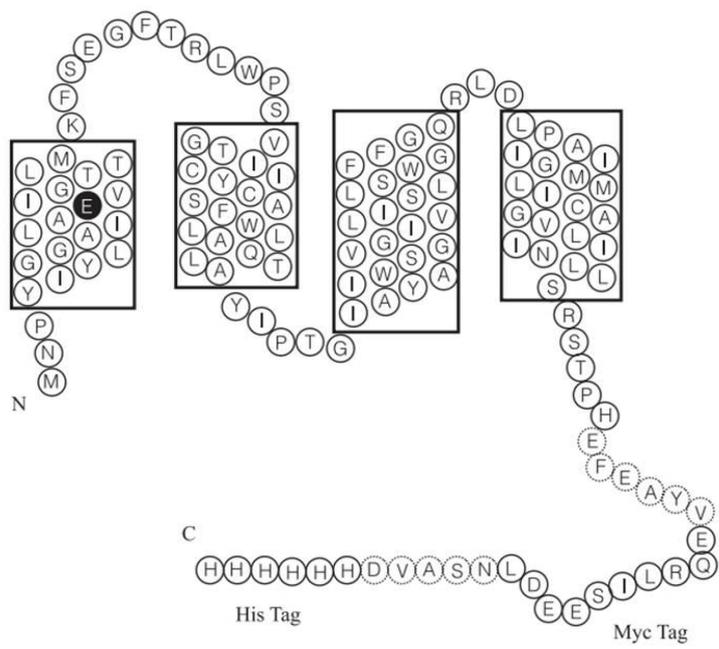
**Tabela 8:** Principais bombas de efluxos da pequena família de resistência a múltiplos medicamentos.

<b>Espécies</b>	<b>Bomba de efluxo</b>	<b>Referências</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AbeS	SRINIVASAN; RAJAMOHAN; GEBREYES, 2009.
<i>Bacillus subtilis</i>	EbrAB	MASAOKA <i>et al.</i> , 2000.
<i>Escherichia coli</i>	EmrE, MdtJI, Smr, QacA, QacB, QacG e QacH	CHARALOMBOUS <i>et al.</i> , 2008; HIGASHI <i>et al.</i> , 2008; ROTEM; SCHULDINER, 2004; RUSSELL, 2004
<i>Micobacterium tuberculosis</i>	TBsmr	BLACK <i>et al.</i> , 2014; CHARALOMBOUS <i>et al.</i> , 2008
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EmrE	LI; POOLE; NIKAIDO, 2003.
<i>Serratia marcescens</i>	SsmE	MINATO <i>et al.</i> , 2008.
<i>Staphylococcus aureus</i>	SepA	NARUI <i>et al.</i> , 2002.

Lloris-Garcerá *et al.* (2012) [253] e Poget *et al.* (2010) [254] estudaram a orientação do dímero EmrE através de estudos bioquímicos, cristalografia electrónica e raios X, que mostraram divergência em relação ao sentido paralelo e antiparalelo dos dois protomers analisados. No decurso dos estudos topológicos, provou-se que o dímero tem um duplo sentido na membrana citoplasmática de *E. coli*, ou seja, um sentido antiparalelo do dímero é mais estável do que o paralelo devido à forma funcional que apresenta as projecções, Cin ou Cout, atribuindo ou não resistência ao brometo de etídeo (EtBr) quando expresso em níveis altos ou baixos. Em conclusão, a orientação do dímero EmrE continua a ser motivo de debate entre os investigadores devido aos resultados diferenciados ou incompatíveis e também porque demonstram a capacidade de produzir conjuntos homodímeros paralelos ou heterodímeros antiparalelos quando

expressos isoladamente, incluindo a conversão do sentido do dímero paralelo para o antiparalelo através do aquecimento da proteína quando solubilizado em detergente para adquirir a forma estável e activa.

**Figura 6:** Seqüência de aminoácidos EmrE em *Escherichia coli*.



Fonte: Bay; Rommens; Turner, 2008.

Outro sistema, EmrEPae, é codificado cromossomicamente e pode ser o responsável pela resistência intrínseca dos organismos aos compostos indesejados como o brometo de etídio, acriflavina e aos aminoglicosídeos, além de apresentar semelhança com EmrE de *Escherichia coli* e também recentemente relatada em *Pseudomonas aeruginosa* (LI *et. al.*, 2003). A proteína EmrE tem se tornado um marcador em estudos científicos para caracterizar os membros desconhecidos das subclasses SMP como TB-Smr e PSMR como EbrA e EbrB de *Bacillus subtilis* (BAY; TURNER, 2011).

Braga e colaboradores (2011) pesquisaram a importância do transportador SMR presente no genoma da espécie *Enterococcus faecalis*, aplicando métodos de ensaio de efluxo de brometo de etídeo utilizando cepas de V583 para compreender o envolvimento do gene QacZ que pode ou não conferir resistência aos biocidas. Seus resultados demonstram que cepas EF-SAVE1 apresentou uma CIM de 8 mg/L a cloreto

de benzalcônio, 4 e 16 mg/L a clorexidina e brometo de etídeo. Em conclusão, comprovaram que gene possui tolerância a compostos de amônia quartanário cloreto de benzalcônio, mas não ao brometo de etídeo. Finalizando que *Enterococcus faecalis* apresenta mecanismo de resistência aos biocidas.

Uma nova bomba de efluxo (AbeS) desta família foi descoberta por Srinivasan, Rajamohan e Gebreyes (2009) em *Acinetobacter baumannii*. Foi constatado que o gene AbeS nesta espécie bacteriana pode atribuir resistência as diferentes classes de antibióticos, detergentes e corantes. Enquanto Matter et al. (2008), fizeram os primeiros relatos dos genes Sul2 de resistência à sulfonamida, StrA à estreptomicina e o  $\beta$ -lactama bla<sub>ROB-1</sub> em *Actinibacillus porciconsillarum*. Ganas e colaboradores (2007), estudaram o gene nepAB como responsável pelo catabolismo da nicotina em *Arthrobacter nicotinovorans*. Em conclusão, foi afirmado que a bomba NepAB funcionar como uma válvula metabólica para metilamina, produzido nos processos biossintéticos da nicotina.

Recentemente, outra pesquisa mencionou o papel da proteína SugE nos processos de biodegração e biorremediação do tributilestanho (TBT) usado pela indústria e designado como um poluente ambiental marinho devido a sua alta toxicidade. Hassan (2017) [256] em seus estudos identificou no mar Mediterrâneo uma bactéria alcalíferas que ajuda na degradação em mais de 90% deste composto, *Stenotrophonoma chelatiphaga*, através do gene SugE, que faz a transformação do TBT em 50% de dibutilestanho e 35% de monobutilestanho (DBT e MBT). No seqüenciamento do genoma desta espécie foi possível identificar um agrupamento cromossômico em um fragmento de 315 bp com cerca de 104 aminoácidos, aonde ficou comprovado em 97% de semelhança homóloga com o gene Av27-*sugE* de *Aeromonas molluscorum* que esta envolvido no processo degradação deste composto. Em conclusão, esta bactéria tem a capacidade de utilizar o TBT como fonte de carbono para crescimento em meios com 7% de salinidade e 9,7% pH.

#### 5.5.4 Superfamília de divisão celular de nodulação de resistência

Atualmente, as novas descobertas de transportadores têm despertado o interesse dos pesquisadores, principalmente no que diz respeito ao papel da família RND (*resistance nodulation division*) encontrada nos três domínios: Eukarya, Archeae e em bactérias. Trata-se de um sistema tripartido que atravessa a membrana interna e externa ligado pelo espaço periplasmático formando um ducto de saída para muitas substâncias, contribuindo assim para a resistência intrínseca dos patógenos e dificultando o tratamento de infecções graves em ambientes hospitalares (CHACÓN-JEMÉNEZ;

ROJAS-JIMÉNEZ, 2020; PUVANENDRAN; CECE; PICARD, 2017; DAURY *et al.*, 2016; BLANCO *et al.*, 2016; NIKAIDO; TAKATSUKA, 2009; MOREIRA; SOUZA; MORAES, 2004).

Segundo os relatos encontrados nas obras de Puvanendran, Cece e Picard (2017), Kumar *et al.* (2008) e também Kumar e Schweizer (2005), o sistema tripartido utiliza como fonte de energia a força motriz dos prótons para levar as moléculas para o meio extracelular bacteriano como, por exemplo, os fármacos, biocidas, corantes, detergentes, metais pesados e solventes.

Estudos posteriores caracterizaram estruturalmente as proteínas RND, mesmo apresentando pequena semelhança em alguns aspectos com as demais famílias de efluxo nos 12 segmentos transmembranares, diferem em relação a elas pela quantidade abrangente de aminoácidos, ou seja, 1000 resíduos identificados e dois grandes loops periplasmáticos na proteína de membrana interna separados em dois segmentos transmembranares (1 e 2) e (7 e 8), inclusive uma proteína de fusão com domínio os N-terminal e C-terminal (KUMAR; SCHWEIZER, 2005; BORGES-WALMSLEY; McKEEGAN; WALMSLEY, 2003; PUTMAN; VAN VEEN; KONINGS, 2000).

Várias bombas de efluxos já foram identificadas em bactérias Gram-negativas como principal mecanismo para a elevada resistência as drogas: 1) *Pseudomonas aeruginosa*/ bomba MexAB-OprM (fluoroquinolonas e carbapenêmicos) e também MexXY-OprM (aminoglicosídeos e as cefalosporinas); 2) *Escherichia coli*/ bomba AcrAB-TolC (brometo de etídio e macrolídeos) e MexAB-OprM (cinoxacina) (DAURY *et al.*, 2016; DÉZIEL, 2011; POOLE, 2007; HANSEN *et al.*, 2005).

Os sistemas encontrados nesta família podem expulsar fluoroquinolonas, cefalosporinas, tetraciclina e cloranfenicol (DAURY *et al.*, 2016; WEHMEIER *et al.*, 2009; POOLE, 2007). Outros estudos abordam a resistência a tigeciclina em *Acinetobacter baumannii* por meio das bombas AdeABC, AdelJK e AdeFGH e também em *Klebsiella pneumoniae* através das bombas AcrAB-TolC (YUHAN *et al.*, 2016), e MtrCDE para resistência aos  $\beta$ -lactâmicos (BELLO; DINGLE, 2018). A tabela 9 lista uma síntese das principais bombas pertencentes a esta família.

As bombas tripartidas desta família são constituídas por três partes, como citado inicialmente, para realização de sua atividade de expulsão de substâncias indesejadas como a bomba AcrAB-TolC em *Escherichia coli*, constituída pela proteína de membrana externa (TolC) com cerca de 1,284 resíduos formando um barril ou túnel helicoidal de 100 Å que ultrapassa o espaço periplasmático se conectando por meio de

um anel (AcrA) a membrana interna (AcrB), um antiportador de prótons de 3.096 resíduos. A bomba apresenta uma altura de 70 Å (HAHN *et al.*, 2013; SYMMONS *et al.*, 2009; GERKEN; MISRA, 2004). De acordo com Li e colaboradores (2015) este sistema em *Escherichia coli* desempenha o importante papel de transportar as moléculas para o exterior das células e impedindo a reentrada, mesmo havendo uma possibilidade delas poderem ultrapassar a barreira de permeabilidade que oferece uma proteção as bactérias.

**Tabela 9:** Síntese das principais bombas de efluxos da superfamília de divisão celular de nodulação de resistência.

<b>Espécies</b>	<b>Bomba de efluxo</b>	<b>Referências</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AdeABC, AdeDE, AdeFGH, AdeIJK e AdeM	PAGDEPANICHKIT; TRIBUDDHARAT; CHUANCHEN, 2016; HOU <i>et al.</i> , 2012; MARCHAND <i>et al.</i> , 2004.
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	AmrABC	PENG; NESTER, 2001.
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	AmerABC-OprA, BpeAB-OprB e BpeEF-OprC	KUMAR <i>et al.</i> , 2008; CHAN; CHUA, 2005.
<i>Campylobacter jejuni</i>	CmeABC	LIN <i>et al.</i> , 2005.
<i>Escherichia coli</i>	AcrAB-TolC, OqxABS e MexAB-OprM	WEHMEIER <i>et al.</i> , 2009; HANSEN <i>et al.</i> , 2005.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AcrAB-tolC e MtrCDE	BELLO; DINGLE, 2018; YUHAN <i>et al.</i> , 2016.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	FarAB e MtrCDE	LEE <i>et al.</i> , 2006; LEE <i>et al.</i> , 2003.
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	MexAB-OprM, MexEF-OprN e MexXY-OprM	LAMARCHE; DÉZIEL, 2011; FETAR <i>et al.</i> , 2011; MORITA <i>et al.</i> , 2006; EVANS; MATSUO <i>et al.</i> , 2004; EVANS; ADEWOYE; POOLE, 2001.
<i>Pseudomonas putida</i>	SrpABC, TtgABC e TtgGHI	SUN <i>et al.</i> , 2011; ROJAS <i>et al.</i> 2003; TERÀN <i>et al.</i> , 2003.
<i>Salmonella typhimurium</i>	AcrAB e AcrEF	EAVES; RICCI; PIDDOCK, 2004; OLLIVER <i>et al.</i> , 2005; OLLIVER <i>et al.</i> , 2004.

Outros estudos relatam que algumas bombas RND podem reduzir a suscetibilidade a tigeciclina, por exemplo, em *Pseudomonas aeruginosa*/ MexXY-

OprM e em *Acinetobacter baumannii*/ AdeABC (PELEG *et al.*, 2007; RUZIN *et al.*, 2007; DEAN *et al.*, 2003).

#### 5.5.5 Superfamília ligada a ATP cassette

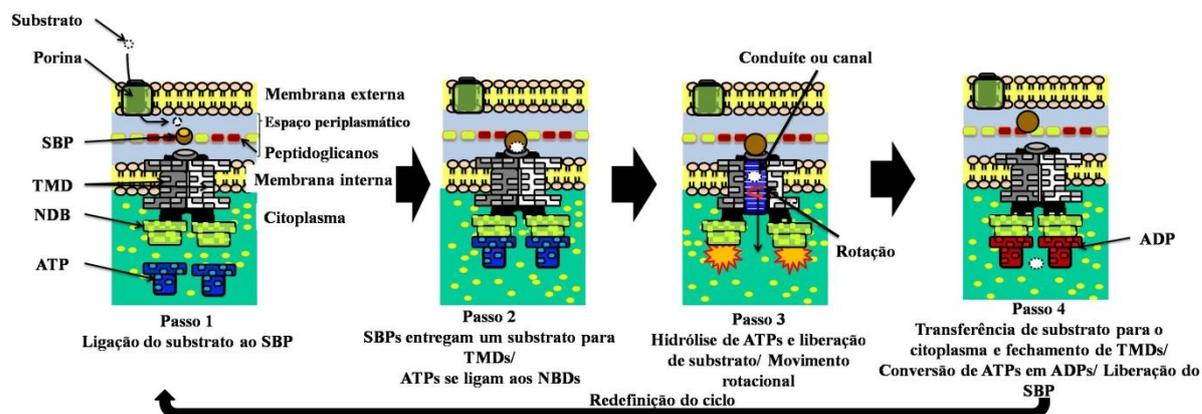
Os transportadores de Cassete de ligação ATP (ABC) são proteínas de membrana ubíquas composta por 52 subfamílias que medeiam à captação ou exportação de íons (SILVA *et al.*, 2011; BORDIGNON; GROTE; SCHNEIDER, 2010), incluindo açúcares, aminoácidos, fármacos, polissacarídeos e proteínas usando a energia derivada da hidrólise de ATP (BLACK *et al.*, 2014; KUMAR; SCHWEIZER, 2005). É considerada uma superfamília de origem antiga (De ROSSI; AÍNSA; RICCARDI, 2006), e encontrada em todas as células vivas e esporadicamente em bactérias, estando presente na membrana plasmática e organelas (CANNON *et al.*, 2009; KUMAR; SCHWEIZER, 2005).

A princípio, na região periplasmática, ocorre à formação do complexo proteína-substrato (SBP-substrato) se referindo à união de uma proteína de ligação (SBP) que apresenta um sitio ativo e adaptado para conectar as moléculas chamadas de substrato específico sobre as quais ela atua (SONI; DUBEY; BHATNAGAR, 2020). Estruturalmente, suas proteínas são compostas por duas metades similares, um domínio transmembranar hidrofóbica (TMD) organizado em 6  $\alpha$ -hélices que se ligam ao domínio de ligação de nucleotídeo hidrofílico (NBD) citoplasmático (PRASAD; RAWAL, 2014; BORGES-WALMSLEY *et al.*, 2003), figura 7. Após a união dos domínios ocorre uma alteração na conformação devido à hidrólise de ATP, sinal transmitido dos NBDs aos TMD e também seguida pela translocação ou efluxo da droga até a redefinição do ciclo (PRASAD; RAWAL, 2014; ROSSI; AÍNSA; RICCARDI, 2006). Esta mudança conformacional no interior ou exterior da célula acontece para que se abra um condúite ou eletroduto entre os TMDs (MOUSSATOVA *et al.*, 2008). Embora essa união aconteça entre os domínios a fim de formarem um sitio, talvez não seja suficiente para liberar substâncias através da bicamada da membrana (PRASAD; SHARMA; RAWAL, 2011).

Em estudos realizados pela análise da estrutura cristalina em *Staphylococcus aureus* ABC Sav1866 foi possível verificar que o meio transportador homodimérico, apresenta duas subunidades semelhantes com regiões TMDs N-terminal conectado covalentemente e NBD C-terminal. E que a adição de ATP não causa

prejuízos nos cristais de Sav 1266 cultivados em ADP que, por sua vez, pode se unir aos nucleotídeos (DAWSON; LOCHER, 2007). Na tabela 10 estão listadas as principais bombas ABC.

**Figura 7:** Representação do sistema ABC.



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Tabela 10:** Síntese das principais bombas de efluxos da família ABC.

Espécies	Bomba de efluxo	Referências
<i>Bacillus subtilis</i>	YvcC	STEINFELS <i>et al.</i> , 2004.
<i>Enterococcus faecalis</i>	EfrAB	SHIADEH <i>et al.</i> , 2019; LEE <i>et al.</i> , 2003.
<i>Lactobacillus brevis</i>	HorA	FEYEREISEN <i>et al.</i> , 2019; SAKAMOTO <i>et al.</i> , 2001.
<i>Lactococcus lactis</i>	LmrCD	AGUSTIANDARI <i>et al.</i> , 2008; LUBELSKI <i>et al.</i> , 2004.
<i>Salmonella typhimurium</i>	MacAB	NISHINO; YAMAGUCHI, 2008; NISHINO; LATIFI; GROISMAN, 2006.
<i>Serratia marcescens</i>	SmdAB	MATSUO <i>et al.</i> , 2008.
<i>Staphylococcus aureus</i>	AbcA Sav1866	YOSHIKAI <i>et al.</i> , 2016; VELAMAKANNI <i>et al.</i> , 2008.
<i>Staptococcus pneumoniae</i>	PartA, PatB, SP2073 e SP2075	MARRER <i>et al.</i> , 2006; ROBERTSON <i>et al.</i> , 2005.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SmrA	AL-HAMAD; UPTON; BURNIE, 2009.
<i>Vibrio cholera</i>	VcaM	HUDA <i>et al.</i> , 2003.

A glicoproteína – P (P-gp) possui peso molecular de 170 kDa e 1280 aminoácidos, sendo um dos primeiros membros ABC a ser exclusivamente estudado em estrutura e função, e tendo a primeira descrição feita por Juliano e Ling em 1976 em células ovarianas de hamster chinês (MANO; PANDI, 2017; SEFKOVÁ; PODEDNE;

HUBÁČEK, 2004; MEALEY, 2004). Em eucarioto, P-gp foi descoberta por causa da sua atribuição na resistência MDR em células cancerígenas (MANO; PANDI, 2017). Sua função está relacionada à defesa dos organismos contra drogas, toxinas e agentes xenobióticos, utilizados em produtos veterinários e eliminados pela bile, urina e no lúmen intestinal (SCHRICKX; FINK-GREMMELS, 2008; TEH *et al.*, 2007).

Os transportadores de membrana desta família são relativamente mal compreendidos em procaríotos, todavia são importantes contribuintes para os fatores de virulência e desempenham papéis na absorção de micronutrientes, inclusive na secreção de toxinas e drogas (LUBELSKI *et al.*, 2007; DAVIDSON; CHEN, 2004) como macrolídeos, lincosamidas, cetolídeos e estreptograminas (FYFE *et al.*, 2016) em *Streptococcus pneumoniae* (DURMORT; BROWN, 2015) e *Mycobacterium* (SONI; DUBEY; BHATNAGAR, 2020).

Na família ABC, os genes *drrA/B* desempenham a função de bomba na presença de doxorrubicina (*drr*) que codificam as proteínas, e foram identificados em *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium tuberculosis* contribuindo no papel de virulência. A função fisiológica desta proteína em *Mycobacterium tuberculosis* está envolvida no transporte de lipídeos para o exterior da célula (CHOUDHURI *et al.*, 2002). No seqüenciamento do genoma desta bactéria foi possível identificar um agrupamento cromossômico em um fragmento de 50kb. A leitura do fragmento comprovou a existência de 6 estruturas contendo três OFR (*drrA*, *drrB* e *drrC*) que codificam polipeptídeos, uma ORF (*mmp17*) que codifica um transportador permease; uma ORF que codifica uma acil-CoA sintetase; e ORF final (*papA5*) que codifica uma proteína com função não compreendida (CAMACHO *et al.*, 2001).

#### 5.5.6 Família de efluxo de compostos antimicrobianos proteobacteriano

Recentemente, novos estudos elucidam a descoberta de uma nova classe de transportadores de efluxo denominado, Compostos Antimicrobianos Proteobacteriano – PACE (*proteobacterial antimicrobia compound efflux family*). Esta nova classe foi caracterizada pelos pesquisadores como um tipo de transportador ativo e também secundário devido ao requisito energético proveniente da força motriz dos prótons, além de atribuir resistência específica aos biocidas sintéticos como, por exemplo, acriflavina, benzalcônio, clorexidina, dequalínio e proflavina. Esta classe pode estar presente em

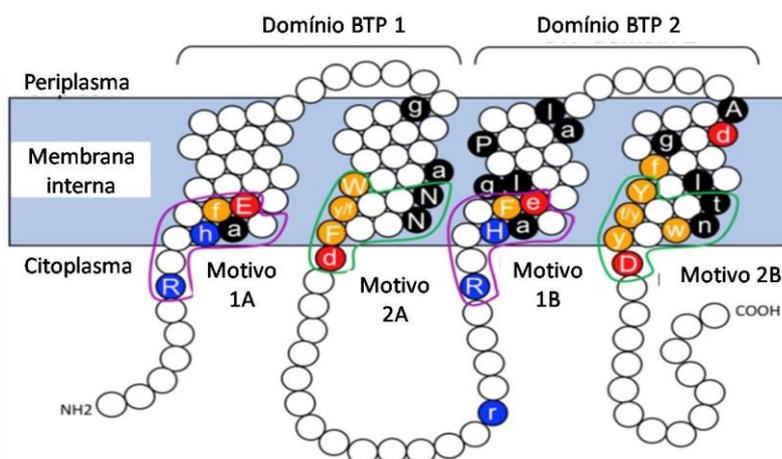
patógenos oportunistas, incluindo *Acinetobacter baumannii* uma bactéria Gram-negativa, e em patógenos humanos como *Yersinia pestis* (KABRA *et al.*, 2019; HASSAN *et al.*, 2018; HASSAN *et al.*, 2015).

Segundo Hassan *et al.* (2018) todas as proteínas desta família são de pequenos tamanhos e provavelmente funcionem como um tipo oligomérico, além de conter quatro  $\alpha$ -hélices transmembranares e organizadas em dois domínios de pares transmembranares bacterianos (BTP), figura 8. Na família PACE é possível verificar em sua constituição estrutural um conjunto de resíduos de aminoácidos bem conservados, entre os quais, apresentam quatro resíduos universais entre as proteínas, tais como: ácido glutâmico e asparagina na transmembrana hélice 1 e 2, alanina no limite da membrana periplasmática da hélice 4 transmembranar e ácido aspártico no limite citoplasmático da hélice 4 transmembranar. Isso sugere que as proteínas PACE exibem uma forte conservação da seqüência de aminoácidos, além de conterem dois domínios: um C-terminal que reflete o envolvimento do próprio domínio em uma parte central do mecanismo funcional, e outra o N-terminal que pode contribuir para o reconhecimento de certos substratos, sugerindo que elas evoluíram por duplicação de uma proteína ancestral composta por duas hélices transmembranares.

Análise de transcriptômico possibilitou investigar a resposta regulatória de *Acinetobacter baumannii* através de ensaios de microarray de genoma completo, por meio de um tratamento de indução de choques subinibitórios com a clorexidina na concentração de 4 $\mu$ g/mL, regulando positivamente a transcrição. Seus resultados sugerem que os 22 e 35 genes analisados são responsáveis por gerar uma resposta à clorexidina, afirmando que o envolvimento de uma proteína de efluxo é um contribuinte para a resistência intrínseca nesta espécie bacteriana (HASSAN *et al.*, 2013).

Estudos anteriores comprovaram o descobrimento da bomba de efluxo AceI em *A. baumannii*, aonde o único substrato reconhecido era o biocida clorexidina por ser considerado um composto de bisbiquanida que consiste em grupos proguanil terminais separados pela porção 1,6-diaminohexano. Substância amplamente usada em produtos anti-inflamatórios, anti-sépticos, conservantes e desinfetantes aplicados na higienização de espaços públicos presentes nos ambientes industriais, recepções hospitalares, centros cirúrgicos e na medicina veterinária (HASSAN *et al.*, 2019; KAMPF, 2016; HASSAN *et al.*, 2013). Além disso, ocasionar o rompimento da membrana plasmática bacteriana seguida do extravasamento subsequente de certos componentes citoplasmáticos (BOLLA *et al.*, 2020).

**Figura 8:** Sequência de aminoácidos conservados (coloridos de: vermelho: carga negativa, azul: carga positiva, laranja: aromático e preto: outros) presentes na proteína da família PACE. Nas hélices, seqüências semelhantes estão circuladas de roxo (1A e 1B) e verdes (2<sup>a</sup> e 2B).



Fonte: Adaptado de Hassan *et al.*, 2018.

Liu e colaboradores (2018), investigaram a função da proteína LTTR AceR como um regulador transcricional do gene *aceI* da bomba de efluxo em *Acinetobacter baumannii*, sendo possível evidenciar que o regulador é um ativador da expressão do gene na presença de clorexidina. Esse gene atribuir resistência adaptativa a biocidas e pode codificar cerca de 150 resíduos de aminoácidos de uma proteína (HASSAN *et al.*, 2015). De acordo com Maddocks e Oyston (2008), essa proteína pode desempenhar importantes papéis na regulação dos genes como, por exemplo, fator de virulência, metabolismo, *quorum sensing* e mortalidade, além de apresentar 330 resíduos de aminoácidos que possuam uma conservação estrutural nos N-terminal de hélice-volta-hélice associado ao DNA e um domínio de ligação de co-indutor C-terminal.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A nanomáquina de efluxo está presente em todos os organismos vivos (plantas, animais e bactérias) e em todos eles desempenha um importante papel como mecanismo de resistência intrínseco ou adquirido, atribuindo a capacidade de expulsar uma vasta gama de substância para fora da célula, entre elas antibióticos e biocidas, resultando no aparecimento de agentes patogênicos resistentes e multirresistentes.
- Seis classes de superfamílias de bombas de efluxo foram identificadas (ABC, MATE, MFS, PACE, SMR e RND), sendo a mais recente delas “Compostos Antimicrobianos Proteobacteriano – PACE” evidenciada e caracterizada somente no ano de 2015.
- O recurso energético utilizado para transporte de moléculas pelo grupo ABC, diferente das demais famílias de efluxo que usam a força motriz dos prótons, depende exclusivamente da degradação da adenosina trifosfato (ATP). Para as células fúngicas a aquisição de energia é advinda do processo de respiração celular oriundo o metabolismo mitocondrial.
- As bombas de efluxos estão bem caracterizadas em bactérias Gram-negativas como, por exemplo, em *Escherichia coli* as bombas MdfA, EmrB e AcrAB-TolC; em *Neisseria gonorrhoeae* a NorM; em *Pseudomonas aeruginosa* as EmrE e MexAB-OprM; em *Acinetobacter baumannii* as AceI, AdeABC e AbeS. Em Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*, foram encontradas as NorA e B; e em *Streptococcus pneumoniae* a PmrA. Em células fúngicas esse sistema de efluxo é predominante em espécies pertencentes ao gênero *Candida* possuindo transportadores do tipo Cdr1p, Mdr1P e Mlt1.
- Os genes *mef*, *msr*, *tet* e entre outros codificadores das bombas atribuem característica específica a cada família, ou seja, na família MFS podem conferir resistência aos macrolídeos, ciprofloxacina e brometo de etídio; na MATE aos aminoglicosídeos e fluoroquinolonas; na SMR aos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e compostos de amônia quartanários; na RND as cefalosporinas, tetraciclinas, tigeciclinas e biocidas; na ABC aos íons, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas; na PACE aos biocidas sintéticos como acriflavina e clorexidina. Em eucarioto, representado pelos fungos, o

efeito dos diversos genes pode atribuir resistência aos antifúngicos como fluconazol, miconazol e voriconazol.

- Embora todas as famílias estejam entrelaçadas pela ancestralidade, os sistemas RND presentes em bactérias Gram-negativas são tripartidos e possuem maior complexidade estrutural, visto que por estarem conectados as membranas externa e interna, ultrapassam o espaço periplasmático formando ductos de saída para a liberação de substâncias. Em contrapartida, as bactérias Gram-positivas são desprovidas de membranas externas e, portanto, dificilmente terão este requintado tipo de sistema.
- Investigação contínua por novos inibidores encontrados e extraídos diretamente da natureza pode ser uma estratégia eficaz para driblar a resistência a múltiplos fármacos, diminuindo o nível de resistência intrínseca presente nos micro-organismos e também de alterar a estrutura química da droga a fim de evitar o seu efluxo.
- Nesta revisão foi possível observar a importância do sistema de bombas de efluxo em diferentes micro-organismos e sua capacidade de se ligar a inúmeros substratos, entre eles antibióticos e biocidas, atribuindo assim, fenótipo de resistência para ativação da sua superexpressão, o que confere um importante mecanismo para a multirresistência.
- Nos últimos vinte anos muito se descobriu sobre as bombas e suas superfamílias, mas novos enigmas continuam a aparecer. As novas descobertas irão contribuir para compreender os múltiplos efeitos dos genes sobre as bombas e como desenvolver alvos terapêuticos mais eficazes para barrar o aumento exponencial dessa resistência.
- Este estudo de revisão de literatura resume sucintamente as principais características dos sistemas de efluxos presente em micro-organismo e sua importância nas diversas pesquisas científicas de maneira que venha instigar futuras investigações na área da medicina, microbiologia e biomedicina no intuito de compreender a estrutura das bombas, o papel do gene na codificação e de como inativa este mecanismo de resistência aos fármacos.

## REFERÊNCIAS

ABDEL-MOTAAL, H.; MENG, L.; ZHANG, Z.; ABDELAZEZ, A. H.; SHAO, L.; XU, T.; MENG, F.; ABOZAED, S.; ZHANG, R.; JIANG, J. An uncharacterized major facilitator superfamily transporter from *Planococcus maritimus* exhibits dual functions as a Na<sup>+</sup>(Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)/H<sup>+</sup> antiporter and a multidrug efflux pumps. **Frontiers in Microbiology**, v.9, p.1-15, 2018.

ABRAMSON, J.; KABACK, H. R.; IWATA, S. Structural comparison of lactose permease and the glycerol-3-phosphate antiporter: members of the major facilitator superfamily. **Current Opinion in Structural Biology**, v.14, n.4, p.413-419, 2004.

ADLER, J.; BIBI, E. Membrane topology of the multidrug transporter MdfA: complementary gene fusion studies reveal a nonessential C-terminal domain. **Journal Bacteriology**, v.184, n.12, p.3313-3320, 2002.

AGUSTIANDARI, H.; LUBELSKI, J.; VAN DEN BERG VAN SAPAROEVA, H. B.; KUIPERS, O. P.; DRIESSEN, A. J. M. LmrR is a transcriptional repressor of expression of the multidrug ABC transporter LmrCD in *Lactococcus lactis*. **Journal of Bacteriology**, v.190, n.2, p.759-763, 2008.

AL-HAMAD, A.; UPTON, M.; BURNIE, J. Molecular cloning and characterization of SmrA, a novel ABC multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.64, n.4, p.731-734, 2009.

ALEKSHUN, M. N.; LEVY, S. B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. **Cell**, v. 128, n.6, p.1037-1050, 2007.

BAG, A.; CHATTOPADHYAYA, R. R.; Efflux-pumps inhibitory activity of a gallotannin from *Terminalia chebula* fruit against multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli*. **Natural Product research**, v.28, n.16, p.1280-1283, 2014.

BAG, A.; BHATTACHARYYA, S. K.; CHATTOPADHYAYA, R. R. Isolation and identification of a gallotannin 1,2,6-tri-O-gallayl-β-D-glucopyranose from extract of *Terminalia chebula* fruits effective against multidrug-resistance uropathogenic. **Journal of Applied Microbiology**, v.115, n.2, p.390-397, 2013.

BANSAL, T.; JAGGI, M.; KHAR, R.; TALEGAONKAR, S. Emerging significance of flavonoids as p-glycoprotein inhibitors in cancer chemotherapy. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v.12, n.1, p.46-78, 2009.

BARNER, J. R.; GRAF, T. N.; JUNIOR, H. A.; BUSSEY, R. O.; JARMUSCH, S. A.; EL-ELIMAT, T.; FALKINHAM, J. O.; OBERLIES, N. H.; CECH, R. A.; CECH, N. B. Sarothin from *Alkanna orientalis* is an antimicrobial agent and efflux pumps inhibitor. **Planta Medica**, v.79, n.5, p.327-336, 2013.

BAY, D. C.; ROMMENS, K. L.; TURNER, R. J. Small multidrug resistance proteins: a multidrug transporter family that continues to grow. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1778, n.?, p.1814-1838, 2008.

BAY, D. C.; TURNER, R. J. Spectroscopic analysis of the intrinsic chromophores within small multidrug resistance protein SugE. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1808, n.9, p. 2233-2244, 2011.

BAY, D. C.; TURNER, R. Diversity and evolution of the small multidrug resistance protein family. **BMC Evolutionary Biology**, v.9, n.1, p.140, 2009.

- BAZZAZ, B. S. F.; MEMARIANI, Z.; KHASHIARMANESH, Z.; IRANSHAHI, M.; NADERINASAB, M. Effect of galbanic acid, a sesquiterpene coumarin from *Ferula szowitsiana*, as an inhibitor of efflux mechanism in resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.41, n.3, p.574-580, 2010.
- BJORLAND, J.; STEINUM, T.; SUNDE, M.; WAAGE, S.; HEIR, E. Novel plasmid-borne gene qacJ mediates resistance to quaternary ammonium compounds in equine *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus simulans* and *Staphylococcus intermedius*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v.47, n.10, p.3046-3052, 2003.
- BJORLAND, J.; SUNDE, M.; WAAGE, S. Plasmid-borne smr gene causes resistance to quaternary ammonium compounds in bovine *Staphylococcus aureus*. **Journal of Clinical Microbiology**, v.39, n.11, p.3999-4004, 2001.
- BLACK, P. A.; WARREN, R. M.; LOUW, G. E.; HELDEN, P. D. V.; VICTOR, T. C.; KANA, B. D. Energy Metabolism and Drug Efflux in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 2491–2503, 2014.
- BLAIR, J. M.; WEBBWE, M. A.; BAYLAY, A. J.; OGBOLU, D. O.; PIDDOCK, L. J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v.13, n.1, p.42-51, 2015.
- BLAIR, J. M.; RICHMOND, G. E.; PIDDOCK, L. J. V. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. **Future Microbiology**, v.9, n.10, p 1165–1177, 2014.
- BLANCO, P.; HERNANDO-AMADO, S.; REALES-CALDERON, J. A.; CORONA, F.; LIRA, F.; ALCALDE-RICO, M.; BERNARDINI, A.; SANCHEZ, M. B.; MARTINEZ, J. L. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants. **Microorganisms**, v.4, n.1, 14p, 2016.
- BOHNERT, J. A.; KERN, W. V. Selected arylpiperazines are capable of reversing multidrug resistance in *Escherichia coli* overexpressing RND efflux pumps. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v.49, n.2, p. 849-52, 2005.
- BOLLA, J. R.; HOWES, A. C.; FIORENTINO, F.; ROBSINSIN, C. V. Assembly and regulation of the chlorhexidine-specific efflux pumps AceI. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.117, n.29, p.17011-17018, 2020.
- BORDIGNON, E.; GROTE, M.; SCHNEIDER, E. The maltose ATP-binding cassette transporter in the 21st century – towards a structural dynamic perspective on its mode of action. **Molecular Microbiology**, v.77, n.6, p.1354-1366, 2010.
- BORGES-WALMSLEY, M. L.; McKEEGAN, K. S.; WALMSLEY, A. R. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. **Biochem Journal**, v.376, n.2, p.313-338, 2003.
- BOSTOCK, G.; HUANG, G.; HASHIMI, S. M.; ZHANG, L. A DHA14 drug efflux gene from *Xanthomonas albilineans* confers high-level albicidin antibiotic resistance in *Escherichia coli*. **Journal of Applied Microbiology**, v.101, n.1, p.151-160, 2006.
- BRAIBANT, M.; GUILLOTEAU, L.; ZYGMUNT, M. S. Functional characterization of *Brucella melitensis* NorMI, an efflux pump belonging to the

- multidrug and toxic compound extrusion family. **Antimicrob Agents Chemother**, v.46, p.9, p.3050–3053, 2002.
- BRAGA, T. M.; MARUJO, P. E.; POMBA, C.; LOPES, M. F. S. Involvement, and dissemination, of the enterococcal small multidrug resistance transporter QacZ in resistance to quaternary ammonium compounds. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.66, n.2, p.283-286, 2011.
- BRILHANTE, R. S. N.; PAIVA, M. A. N.; SAMPAIO, C. M. S.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; TEIXEIRA, C. E. C.; ALENCAR, L. P.; BANDEIRA, T. J. P. G.; MONTEIRO, A. J.; CORDEIRO, R. A.; PEREIRA-NETO, W. A.; SIDRIM, J. C.; MOREIRA, J. L. B.; ROCHA, M. F. G. Azole resistance in *Candida* spp. isolated from Catú Lake, Ceará, Brazil: na efflux-pump-mediated. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.47, n.1, p.33-38, 2016.
- BROWN, S.; SANTA MARIA, J. P.; WALKER, S. Wall teichoic acids of gram-positive bacteria. **Annual Review Microbiology**, 67, p.313-326, 2013.
- BURSE, A.; WEINGART, H.; ULLRICH, M. S. The phytoalexin-inducible multidrug efflux pump AcrAB contributes to virulence in the fire blight pathogen, *Erwinia amylovora*. **Molecular Plant-Microbe Interactions**, v.17, n.1, p.43-54, 2004.
- CAMACHO, L. R.; CONSTANT, P.; RAYNAUD, C.; LANÉELLE, M. A.; TRICCAS, J. A.; GICQUEL, B.; DAFFÉ, M.; GUILHOT, C. Analysis of the phthiocerol dimycocerosate locus of *Mycobacterium tuberculosis*. Evidence that this lipid is involved in the cell wall permeability barrier. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 23, p. 19845–19854, 2001.
- CANNON, R. D.; LAMPING, E.; HOLMES, A. R.; NIIMI, K.; BARET, P. V.; KENIYA, M. V.; TANABE, K.; NIIMI, M.; GOFFEAU, A.; MONK, B. C. Efflux-mediated antifungal drug resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v.22, 291–321, 2009.
- CHAN, B. C.; IP, M.; LAU, C. B.; LUI, S. L.; JOLIVALT, C.; GANEM-ELBAZ, C.; LITAUDON, M.; REINER, N. E.; GONG, H.; SEE, R. H.; FUNG, K. P.; LEUNG, P. C. Synergistic effects of baicalein with ciprofloxacin against NorA over-expressed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and inhibition of MRSA pyruvate kinase. **Journal Ethnopharmacol**, v.137, n.1, p.767-773, 2011.
- CHAN, Y. Y.; CHUA, K. L. The *Burkholderia pseudomallei* BpeAB-OprB efflux pump: expression and impact on quorum sensing and virulence. **Journal of Bacteriology**, v.187, n.14, p.4707–4719, 2005.
- CHACÓN-JEMÉNEZ, L.; ROJAS-JIMÉNEZ, K. Resistencia a desinfectantes y su relación con la resistencia a los antibióticos. **Acta Méd. Costarric.**, v.62, n.1, p.7-12, 2020.
- CHARALAMBOUS, K.; MILLER, D.; CURNOW, P.; BOOTH, P. J. Lipid bilayer composition influences small multidrug transporters. **BMC Biochemistry**, v.9, n.?, p.1-12, 2008.
- CHEN, J.; MORITA, Y.; HUDA, M. N.; KURODA, T.; MIZUSHIMA, T.; TSUCHIYA, T. VmrA, a member of a novel class of Na<sup>+</sup>-coupled multidrug efflux pumps from *Vibrio parahaemolyticus*. **Journal of Bacteriology**, v.184, n.2, p.572–576, 2002.

- CHOUDHURI, B. S.; BHAKTA, S.; BARIK, R.; BASU, J.; KUNDU, M.; CHAKRABARTI, P. Overexpression and functional characterization of an ABC (ATP-binding cassette) transporter encoded by the genes *drrA* and *drrB* of *Mycobacterium tuberculosis*. **Biochem. J.**, v.367, n.1, p.279-285, 2002.
- CIESLIK, W.; SZCZERPAK, J.; KRASOWSKA, A.; MUSIOL, R. Antifungal styryloquinolines as *Candida albicans* efflux pumps inhibitors: styryloquinolines are ABC transporter inhibitors. **Molecules**, v.25, n.2, p.345-356, 2020.
- COSTA, S. S.; SOBKOWIAK, B.; PARREIRA, R.; EDGEWORTH, J. D.; VIVEIRO, M.; CLARK, T. G.; COUTO, I. Genetic diversity of NorA, coding for a main efflux pumps of *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in Genetics**, v.9, p.1-11, 2019.
- COSTA, S. S.; VIVEIROS, M.; AMARAL, L.; COUTO, I. Multidrug Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus*: an Update. **The Open Microbiology Journal**, v.7, p.59–71, 2013.
- CROSSMAN, L. C.; GOULD, V. C.; DOW, J. M.; VERNIKOS, G. S.; OKAZALI, A.; SEBAIHA, M.; SAUNDERS, D.; ARROWSMITH, C.; CARVER, T.; PETERS, N.; ADLEM, E.; KERHORNOU, A.; LORD, A.; MURPHY, L.; SEEGER, K.; SQUARES, R.; RUTTER, S.; QUAIL, M. A.; RAJANDREAM, M.; HARRIS, D.; CHURCHER, C.; BENTLEY, S. D.; PARKHILL, J.; THOMSON, N. R.; AVISON, M. B. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. **Genome Biology**, v.9, n.4, R74, 2008.
- CRUZ, R. P.; FREITAS, T. S.; COSTA, M. S.; SANTOS, A. T. L.; CAMPINA, F. F.; PEREIRA, R. L. S.; BEZERRA, J. W. A.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; ARAÚJO, J. P. S.; IRITI, M.; VARONI, E. M.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.; MORAIS-BRAGA, F. B. Effect of  $\alpha$ -bisabolol and its  $\beta$ -cyclodextrin complex as TetK and NorA efflux pump inhibitors in *Staphylococcus aureus* Strains. **Antibiotics**, v.9, n.1, p.28-36, 2020.
- DAURY, L.; ORANGE, F.; TAVEAU, J.; VERCHÈRE, A.; MONLEZUN, L.; GOUNOU, C.; MARREDDY, R. K. R.; PICARD, M.; BROUTIN, I.; POS, K. M.; LAMBERT, O. Tripartite assembly of RND multidrug efflux pumps. **Nature Communications**, v.7, n.10731, p.1-8, 2016.
- DAVIDSON, A. L.; CHEN, J. ATP-Binding cassette transporters in bacteria. **Annual Review of Biochemistry**, v.73, n.1, p.241-268, 2004.
- DEAN, C. R.; VISALLI, M. A.; PROJAN, S. J.; SUM, P.; BRADFORD, P. A. Efflux-Mediated Resistance to Tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.47, n.3, p.972-978, 2003.
- DENG, X.; SUN, F.; JI, Q.; LIANG, H.; MISSIAKAS, D.; LAN, L.; HE, C. Expression of multidrug resistance efflux pump gene *norA* is iron responsive in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**, v.194, n.7, p.1753–1762, 2012.
- DE ROSSI, E.; AÍNSA, J. A.; RICCARDI, G. Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question. **FEMS Microbiology Reviews**, v.30, n.1, p.36-52, 2006.
- DE ROSSI, E.; ARRIGO, P.; BELLINZONI, M.; SILVA, P. E. A.; MARTÍN, C.; AÍNSA, J. A.; GUGLIERAME, P.; RICCARDI, G. The multidrug transporters

belonging to major facilitator superfamily (MFS) in *Micobacterium tuberculosis*. **Molecular Medicine**, v.8, n.11, p.714-724, 2002.

DESVAUX, M.; DUMAS, E.; CHAFSEY, I.; HÉBRAUD, M. Protein cell surface display in Gram-positive bacteria: from single protein to macromolecular protein structure. **FEMS Microbiology Letters**, v.256, n.1, p.1-15, 2006.

DING, Y.; ONODERA, Y.; LEE, J. C.; HOOPER, D. C. NorB, an efflux pump in *Staphylococcus aureus* strain MW2, contributes to bacterial fitness in abscesses. **Journal Bacteriol**, v.190, n.21, p.7123-7129, 2008.

DIWISCHEK, F.; MORSCHHAEUSER, J.; HOLZGRABE, U. Cerulenin analogues as inhibitors of efflux pumps in drug-resistance *Candida albicans*. **Archive der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal chemistry**, v.342, n.3, p.150-164, 2009.

DONG, B.; NIU, L.; MENG, D.; SONG, A.; WANG, L.; JIAN, Y.; FAN, X.; DONG, M.; YANG, Q.; FU, Y. Genome-wide of MATE transporters and response to metal stress in *Cajanus cajan*. **Journal of Plant Interactions**, v.14, n.1, p. 265-275, 2019.

DRIDI, L.; TANKOVIC, J.; PETIT, J. C. CdeA of *Clostridium difficile*, a new multidrug efflux transporter of the MATE family. **Microbial Drug Resist**, v.10, n.3, p.191-196, 2004.

DUBIKOVSKAYA, E. A.; THORNE, S. E.; PILLOW, T. H.; CONTAG, C. H.; WENDER, P. A. Overcoming multidrug resistance of small-molecule therapeutics through conjugation with releasable octaarginine transporters. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.105, n.34, p.12128-12133, 2008.

DURMORT, C.; BROWN, J. S. *Streptococcus pneumoniae* lipoproteins and ABC transporters. **Streptococcus pneumonia: Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions**, p.181-206, 2015.

DWIVEDI, G. R.; UPADHYAY, H. C.; YADAV, D. K.; SINGH, V.; SRIVASTAVA, S. K.; KHAN, F.; DARHWAL, N.; DAROKAR, M. P. 4-Hydroxy- $\alpha$ -tetralone and its derivative as drug resistance reversal agents in multi-drug resistant *Escherichia coli*. **Chemical Biology & Drug Design**, v.83, n.4, p.482-492, 2014.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. **Food Technology and Biotechnology**, v. 46, n. 11, p. 11-21, 2008.

EAVES, D. J.; RICCI, V.; PIDDOCK, L. J. V. Expression of *acrB*, *acrF*, *acrD*, *marA*, and *soxS* in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: role in multiple antibiotic resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, n.4, p.1145-1150, 2004.

ESPOSITO, M.; NIM, S.; NOTHIAS, L.; FALLARD, J.; RAWAL, M. K.; COSTA, J.; ROUSSI, F.; PRASAD, R.; SI PIETRO, A.; PAOLINI, J.; LITAUDON, M. Evaluation of jatrophanes esters from *Euphorbia* spp. as modulators of *Candida albicans* multidrug transporters. **Journal of Natural Products**, v.80, n.2, p.479-487, 2017.

EVANS, K.; ADEWOYE, L.; POOLE, K. MexR repressor of the *mexAB-oprM* multidrug efflux operon of *Pseudomonas aeruginosa*: Identification of MexR

binding sites in the mexA-mexR intergenic region. **Journal of Bacteriology**, v.183, n.3, p.807–812, 2001.

FETAR, H.; GILMOUR, C.; KLINOSKI, R.; DAIGLE, D. M.; DEAN, C. R.; POOLE, K. MexEF-oprN multidrug efflux operon of *Pseudomonas aeruginosa*: regulation by the MexT activator in response to nitrosative stress and Chloramphenicol. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.55, n.2, p.508–514, 2011.

FEYEREISEN, M.; MAHONY, J.; KELLEHER, P.; ROBERTS, R. J.; O’SULLIVAN, T.; GEERTMAN, J.-M.; VAN SINDEREN, D. Comparative genome analysis of the *Lactobacillus brevis* species. **BMC Genomics**, v.20, n.416, p.416-430, 2019.

FIAMEGOS, Y. C.; KASTRITIS, P. L.; EXARCHOU, H. H.; HAN, H.; BONVIN, A. M. J. J.; VERVOORT, J.; LEWIS, K.; HAMBLIN, M. R.; TEGOS, G. P. Antimicrobial and efflux pump inhibitory activity of caffeoylquinic acids from *Artemisia absinthium* against Gram-positive pathogenic bacteria. **Plos One**, v.6, n.4, e.18127, 2011.

FLOYD, J. L.; SMITHE, K. P.; KUMAR, S. H.; FLOYD, J. T.; VARELA, M. F. LmrS is a multidrug efflux pumps of the major facilitator superfamily from *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and chemotherapy**, v.54, n.12, 5406-5412, 2010.

FLUMAN, N.; RYAN, C. M.; WHITELEGGE, J. P.; BIBI, E. Dissection of mechanistic principles of a secondary multidrug efflux protein, **Molecular Cell**, v.47, p.777-787, 2012.

FONSECA, E.; SILVA, S.; FORTUNA, R.; ALVES, C. T.; AZEVEDO, J.; HENRIQUES, M. Effects of fluconazole on *Candida glabrata* biofilms and its relationship with ABC transporter gene expression. **Biofouling**, v.30, n.4, p.447-457, 2014.

FORSYTHE, S. J. **Microbiologia da segurança dos alimentos**. 2<sup>o</sup>ed. Artmed. 620p. 2013.

FYFE, C.; GROSSMAN, T. H.; KERSTEIN, K.; SUTCLIFFE, J. Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v.6, a025395, 2016.

GANAS, P.; MIHASAN, M.; IGLOI, G. L.; BRANDSCH, R. A two-component small multidrug resistance pump functions as a metabolic valve during nicotine catabolism by *Arthrobacter nicotinovorans*. **Microbiology**, v.153, n.5, p.1546-1555, 2007.

GERKEN, H.; MISRA, R. Genetic evidence for functional interactions between TolC and AcrA proteins of a major antibiotic efflux pump of *Escherichia coli*. **Molecular Microbiology**, v.54, n.3, p.620-631, 2004.

GIBBONS, S.; UDO, E. E. The effect of reserpine, a modulator of multidrug efflux pumps, on the *in vitro* activity of tetracycline against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) possessing the tet(K) determinant. **Phytotherapy Ressearch**, v.14, n.2, p.139-140, 2000.

HAHN, A.; STEVANOVIC, M.; MIRUS, O.; LYTVYNENKO, I.; POS, K. M.; SCHLEIFF, E. The outer membrane TolC-like channel HgdD is part of tripartite resistance-nodulation-cell-division (RND) efflux systems conferring multiple-drug

resistance in the Cyanobacterium *anabaena* sp. PCC7120. **The Journal of Biological Chemistry**, v.288, n.43, p.31192-31205, 2013.

HANDZLIK, J.; MATYS, A.; KIEÉ-KONONOWIEZ, K. Recent advances in multi-drug resistance (MDR) efflux pumps inhibitors of Gram-positive bacteria *S. aureus*. **Antibiotics**, v.2, n.1, p.28-45, 2013.

HANSEN, L. H.; SORENSEN, S.; JORGENSEN, H. S.; JENSEN, L. B. The prevalence of the OqxAB multidrug efflux pump amongst olaquinox resistant *Escherichia coli* in pigs. **Microbial Drug Resistance**, v.11, n.4, p.378-382, 2005.

HASSAN, K. A.; NAIDU, V.; EDGERTON, J. R.; METTRICK, K. A.; LIU, Q.; FAHMY, L.; LI, L.; JACKSON, S. M.; AHMAD, I.; SHARPLES, D.; HENDERSON, P. J. F.; PAULSEN, I. T. Short-chain diamines are the physiological substrates of PACE family efflux pumps. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.116, n.36, p.18015-18020, 2019.

HASSAN, K. A.; LIU, Q.; ELBOURNE, L. D. H.; AHMAD, I.; SHARPLES, D.; NAIDU, V.; CHAN, C. L.; LI, L.; HARBORNE, S. P. D.; POKHERL, A.; POSTIS, V. L. G.; GOLDMAN, A.; HENDERSON, P. J. F.; PAULSEN, I. T. Pacing across the membrane: the novel PACE family of efflux pump is widespread in Gram-negative pathogens. **Research in Microbiology**, v.169, n.?, p.450-454, 2018.

HASSAN, H. A. SugE belongs to the small multidrug resistance (SMR) protein family involved in tributyltin (TBT) biodegradation and bioremediation by alkaliphilic *Stenotrophomonas chelatiphaga* HS2. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.108, p.1219-1226, 2017.

HASSAN, K. A.; LIU, Q.; HENDERSON, P. J. F.; PAULSEN, I. T. Homologs of the *Acinetobacter baumannii* aceL transporter represent a new family of bacterial multidrug efflux systems. **Mbio**, v.6, n.1, e01982, 2015.

HASSAN, K. A.; JACKSON, S. M.; PENESYAN, A.; PATCHING, S. G.; TETU, S. G.; EIJEKAMP, B. A.; BROWN, M. H.; HENDERSON, P. J. F.; PAULSEN, I. T. Transcriptomic and biochemical analyses identify a family of chlorhexidine efflux proteins. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.110, n.50, p.20254-20259, 2013.

HE, X.; SZEWCZYK, P.; KARYAKIN, A.; EVIN, M.; HONG, W. X.; ZHANG, Q.; CHANG, G. Structure of a cation-bound multidrug and toxic-compound extrusion transporter. **Nature**, v.467, n.7318; p.991-994, 2010.

HE, G. X.; KURODA, T.; MINA, T.; MORITA, Y.; MIZUSHIMA, T.; TSUCHIYA, T. Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup> - coupled multidrug efflux pump, PmpM, a member of the MATE family of transporters, from *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Bacteriology**, v.186, n.1, p.262-265, 2004.

HIGASHI, K.; ISHIGURE, H.; DEMIZU, R.; UEMURA, T.; NISHINO, K.; YAMAGUCHI, A.; KASHIWAGI, K.; IGARASHI, K. Identification of a spermidine excretion protein complex (MdtJI) in *Escherichia coli*. **Journal of Bacteriology**, v.190, n.3, p.872-878, 2008.

HOLDSWORTH, S. R.; LAW, C. F. Multidrug resistance protein MdtM adds to the repertoire of antiporters involved in alkaline pH homeostasis in *Escherichia coli*. **Holdsworth and Law BMC Microbiology**, v.13, n.1987, p.113-131, 2013.

- HOLMES, A. R.; KENIYA, M.; IVNITSKI-STEELE, I.; MONK, B. C.; LAMPING, E.; SKLAR, L. A.; CANNON, R. D. The monoamine oxidase inhibitor clorgyline is a Broad-spectrum inhibitor of fungal ABC and MFS transporter efflux pumps activities which reverses the azole resistance of *Candida albicans* and *Candida glabrata* clinical isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.56, n.3, p.1508-1515, 2012.
- HORMER, J. E.; BROCKWELL, D. J.; RADFORD, S. E. Role of the lipid bilayer in outer membrane protein folding in Gram-negative bacteria. **Journal of Biological Chemistry**, v.295, p.10340-10367, 2020.
- HOU, Z.; JIA, B.; LI, F.; LIU, P.; YE, Z.; ZHU, L.; WANG, Q.; HENG, W. Characterization and expression of the ABC family (G group) in „Dangshansuli“ pear (*Pyrus bretschneideri* Rehd.) and its resset mutant. **Genetics and Molecular Biology**, v.42, n.1, p.137-144, 2018.
- HUBER, P. C.; MARUIAMA, C. H.; ALMEIDA, W. P. Glicoproteína-P, resistência a múltiplas drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores. **Química Nova**, v.33, n.10, p.2148-2154, 2010.
- HUDA, M. N.; CHEN, J.; MORITA, Y.; KURODA, T.; MIZUSHIMA, T.; TSUCHIYA, T. Gene cloning and characterization of VcrM, a Na<sup>+</sup>-coupled multidrug efflux pump from *Vibrio cholera* Non-01. **Microbiology and Immunology**, v.47, n.6, p.419-427, 2003.
- HURLIMANN, L. M.; CORRADI, V.; HOLH, M.; BLOEMBERG, G. V.; TIELEMAN, D. P.; SEEGER, M. A. The heterodimeric ABC transporter EfrCD mediates multidrug efflux in *Enterococcus faecalis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.60, n.9, p.5400-5411, 2016.
- JACK, D. L.; STORMS, M. L.; TCHIEU, J. H.; PAULSEN, I. T.; SAIER, M. H. A broad-specificity multidrug efflux pumps requiring a pair of homologous SMR-type proteins. **Journal of Bacteriology**, v.182, n.8, p.2311-2313, 2000.
- JUDA, M.; CHUDZIK-RZAD, B.; MALM, A. The prevalence of genotypes that determine resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins B compared with spiramycin susceptibility among erythromycin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. **Men Inst Oswaldo Cruz**, v.111, n.3, p.155-160, 2016.
- KAATZ, G. W.; DEMARCO, C. E.; SEO, S. M. MepR, a repressor of the *Staphylococcus aureus* MATE family multidrug efflux pump MepA, is a substrate-responsive regulatory protein, **Antimicrob. Agents Chemother**, v.50, n?, p.1276-1281, 2006.
- KAATZ, G. W.; MOUDGAL, V. V.; SEO, S. M.; HANSEN, J. B.; KRISTIANSEM, J. E. Phenylpiperidine selective serotonin reuptake inhibitors interfere with multidrug efflux pump activity in *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.22, n.3, p.254-61, 2003.
- KABRA, R.; CHAUHAN, N.; KUMAR, A.; INGALE, P.; SINGH, S. Efflux pumps and antimicrobial resistance: paradoxical components in systems genomics. **Progress in Biophysical and Molecular Biology**, v.141, p.15-24, 2019.
- KAMPF, G. Acquired resistance to chlorhexidine-is it time to establish an“antiseptic stewardship“ initiative? **Journal of Hospital Infection**, v.93, n.3, p.213-227, 2016.

- KAWASAKI, T.; ITO, H.; OMOTE, H. Components of foods inhibit a drug exporter, human multidrug and toxin extrusion transporter 1. **Biol. Phram. Bull.**, v.37, n.2, p.292-297, 2014.
- KAZIMIERCZAK, K. A.; RINCON, M. T.; PATTERSON, A. J.; MARTIN, J. C.; YOUNG, P.; FLINT, H. J.; SCOTT, K. P. A new tetracycline efflux gene, *tet* (40), is located in tandem with *tet* (O/32/O) in human gut firmicute bacterium and in metagenomic Library clones. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.52, n.11, p.4001-4010, 2008.
- KELLY, B. G.; VESPERMANN, A.; BOLTON, D. J. Gene transfer events and their occurrence in selected environments. **Food and Chemical Toxicology, Oxford**, v. 47, p. 978–983, 2009a.
- KERN, W. V.; STEINKE, P.; SCHUMACHER, A.; SCHUSTER, S.; VON BAUM, H.; BOHNERT, J. A. Efflux of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pumps inhibitors, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of *Escherichia coli*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.57, n.2, p.339-343, 2006.
- KERMANI, AA.; MACDONALD, C. B.; BURATA, O. E.; KOFF, B. .; KOIDE, A.; DENBAUM, E.; KOIDE, S.; STOCKBRIDGER, R. B. The structural basis of promiscuity in small multidrug resistance transporters. **Nature Commun**, v.11, p. 6063, 2020.
- KHALIQ, Y.; GALLICANO, K.; VENANCE, S.; KRAVCIK, S.; CAMERON, D. W. Effect of ketaconazole on ritonavir and saquinavir concentrations in plasm and cerebrospinal fluid from patients infected with human immunodeficiency virus. **Clin Pharmacol Ther**, v.68, n.6, p.637-646, 2000.
- KOTHARY, V.; SCHERL, E. J.; BOSWORTH, B.; JIANG, Z.; DUPONT, H. L.; HAREL, J.; SIMPSON, K. W.; DOGAN, B. Rifaximin resistance in *Escherichia coli* associated with inflammatory bowel disease correlates with prior rifaximin use, mutations in *rpoB*, and activity of Phe-Arg- $\beta$ -naphthylamide inhibitable efflux pumps. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.57, n.2, p.811-817, 2013.
- KUMAR, S.; HE, G.; KAKARLA, P.; SHRESTHA, U.; KC, R.; RANAWEERA, I.; WILLMON, T. M.; BARR, S. R.; HERNANDEZ, A. J.; VARELA, M. F. Bacterial multidrug efflux pumps of the major facilitator superfamily as targets for modulation. **Infectious Disorders**, v. 16, p.28-43, 2016.
- KUMAR, A.; MAYO, M.; TRUNCK, L. A.; CHENG, A. C.; CURRIE, B. J.; SCHWEIZER, H. P. Expression of resistance-nodulation-cell-division efflux pumps in commonly used *Burkholderia pseudomallei* strains and clinical isolates from northern Australia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n.suppl 1, p.S145–S151, 2008.
- KUMAR, A.; SCHWEIZER, H. P. Bacterial resistance to antibiotics: Active efflux and reduced uptake. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.57, n..10, p.1486–1513, 2005.
- KUSAKIZAKO, T.; MIYAUCHI, H.; ISHITANI, R.; NUREKI, O. Structural biology of the multidrug an toxic compound extrusion superfamily transporters. **Biochimica et Biophysica ACTA (BBA) Biomembranes**, v.1862, n.12, 183154, 2019.

- KWAK, Y. G.; TRUONG-BOLDUC, Q. C.; KIM, H. B.; SONG, K.; KIM, E. S.; HOOPER, D. C. Association of NorB overexpression and fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from Korea. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.68, n.12, p.2766-2772, 2013.
- LAMBERT, P. A. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. **Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement**, v.92, p.46S-54S, 2002.
- LAMARCHE, M. G.; DÉZIEL, E. MexEF-OprN efflux pump exports the *Pseudomonas aeruginosa* quinolone signal (PQS) precursor HHQ (4-hydroxy-2-heptylquinoline). **Plos One**, v.6, n.2, e24310, 2011.
- LAMPING, E.; MONK, B. C.; NIIMI, K.; HOLMES, A. R.; TSAO, S.; TANABE, K.; NIIMI, M.; UEHARA, Y.; CANNON, R. D. Characterization of three classes of membrane proteins involved in fungal azole resistance by unctonal hyperexpression in *Saccharomyces cerevisiae*. **Eukaryot Cell**, v.6, n.7, p.1150–1165, 2007.
- LAMUT, A.; MASIC, L. P.; KIKELJ, D.; TOMASIC, T. Efflux pump inhibitors of clinically relevant multidrug resistant bacteria. **Medicinal Research Reviews**, V.30, p.2460-2504, 2019.
- LAW, C. J.; MALONEY, P. C.; WANG, D.-N. Ins and outs of major facilitator superfamily antiporters. **Annual Review of Microbiology**, 62, p.289-305, 2008.
- LEBEL, S.; BOUTTIER, S.; LAMBERT, T. The *cme* gene of *Clostridium difficile* confers multidrug resistance in *Enterococcus faecalis*. **FEMS Microbiology Letters**, v.238, n.1, p.93–100, 2004.
- LEE, Y.; JUNG, E.; CHA, J. Synergistic effect between baicalein and antibiotics against clinic methicillin and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Chemotherapy Open Access**, v.4, n.1, p.1-11, 2015.
- LEE, E. -H.; HILL, S. A.; NAPIER, R.; SHAFER, W. M. Integration host factor is required for FarR repression of the *farAb*-encoded efflux pumps of *Neisseria gonorrhoeae*. **Molecular Microbiology**, v.60, n.6, p.1381-1400, 2006.
- LEE, E. -W.; HUDA, M. N.; KURODA, T.; MIZUSHIMA, T.; TSUCHIYA, T. EfrAB, na ABC multidrug efflux pump in *Enterococcus faecalis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.47, n.12, p.3733-3738, 2003.
- LEE, M. D.; GALAZZO, G. L.; STANLEY, A. H.; LEE, J. C.; WARREN, M. S.; FUERNKRANZ, H.; CHAMBERLAND, S.; LOMOVSKAYA, O.; MILLER, G. H. Microbial fermentation-derived inhibitors of efflux-pump-mediated drug resistance. **IL Farmaco**, v.56, n.1-2, p.81-85, 2001.
- LEMOINE, R. C.; GLINKA, T. W.; WATKINS, W. J.; CHO, A.; YANG, J.; IQBAL, N.; SINGH, R.; MADSEN, D.; LOLANS, K.; LOMOVSKAYA, O.; OZA, U.; DUDLEY, M. N. Quinazolinone-based fungal efflux pump inhibitors. Parte 1: Discovery of an (*N*-methylpiperazine)- containing derivative with activity in clinically relevant *Candida* spp. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.14, n.20, p.5127-5131, 2004.
- LIMAVERDE, P. W.; CAMPINA, F. F.; DA CUNHA, F. A. B.; CRISPIM, F. D.; FIGUEIREDO, F. G.; LIMA, L. F.; OLIVEIRA-TINTINO, C. D. M.; MATOS, Y. M. L. S.; MORAIS-BRAGA, F. B.; MENEZES, I. R. A.; BALBINO, V. Q.; COUTINHO, H. D. M.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; ALMEIDA, J. R. G. S.;

- TINTINO, S. R. Inhibition of the TetK efflux-pump by the essential oil of *Chenopodium ambrosioides* L. and  $\alpha$ -terpineno against *Staphylococcus aureus* IS-58. **Food and Chemical Toxicology**, v.109, p.957-961, 2017.
- LI, N.; MENG, H.; XING, H.; LIANG, L.; ZHAO, X.; LUO, K. Genome-wide analysis of MATE transporters and molecular characterization of aluminum resistance in *Populus*. **Journal of Experimental Botany**, v.68, n.20, p.5669-5683, 2017.
- LI, X.; P. PLÉSIAT, P.; NIKAIDO, H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v.28, p.337-418, 2015.
- LI, X. Z.; POOLE, K.; NIKAIDO, H. Contributions of MexAB-OprM and an EmrE homolog to intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides and dyes, *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.47, n.1, p.27–33, 2003.
- LI, Y.; HE, H.; HE, L. Genome-wide analysis of the MATE gene family in potato. **Molecular Biology Reports**, v.46, n.1, p.403-414, 2019
- LIN, J.; CAGLIERO, C.; GUO, B.; BARTON, Y.; MAUREL, M.; PAYOT, S.; ZHANG, Q. „Bile Salts Modulate Expression of the CmeABC Multidrug Efflux Pump in *Campylobacter jejuni*“. **Journal of Bacteriology**, v.187, n.21, p.7417–7424, 2005.
- LIU, Q.; HASSAN, K. A.; ASHWOOD, H. E.; GAMAGE, H.K. A. H.; LI, L.; MABBUT, B. C.; PAULSEN, I. T. Regulation of the aceI multidrug efflux pump gene in *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.73, n.6, p.1492-1500, 2018.
- LIU, J.; LI, Y.; WANG, W.; GAI, J.; LI, Y. Genome-wide analysis of MATE transporters and expression patterns of a subgroup pf *MATE* genes in response to aluminum toxicity in soybean. **BMC Genomics**, v.17, n.223, p. 1-15, 2016.
- LLORIS-GARCERÁ, P.; BIANCHI, F.; SLUSKY, J. S. G.; SEPPÄLÄ, S.; DALEY, D. O.; VON HEIJNE, G. Antiparallel dimmers of the small multidrug resistance protein EmrE are more stable than parallel dimmers. **The Journal of Biochemical Chemistry**, v.287, n.31, p.26052-26059, 2012.
- LOMOVSKAYA, O.; BOSTIAN, K. A. Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic-a vision for applied use. **Biochemical Pharmacology**, v.71, n.7, p.910-918, 2006.
- LOMOVSKAYA, O.; WARREN, M. S.; LEE, A.; GALAZZO, J.; FRONKO, R.; LEE, M.; BLAIS, J.; CHO, D.; CHAMBERLAND, S.; RENAULT, T.; LEGER, R.; HECKER, S.; WATKINS, W.; HOSHINO, K.; ISHIDA, H.; LEE, V. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.45, n.1, p.105-116, 2001.
- LU, M.; RADCHENKO, M.; SYMERSKY, J.; NIE, R.; GUO, Y. Structure insights into H<sup>+</sup> coupled multidrug extrusion by a MATE transporter. **Nature Structural & Molecular Biology**, v.20, n.11, 1310, 2013.
- LUBELSKI, J.; KONINGS, W. N.; DRIESSEN, A. J. M. Distribution and physiology of ABC-Type transporters contributing to multidrug resistance in

bacteria. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.71, n.3, p.463-476, 2007.

LYTVYNNENKO, I.; BRILL, S.; OSWALD, C.; POS, K. M. Molecular basis of polyspecificity of the small multidrug resistance efflux pump AbeS from *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Molecular Biology**. 428, p. 644–657, 2016.

MABHIZA, D.; CHITEMERERE, T.; MUKANGANYAMA, S. Antibacterial properties of alkaloid extracts from *Callistemon citrinus* and *Vernonia adoensis* against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. **International Journal of Medicinal Chemistry**, v.2016, p.1-7, 2016.

MACEDO, G. L.; FALCÃO, L. F. R. **Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva**. 1ªed. São Paulo: Editora Roca, 560p., 2011.

MAHAMOUD, A.; CHEVALIER, J.; ALIBERT-FRANCO, S.; KERN, W. V.; PAGÈS, J.-M. Antibiotic efflux pumps in Gram-negative bacteria: the inhibitor response strategy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.59, n.6, p.1223-1229, 2007.

MARCHAND, L.; DAMIER-PIOLLE, P.; COURVALIN, T.; LAMBERT, T. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, n.9, p.3298-3304, 2004.

MARCHI, E.; FURI, L.; ARIOLI, S.; MORRISSEY, I.; DI LORENZO, V.; MORA, D.; GIOVANNETTI, L.; OGGIONI, M. R.; VITI, C. Novel insight into antimicrobial resistance and sensitivity phenotypes associated to qac and norA genotypes in *Staphylococcus aureus*. **Microbiological Research**, v.170, n.?, p.184–194, 2015.

MARRER, E.; SCHAD, K.; SATOH, A. T.; PAGE, M. G. P.; JOHNSON, M. M.; PIDDOCK, L. J. V. Involvement of the putative ATP-dependent efflux proteins PatA and PatB in fluoroquinolone resistance of a multidrug resistant mutant of *Staphylococcus pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.50, n.2, p.685-693, 2006.

MASAOKA, Y.; UENO, Y.; MORITA, Y.; KURODA, T.; MIZUSHIMA, T.; TSUCHIYA, T. A two-component multidrug efflux pump, EbrAB, in *Bacillus subtilis*. **Journal of Bacteriology**, 182, n.8, p.2307-2310, 2000.

MASUDA, H.; TERADA, T.; YONEZAWA, A.; TANIHARA, Y.; KISHIMOTO, K.; KATSURA, T. OGAWA, O.; INUI, K. Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H<sup>+</sup>/ organic cation antiporter kidney-specific multidrug and toxin extrusion. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.17, p. 2127-2135, 2006.

MATTER, D.; ROSSANO, A.; SIEBER, S.; PERRENTEN, V. Small multidrug resistance plasmids in *Actinobacillus porcitonisillarum*. **Plasmid**, v.59, n.2, p.144-152, 2008.

MATSUO, T.; CHEN, J.; MINATO, Y.; OGAWA, W.; MIZUSHIMA, T.; KURODA, T.; TSUCHIYA, T. SmdAB, a heterodimeric ABC-Type multidrug efflux pump, in *Serratia marcescens*. **Journal of Bacteriology**, v.190, n.2, p.648-654, 2008.

- MEALEY, K. L. Therapeutic implications of de MDR-1 gene. **Journal of Veterinary Pharmacology and therapeutics**, v.27, n.2, p.257-264, 2004.
- MINATO, Y.; SHAHCHERAGHI, F.; OGAWA, W.; KURODA, T.; TSUCHIYA, T. Functional gene cloning and characterization of the SsmE multidrug efflux pump from *Serratia marcescens*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.31, n.3, p.516-519, 2008.
- MONACO, M.; ARAUJO, F.P.; CRUCIANI, M.; COCCIA, E.M.; PANTOSTI, A. Worldwide Epidemiology and Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus*. **Current Topics Microbiology and Immunology**, v.409, p. 21-56, 2017.
- MOREL, C.; STERMITZ, F. R.; TEGOS, G.; LEWIS, K. Isoflavones as potentiators of antibacterial activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n.19, p. 5677-5679, 2003.
- MOREIRA, M. A. S.; DE SOUZA, E. C.; DE MORAES, C. A. Multidrug efflux systems in Gram-negative bacteria. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.35, n.1, p.19-28, 2004.
- MORIYAMA, Y.; HIASA, M.; MATSUMOTO, T.; OMOTE, H. Multidrug and toxic compound extrusion (MATE)-type proteins as anchor transporters for the excretion of metabolic waste products and xenobiotics. **Xenobiotica**, v.38, n.7-8, p.1107-1118, 2008.
- MORITA, M.; SHITA, N.; SAWADA, K.; VAN MONTAGU, M. C. E.; INZÉ, D.; RISCHER, H.; GOOSSENS, A.; OKSMAN-CALDENTEY, K.-M.; MORIYAMA, Y.; YAZAKI, K. Vacuolar transport of nicotine is mediated by a multidrug and toxic compound extrusion (MATE) transporter in *Nicotiana tabacum*. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.106, n.7.,p.2447-2452, 2009.
- MORITA, Y.; CAO, L.; COULD, V. C.; AVISON, M. B.; POOLE, K. nalD encodes a second repressor of the mexAB-OprM multidrug efflux operon of *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Bacteriology**, v.188, n.24, p.8649-8654, 2006.
- MOUSSATOVA, A.; KANDT, C.; O'MARA, M. L.; TIELEMAN, D. P. ATP-binding cassette transporters in *Escherichia coli*. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v.1778, n.9, p.1757-1771, 2008.
- MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**, v.4, n.2, p.481-511, 2016.
- MUSUMECI, R.; SPECIALE, A.; COSTANZO, R.; ANNINO, A.; RAGUSA, S.; RAPISARDA, A.; PAPPALARDO, M. F.; LAUK, L. Berberis aetnensis C. Presl. extracts: Antimicrobial properties and interaction with ciprofloxacin. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.22, n.1, p. 48-53, 2003.
- NAGAYOSHI, Y.; MIYAZAKI, T.; SHIMAMURA, S.; NAKAYAMA, H.; MINEMATSU, A.; YAMAUCHI, S.; YANAGIHARA, K.; KOHNO, S.; MUKAE, H.; IZUMIKAWA, K. Unexpected effects of azole transporter inhibitors on antifungal susceptibility in *Candida glabrata* and other pathogenic *Candida* species. **Plos One**, v.12, n.7, p.1-14, 2017.
- NAIR, A. V.; SINGH, H.; RATURI, S.; NEUBERGER, A.; TONG, Z.; DING, N.; AGBOH, K.; VAN VEEN, H. W. Relocation of active site carboxylates in major facilitator superfamily multidrug transporter LmrP reveals plasticity in proton

- interactions. **Scientific Report**, v.6, n.1, 38052, 2016. <https://doi.org/10.1038/srep38052>. Acesso em 9 de nov. 2020.
- NARUI, K.; NOGUCHI, N.; WAKASUGI, K.; SASATSU, M. Cloning and characterization of a novel chromosomal drug efflux gene in *Staphylococcus aureus*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.25, n.12, p.1533-1536, 2002.
- NEVES, P. R.; MAMIZUKA, E. M.; LEVY, C. E.; LINCOPAN, N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia Medicina Laboratorial**, v.47, n.4, p.409-420, 2011.
- NIE, L.; GRELL, E.; MALVIYA, V. N.; XIE, H.; WANG, J.; MICHEL, H. Identification of the high-affinity substrate-binding site of the multidrug and toxic compound extrusion (MATE) family transporter from *Pseudomonas strutzeri*. **Journal of Biological Chemistry**, v.291, n. 30, p. 15503-15514, 2016.
- NIES, D. H. Efflux-mediated heavy metal resistance in prokariotes. **FEMS Microbiology Reviews**, v.27, n.2-3, p.313-339, 2003.
- NIIMI, K.; HARDING, D. R.; HOLMES, A. R.; LAMPING, E.; NIIMI, M.; DA TYNDALL, J.; CANNON, R. D.; MONK, B. C. Specific interactions between the *Candida albicans* ABC transporter Cdr1p ectodomain and D-octapeptide derivative inhibitor. **Molecular Microbiology**, v.85, n.4, p.747-767, 2012.
- NIIMI, M.; WADA, S.; TANABE, K.; KANEKO, A.; TAKANO, Y.; UMEYAMA, T.; HANOAKA, N.; UEHARA, Y.; LAMPING, E.; NIIMI, K.; TSAO, S.; HOLMES, A. R.; MONK, B. C.; CANNON, R. D. Functional analysis of fungal drug efflux transporters by heterologous expression in *Saccharomyces cerevisiae*. **Jpn J Infect Dis**, v.58, n.1, p.1-7, 2005.
- NIKAIDO, H.; TAKATSUKA, Y. Mechanisms of RND multidrug efflux pumps. **Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics**, v. 1794, n. 5, p. 769–781, 2009.
- NIN, S.; MÓNICO, A.; RAWAL, M. K.; DUARTE, N.; PRASAD, R.; DI PIETRO, A.; FERREIRA, M. Overcoming multidrug resistance in *Candida albicans*: macrocyclic diterpenes from Euphorbia species as potent inhibitors of drug efflux pumps. **Planta Medica**, v.82, n.13, p.1180-1185, 2016.
- NISHINO, N.; YAMAGUCHI, A. Virulence and drug resistance roles of multidrug efflux pumps in *Escherichia coli* and *Salmonella*. **Bioscience Microflora**, v.27, n.3, p.75-85, 2008.
- NISHINO, K.; LATIFI, T.; GROISMAN, E. A. Virulence and drug resistance roles of multidrug efflux systems of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **Molecular Microbiology**, v. 59, n.1, p.126-141, 2006.
- NISHIOKA, T.; OGAWA, W.; KURODA, T. KATSU, T. TSUCHIYA, T. Gene cloning and characterization of EfmA, a multidrug efflux pump, from *Enterococcus faecium*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.32, p.483–488, 2009.
- NOBILI, S.; LANDINI, I.; GIGHONI, B.; MINI, E. Pharmacological strategies to overcoming multidrug resistance. **Current Drug Targets**, v.7, n.7, p.861-79, 2006.
- OLIVEIRA, R.; AIRES, T. Resistência aos antibacterianos. **Gazeta Médica**, v.3, n.2, p.14-21, 2016.

- OLLIVER, A.; VALLÉ, M.; CHASLUS-DANCIA, E.; CLOECKAERT, A. Overexpression of the multidrug efflux operon *acrEF* by insertional activation with IS1 or IS10 elements in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT204 *acrB* mutants selected with fluoroquinolones. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.49, n.1, p. 289-301, 2005.
- OLLIVER, A.; VALLÉ, M.; CHASLUS-DANCLA, E.; CLECKAERT, A. Role of an *acrR* mutation in multidrug resistance of in vitro-selected fluoroquinolone-resistant mutants of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. **FEMS Microbiology Letters**, v.238, n.1, p.267-272, 2004.
- OMOTE, H.; HIASA, M.; MATSUMATO, T.; OTSUKA, M.; MORIYAMA, Y. The MATE proteins as fundamental transporters of metabolic and xenobiotic organic cations. **TRENDS in Pharmacological Sciences**, v. 27, n.11, p.587-593, 2006.
- OPPERMAN, T. J.; KWASNY, S. M.; KIM, H.; NGUYEN, S. T.; HOUSEWEART, C.; D'SOUZA, S.; WALKER, G. C.; PEET, N. P.; NIKAIDO, H.; BOWLIN, T. Characterization of a novel pyranopyridine inhibitors of the *AcrAB* efflux pumps of *Escherichia coli*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, n.2, p.722-733, 2014.
- OTSUKA, M.; YASUDA, M.; MORITA, Y.; OTSUKA, C.; TSUCHIYA, T.; OMOTE, H.; MORIYAMA. Identification of essential amino acid residues of the *NorM* Na<sup>+</sup>/multidrug antiporter in *Vibrio parabaemolyticus*. **Journal of Bacteriology**, v.187, n.5, p.1552-1558, 2005.
- OWENS JR, R. C.; DONSKEY, C. J.; GAYNES, R. P.; LOO, V. G.; MUTO, C. A. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. **Clinical Infectious Diseases**, v.46, n.1, p.S19-S31, 2008.
- PAGES, J. M.; MASI, M.; BARBE, J. Inhibitors of efflux pumps in Gram negative bacteria. **Trends in Molecular Medicine**, v.11, n.8, p.382-389, 2005.
- PAGDEPANICHKIT, S.; TRIBUDDHARAT, C.; CHUANCHEN, R. Distribution and expression of the Ade multidrug efflux systems in *Acinetobacter baumannii* isolates. **Canadian Journal of Microbiology**, v.62, n.2, p.794-801, 2016.
- PANKEY, G.; SABATH, L. Clinical relevance of bacteriostatic *versus* bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram positives bacterial infections. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, n.6, p.864-870, 2004.
- PASQUA, M.; GROSSI, M.; ZANNARO, A.; FANELLI, G.; MICHELI, G.; BARRAS, F.; COLUNNA, B.; PROSSEDA, G. The varied role efflux pumps of the MFS family in the interplay of bacteria with animal e plant cells. **Microorganism**, v.7, p.2-21, 2019.
- PELEG, A. Y., ADAMS, J.; PATERSON, D. L. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.51, n.6, p.2065-2069, 2007.
- PENG, W. T.; NESTER, E. W. Characterization of a putative RND-type efflux system in *Agrobacterium tumefaciens*. **Gene**, v.270, n.1-2, p.245-252, 2001.
- PERALTA, M. A.; CALISE, M.; FORNARI, M. C.; ORTEGA, M. G.; DIEZ, R. A.; CABRERA, J. L.; PÉREZ, C. A prenylated flavanone from *Delea elegans* Inhibits

rhodamine 6 G efflux and reverses fluconazole-resistance in *Candida albicans*. **Planta Medica**, v.78, n.10, p.981-987, 2012.

PESINGI, P. V.; SINGH, B. R.; PESINGI, P. K.; BHARDWAJ, M.; SINGH, S. V.; KUMAWAT, M.; SINHA, D. K.; GANDHAM, R. K. MexAB-OprM efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa* offers resistance to carvacrol: a herbal antimicrobial against. **Frontiers in Microbiology**, v.19, 2664, 2019.

PIDDOCK, L. J. V. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. **Clinical Microbiology reviews**, v.19, n.2, p.382-402, 2006.

PIDDOCK, L. J. V. Multidrug-resistance efflux pumps? Not just for resistance, **Nature Reviews Microbiology**, v.4, n.8, p.629–636, 2006.

POGET, S. F.; HARRIS, R.; CAHILL, S. M.; GIRVIN, M. E. 1H, 13C, 15N backbone NMR assignments of the *Staphylococcus aureus* small multidrug-resistance pump (Smr) in a functionally active conformation. **Biomol NMR**, v.4, n.2, p.139-142, 2010.

POOLE, K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms, **Annals of Medicine**, v.39, n.3, p.162–176, 2007.

POOLE, K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.56, n.1, p.20-51, 2005.

POOLE, K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-positive bacterial and the mycobacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, n.10, p.2595-2599, 2000.

POSTERARO, B.; SANGUINETTI, M.; SANGLARD, D.; LA SORDA, M.; BOCCIA, S.; ROMANO, L.; MORACE, G.; FADD, G. Identification and characterization of a *Cryptococcus neoformans* ATP binding cassette (ABC) transporter-encoding gene, CnAFR1, involved in the resistance to fluconazole. **Molecular Microbiology**, v.47, n.2, p.357-371, 2003.

POULSEN, B. E.; RATH, A. ; DEBER, C. M. The assembly motif of a bacterial small multidrug resistance protein. **The Journal of Biological Chemistry**, v.284, n.15, p.9870-9875, 2009.

PRASAD, R.; RAWAL, M. K. Efflux pump proteins in antifungal. **Frontiers in Pharmacology**, v.5, n.202, p. 1-13, 2014.

PRASCH, S.; DURAN, A. G.; CHINCHILLA, N.; MOLINILLO, J. M. G.; MACÍAS, F. A.; BUCAR, F. Resistance modulatory and efflux-inhibitory activities of capsaicinoids and capsinoids. **Bioorganic Chemistry**, v.82, n.?, p.378-384, 2019.

PRASAD, R.; SHARMA, M.; RAWAL, M. K. Functionally relevant residues of Cfr1p: a multidrug ABC transporter of human pathogenic *Candida albicans*. **Journal of Amino Acids**, v.2011, ID531412, p.1-12, 2011.

PUTMAN, M.; VAN VEEN, H. W.; KONINGS, W. N. Molecular properties of bacterial multidrug transporters. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.64, n.4, p.672–693, 2000.

PUVANENDRAN, D.; CECE, Q.; PICARD, M. Reconstitution of the activity of RND efflux pumps : a “bottom-up” approach”, **Research in Microbiology**, v.169, n.7-8, p.442-449, 2017.

- QAZI, S. J. S.; TURNER, R. J. Influence of quaternary cation compound on the size of the *Escherichia coli* small multidrug resistance protein, EmrE. **Biochemistry and Biophysics**, v.13, n.?, p.129-140, 2018.
- RADCHENKO, M.; SYMERSKY, J.; NIE, R.; LU, M. Structural basis for the blockade of MATE multidrug efflux pumps. **Nature Communications**, v.6, n.7995, p.1-11, 2015.
- RAMALHETE, C.; SPENGLER, G.; MARTINS, A.; MARTINS, M.; VIVEIROS, M.; MULHOVO, S.; FERREIRA, M. U.; AMARAL, L. Inhibition of efflux pumps in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* resistant strains by triterpenoids from *Momordica balsamina*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.37, n.1, p.70-74, 2011.
- RAMÓN-GARCÍA, S.; MARTÍN, C.; AÍNSA, J. A.; DE ROSSI, E. Characterization of tetracycline resistance mediated by the efflux pump Tap from *Mycobacterium fortuitum*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.57, n.2, p.252-259, 2006.
- RAMOS, J. L.; DUQUE, E.; GALLEGOS, M. T.; GODOY, P.; RAMOS-GONZÁLEZ, M. I.; ROAJS, A.; TERÁN, W.; SEGURA, A. Mechanisms of solvent tolerance in gram-negative bacteria. **Annual Reviews in Microbiology**, v.56, n.1, p.743-768, 2002.
- RATH, A.; MELNYK, R. A.; DEBER, C. M. Evidence for assembly of small multidrug resistance proteins by a “two-faced” transmembrane helix. **The Journal of Biological Chemistry**, v.281, n.22, p.15546-15546, 2006.
- RAUCH, C.; LEIGH, J. Theoretical evaluation of wall teichoic acids in the cavitation-mediated pores formation in Gram-positive bacteria subjected to an electric field. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects** 1850, p.595-601, 2015.
- RAWAL, M. K.; SHOKOOHINIA, Y.; CHIANESE, G.; ZOLFAGHARI, B.; APPENDINO, G.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; PRASAD, R.; DI PIETRO, A. Jatrophanes from *Euphorbia squamosas* as potent inhibitors of *Candida albicans* multidrug transporters. **Journal of Natural Products**, v. 77, n.12, p.2700-2706, 2014.
- REYNOLDS, E.; ROSS, J.; COVE, J. H. Resistance to telithromycin is conferred by *mrs(A)*, *mrs(C)* and *mrs(D)* in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.56, n., p. 1179-1182, 2005.
- REYNOLDS, E.; ROSS, J.; COVE, J. H. Msr (A) and related macrolide/streptogramin resistance determinants: incomplete transporters? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.22, n.3, p.228-236, 2003.
- REZENDE-JÚNIOR, L. M.; ANDRADE, L. M. S.; LEAL, A. L. A. B.; MESQUITA, A. B. S.; SANTOS, A. L. P. A.; NETO, J. S. L.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; NOGUEIRA, C. E. S.; KAATZ, G. W.; COUTINHO, H. D. M.; MARTINS, N.; ROCHA, C. Q.; BARRETO, H. M. Chalcones isolated from *Arrabidaea brachypoda* flowers as inhibitors of NorA and MepA multidrug efflux pump of *Staphylococcus aureus*. **Antibiotics**, v.9, n.6, p.351-363, 2020.
- RIBEIRA, A.; RUIZ, J.; ANTA, M. T. J.; VILA, J. Effecto of na efflux pumps inhibitor on the MIC of nalidixic ácid for *Acinetobacter baumannii* and

*Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.49, n.4, p.607-698, 2002.

ROBERTSON, G. T.; DOYLE, T. B.; LYNCH, A. S. Use of an efflux-deficient *Staphylococcus pneumoniae* strain panel to identify ABC-class multidrug transporters involved in intrinsic resistance to antimicrobial agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.49, n.11, p.4781-4783, 2005.

ROJAS, A.; SEGURA, A.; GUAZZARONI, M. E.; TERÁN, W.; HURTADO, A.; GALLEGOS, M. T.; RAMOS, J. L. In vivo and in vitro evidence that TtgV is the specific regulator of the TtgGHI multidrug and solvent efflux pump of *Pseudomonas putida*. **Journal of Bacteriology**, v.185, n.16, p.4755-4763, 2003.

ROTEM, D.; SCHULDINER, S. EmrE, a multidrug transporter from *Escherichia coli*. Transports monovalent and divalent substrates with the same stoichiometry. **Journal of Biological Chemistry**, v.279, n.47, p.48787-48793, 2004.

RUSSELL, A. D. Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon. **Journal of Hospital Infection**, v.57, n.4, p.97-104, 2004.

RUZIN, A.; KEENEY, D.; CRADFOORD, P. A. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* complex. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.59, n.5, p.1001-1004, 2007.

SÁENZ, Y.; RUIZ, J.; ZARAZAGA, M.; TEIXIDÓ, M.; TORRES, C.; VILA, J. Effect of the efflux pumps inhibitor Phe-Arg- $\beta$ -naphthylamide on the MIC values of the quinolones, tetracycline and chloramphenicol, in *Escherichia coli* isolates of different origin. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.53, n.3, p.544-545, 2004.

SAKAMOTO, K.; MARGOLLES, A.; VAN VEEN, H. W.; KONINGS, W. N. Hop resistance in the beer spoilage bacterium *Lactobacillus brevis* is mediated by the ATP binding cassette multidrug transporter HorA. **Journal of Bacteriology**, v.183, n.18, p.5371-5375, 2001.

SALEH, M.; BAY, D. C.; TURNER, R. J. Few conserved amino acids in the small multidrug resistance transporter EmrE influence drug polyselectivity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.62, n.8, e00461-18, 2018.

SANDER, P.; DE ROSSI, E.; BÖDDINGHAUS, B.; CANTONI, R.; BRANZONI, M.; BÖTTGER, E. C.; TAKIFF, H.; RODRIQUEZ, R.; LOPEZ, G.; RICCARDI, G. Contribution of the multidrug efflux pump LfrA to innate mycobacterial drug resistance. **FEMS Microbiology Letters**, v. 193, n.1, p.19-23, 2000.

SAIER, M. H Jr.; PAULSEN, I. T. Phylogeny of multidrug transporters. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v.12, n.3, p.205-213, 2001.

SCHINDLER, B. D.; FREMPONG-MANSO, E.; DEMARCO, C. E.; KOSMIDIS, C.; MATTA, V.; SEO, S. M.; KAATZ, G. W. Analyses of multidrug efflux pumps-like proteins encoded on the *Staphylococcus aureus* chromosome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.59, n.1, p.747-748, 2015.

SCHRICKX, J. A.; FINK-GREMMELS, J. Implications of ABC transporters on the disposition of typical veterinary products. **European Journal of Pharmacology**, v.585, n.2, p.510-519, 2008.

- SCHUMARCHER, A.; STEINKE, P.; BOHNERT, J. A.; AKOVA, M.; JONAS, D.; KERN, W. V. Efflux of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel efflux pump inhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of Enterobacteriaceae other than *Escherichia coli*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.57, n.2, p.344-348, 2006.
- SCHUSTER, S.; BOHNERT, J. A.; VAVRA, M.; ROSSEN, J. W.; KERN, W. Proof of an outer membrane target of the efflux inhibitor Phe-Arg- $\beta$ -naphthylamide from random mutagenesis. **Molecules**, v.24, n.3, p.470 (1-12), 2019.
- SEFKOVÁ, J.; PODEDNE, R.; HUBÁČEK, J. A. ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases. **Physiological Research**, v.53, n.?, p.235-243, 2004.
- SEIER, J. A functional-phylogenetic classification system for transmembrane solute transporters. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.64, n.2, p.345-411, 2000.
- SEWANU, S. O.; BONGEKILE, M. C.; FOLUSHO, O. O.; ADEJUMOBI, L. O.; ROWLAND, O. A. Antimicrobial and efflux pumps inhibitory activities of *Eucalyptus grandis* essential oil against respiratory tract infectious bacteria. **Journal of Medicinal Plant Research**, v9, n.10, p.343-348, 2015.
- SHARMA, A.; GUPTA, V. K.; PATHANIA, R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: from bench to bedside. **The Indian Journal of Medical Research**, v.149, n.2, p.129-145, 2019.
- SHARMA, M.; PRASAD, R. The quorum-sensing molecule farnesol is a modulator of drug efflux mediated by ABC multidrug transporters and synergizes with drugs in *Candida albicans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.55, n.10, p.4834-4843, 2011.
- SHARONI, M.; STEINER-MORDOCH, S.; SCHULDINER, S. Exploring the binding domain of EmrE, the smallest multidrug transporter. **The Journal of Biochemical Chemistry**, v.208, n.38, p.32849-32855, 2005.
- SHIADEH, S. M. J.; HASHEMI, A.; FALLAH, F.; LAK, P.; AZIMI, L.; RASHIDAN, M. First detection of *afrAB*, an ABC multidrug efflux pump in *Enterococcus faecalis* in Tehran, Iran. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica**, v. 66, n.1, p.57-68, 2019.
- SHITAN, N.; MINAMI, S.; MORITA, M.; HAYASHIDA, M.; ITO, S.; TAKANASHI, K.; OMOTE, H.; MORIYAMA, Y.; SUGIYAMA, A.; GOOSSENS, A.; MORIYASU, M.; YAZAKI, K. Involvement of leaf-specific multidrug and toxic compound extrusion (MATE) transporter Nt-JAT2 in vacuolar sequestration of nicotine in *Nicotiana tabacum*. **Plos One**, v.9, n.9, e108789, 2014.
- SHOJI, T. ATP-binding cassette and multidrug and toxic compound extrusion transporters in plants: a common theme among diverse detoxification mechanisms. **International Review of Cell Molecular Biology**, 309, p.303-346, 2014.
- SIGAL, N.; COHEN-KARNI, D.; SIEMION, S.; BIBI, E. MdfA from *Escherichia coli*, a model protein for studying secondary multidrug transport. **J. Mol. Microbiol. Biotechnol.**, v.11, n.6, p.308-317, 2006.
- SILHAVY, T. J.; KAHNE, D.; WALKER, S. „The bacterial cell envelope“. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v.2, n.5, pp. 1–16, 2010.

- SILVA, P. E. A.; VON GROLL, A.; MARTIN, A.; PALOMINO, J. C. Efflux as a mechanism for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 63, n. 1, p. 1–9, 2011.
- SMITH, E. C.; WILLIAMSON, E. M.; WAREHAM, N.; KAATZ, G. W.; GIBBONS, S. Antibacterials and modulators of bacterial resistance from the immature cones of *Chamaecyparis lawsoniana*. **Phytochemistry**, v.68, n.2, p. 210-217, 2007.
- SINGH, K. V.; MALATHUM, K.; MURRAY, B. E. Disruption of *Enterococcus faecium* species-specific gene, a homologue of acquired macrolide resistance genes of staphylococci, is associated with an increase in macrolide susceptibility. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.45, n.1, p.263-266, 2001.
- SIRIYONG, T.; SRIMANOTE, P.; CHUSRI, S.; YINGYONGNARONGKUL, B. E.; SUAISOM, C.; TIPMANEE, V.; VORAVUTHIKUNCHAI, S. P. Conessine as a novel inhibitor of multidrug efflux pump systems in *Pseudomonas aeruginosa*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.17, n.1, p.405-412, 2017.
- SRINIVASAN, V. B.; RAJAMOCHAN, G.; GEBREYES, W. A. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53, n.2, p.5312-5316, 2009.
- SHOJI, T. ATP-binding cassette and multidrug and toxic compound extrusion transporters in plants: a common theme among diverse detoxification mechanisms. **Rev. Cellular and Molecular Biology**, v.309, p. 303-346, 2014.
- SONIER, J.; MARTIN, L.; BHAKTA, S.; MUCAR, F. Flavonoids as novel efflux pump inhibitors and antimicrobials against both environmental and pathogenic intracellular *Mycobacterial* species. **Molecules**, v.25, n.3, p.734-746, 2020.
- SONG, J.; JI, C.; ZHANG, J. Z. H. Insights on Na<sup>+</sup> binding and conformational dynamics in multidrug and toxic compound extrusion transporter NorM. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v.82, n.2, p. 240-249, 2014.
- SONG, J.; ZHOU, J.; ZHANG, L.; LI, R. Mitochondria-mediate azole drug resistance and fungal pathogenicity: opportunities for therapeutic development, **Microorganisms**, v.8, p.1-15, 2020.
- SONI, D. K.; DUBEY, S. K.; BHATNAGAR, R. ATP-binding cassette (ABC) import systems of *Mycobacterium tuberculosis*: target for drug and vaccine development. **Emerging Microbes & Infections**, v.9, n.1, p. 207-220, 2020.
- SRINIVASAN, V. B.; RAJAMOCHAN, G.; GEBREYES, W. A. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53, n.2, p.5312-5316, 2009.
- SUN J., DENG, Z., YAN, A. Review Bacterial multidrug efflux pumps: Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 453, n.2, p.254–267, 2014.
- SUN, W.; WANG, D.; YU, C.; HUANG, X.; LI, X.; SUN, S. Strong synergism of dexamethasone in combination with fluconazole against resistant *Candida albicans* mediated by inhibiting drug efflux and reducing virulence. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.50, p.399-405, 2017.

- SUN, X.; ZAHIR, Z.; LYNCH, K. H.; DENNIS, J. J. An antirepressor, SrpR, is involved in transcriptional regulation of the SrpABC solvent tolerance efflux pump of *Pseudomonas putida* S12, **Journal of Bacteriology**, v.193, n.11, p.2717-2725, 2011.
- SU, X. Z.; CHEN, J.; MIZUSHIMA, T.; KURODA, T.; TSUCHIYA, T. AbeM, an H<sup>+</sup>-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. **Antimicrob Agents Chemother**, v.49, n.10, p.4362–4, 2005.
- STEINFELS, E.; ORELLE, C.; FANTINO, J. –R.; DALMAS, O.; RIGAUD, J. –L.; DENIZOT, F.; DI PIETRO, A.; JAULT, J. –M. Characterization of YvcC (BmrA) a multidrug ABC transporters constitutively expressed in *Bacillus subtilis*. **Biochemistry**, v.43, n.23, p.7491-7502, 2004.
- SYMMONS, M. F.; BOKMA, E.; KORONAKIS, E.; KORONAKIS, V. The assembled structure of a complete tripartite bacterial multidrug efflux pump. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.106, n.17, p.7173-7178, 2009.
- 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.
- TANABE, M.; SZAKONYI, G.; BROWN, K. A.; HENDERSON, P. J. F.; NIELD, J.; BYRNE, B. The multidrug resistance efflux complex. EmrAB from *Escherichia coli* forms a dimer in vitro. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.380, n.2, p.338-342, 2009.
- TANABE, K.; LAMPING, E.; ADACHI, K.; TAKANO, Y.; KAWABATA, K.; SHIZURI, Y.; NIIMI, M.; UEHARA, Y. Inhibition of fungal ABC transporters by unnrmicin A and unnarmicin C, novel cycle peptides from marine bacterium. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.364, n.4, p.990-995, 2007.
- TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**, 3<sup>o</sup>ed. Atheneu. 61p.,2014.
- TEH, L. K.; LEE, W. L.; AMIR, J.; SALLEH, M. Z.; ISMAIL, R. Single step PCR for detection of allelic variation of MDR1 gene (P-glycoprotein) among three ethnic groups in Malaysia. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 32, n.3, p.313-319, 2007.
- TERÁN, W.; FELIPE, A.; SEGURA, A.; ROJAS, A.; RAMOS, J. –L.; GALLEGOS, M. –T. Antibiotic –dependent induction of *Pseudomonas putida* DOT-T1E TtgABC efflux pump is mediated by the binding repressor TtgR. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.47, n.10, p.3067-3072, 2003.
- THEISS, S.; KRETSCHMAR, M.; NICHTERLEIN, T.; HOF, H.; AGABIAN, N.; HACKER, J.; KÖHLER, G. A. Functional analysis of a vacuolar ABC transporter in wild-type *Candida albicans* reveals its involvement in virulence. **Molecular Microbiology**, v.43, n.2, p.571-584, 2002.
- TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 6<sup>o</sup>ed. Atheneu, 888p., 2015.

- TRUONG-BOLDUC, Q.; DUNMAN, P.; EIDEM, T.; HOOPER, D. Transcriptional profiling analysis of the global regulator NorG, a GntR-like protein of *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. V.193, n.22, p.6207–6214, 2011.
- TRUONG-BOLDUC, Q. C.; HOOPER, D. C. Phosphorylation of MgrA and its effect on expression of the NorA and NorB efflux pumps of *Staphylococcus aureus*, **Journal of Bacteriology**, v.192, n.10, p.2525–2534, 2010.
- TRUONG-BOLDUC, Q. C.; HOOPER, D. C. The transcriptional regulators NorG and MgrA modulate resistance to both quinolones and  $\beta$ -lactams in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**, v.189, n.8, p.2996–3005, 2007.
- UDVARDY, A.; MISKOVICS, A.; SIPOS, A. Aperspective on the anti-infective activity of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) and its contribution to the development of multidrug pump inhibitors. **International Bulletin of Drug Research**, v.5, n.8, p.1-12, 2015.
- VAN BAMBEKE, F.; GLUPCZYNSKI, Y.; PLÉSIAT, P.; PECHERE, J. C.; TULKENS, P. M. Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells: occurrence, impact on resistance and strategies for the future of antimicrobial therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.51, n.5, p.1055-1065, 2003.
- UGHACHUKWU, P. O.; UNEKWE, P. C. Efflux pump-mediated resistance in chemotherapy. **Annals of Medical and Health Sciences Research**, v.2, n.2, p.191-198, 2012.
- VAN BAMBEKE, F.; BALZI, E.; TULKENS, P. M. Antibiotic efflux pumps. **Biochemical Pharmacology**, v.60, p.457-470, 2000.
- VAN, B. F.; PAGES, J. M.; LEE, V. J. Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. **Recent Patents on Anti-infect Drug Discovery**, v.1, n.2, p.157-175, 2006.
- VELAMAKANNI, S.; YAO, Y.; GUTMANN, D. A. P.; VAN VEEN, H. W. Multidrug transport by the ABC transporter Sav1866 from *Staphylococcus aureus*. **Biochemistry**, v.47, n.35, p.9300–9308, 2008.
- VIEIRA, F.; NASCIMENTO, T. Resistência a fármacos antifúngicos por *Candida* e abordagem terapêutica (*Candida* antifungal resistance and therapeutic approach). **Ver Port Farmacoter**, v.9, n.3, p.161-168, 2017.
- VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mecanismo de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análise Clínica**, v. 49, p. 235-239, 2017.
- VITALI, L.A.; DI LUCA, M. C.; PRENNA, M.; PETRELLI, D. Correlation between genetic features of the *mef(A)-msr(D)* locus and erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.84, p.57-62, 2016.
- VILLET, R. A.; TRUONG-BOLDUC, Q. C.; WANG, Y.; ESTABROOKS, Z.; MEDEIROS, H.; HOOPER, D. C. Regulation of expression of *abcA* and its response to environmental conditions. **Journal of Bacteriology**. V.196, n.8, p.1532–1539, 2014.
- WALKER, D.; FOWLER, T. **Annual Report of the Chief Medical Officer: Volume Two, 2011: Infections and the Rise of Antimicrobial Resistance** (Department of Health, 2011), 2<sup>o</sup>ed. 152p., 2011.

- WALSH, C. T.; WENCEWICZ, T. A. **Antibiotics - Challenges, Mecanisms and Opportunities**. 2<sup>o</sup>ed. Washington: American Society for Microbiology. 477p. 2016.
- WASSENAAR, T. M.; USSERY, D. W.; INGMER, H. The qacC gene has recently spread between rolling circle plasmids of Staphylococcus, indicative of a novel gene transfer mechanism. **Frontiers in Microbiology**, v.7, n.1528, p.1-12, 2016.
- WATKINS, W. J.; LEMOINE, R. C.; CHONG, L.; CHO, A.; RENAU, T. E.; KUO, B.; WONG, V.; LUDWIKOW, M.; GARIZI, N.; IQBAL, N.; BARNARD, J.; JANKOWSKA, R.; SINGH, R.; MADSEN, D.; LOLANS, K.; LOMOVSKAYA, O.; OZA, U.; DUDLEY, M. N. Quinazolinone fungal efflux pump inhibitors part 2: *In vitro* structure activity relationships of (N - methyl/ - piperazynil) - containing derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.14, n.20, p.5133-5140, 2004.
- WEBBER, M. A.; PIDDOCK, L. J. V. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.51, n.1, p.9-11, 2003.
- WEHMEIER, C.; SCHUSTER, S.; FÄHNRIK, E.; KERN, W. V.; BOHNERT, J. A. Site-directed mutagenesis reveals amino acid residues in the *Escherichia coli* RND efflux pump AcrB that confer macrolid resistance. **Antimicrob Agents Chemother**, v.53, n.1, p.329-330, 2009.
- WILLY, J. M.; SHERWOOD, L. M.; WOOLVERTON, C. J. **Prescott's microbiology**. 10<sup>o</sup>ed. McGraw-Hill Education, 1104 p., 2016.
- WOODFORD, N.; ELLINGTON, M. J. The emergence of antibiotic resistance by mutation. **Clinical Microbiology Infection**, v.13, n.1, p.5-18, 2007.
- XING, L.; BARNIE, P. A.; SU, Z.; XU, H. Development of Efflux Pumps and Inhibitors (EPIs) in *A. baumannii*. **Clinical Microbiology**, v.3, n.1, p.1-6, 2014.
- XU, J.; LIU, R.; SUN, F.; NA, L.; SHANG, S.; KONG, L.; YANG, M. Eucalytal D enhances the antifungal effect of fluconazole on fluconazole-resistant *Candida albicans* by competitively inhibiting efflux pump. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.9, (1-10)211p., 2019.
- XU, X. J.; SU, X. Z.; MORITA, Y.; KURODA, T.; MIZUSHIMA, T.; TSUCHIYA, T. Molecular cloning and characterization of the HmrM multidrug efflux pump from *Haemophilus influenzae* Rd. **Microbiology and Immunology**, v.47, n.12, p.937-943, 2003.
- YAMAMOTO, S.; HIRAGA, K.; ABIKO, A.; HAMANAKA, N.; ODA, K. A new function of the Pdr5p multidrug ABC transporter in *Saccharomyces cerevisiae*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.330, n.2, p. 622-628, 2005.
- YAN, N. Structural advances for the major facilitator superfamily (MFS) transporters. **Trends in Biochemical Sciences**, v.38, n.3, p.151-159, 2013.
- YARDENI, E.; ZOMOT, Y.; BIBI, E. The fascinating but mysterious mechanistic aspects of multidrug transport by MdfA from *Escherichia coli*. **Research in Microbiology**, v.169, n.?, p.455-460, 2018.
- YIN, Y.; HE, X.; SZEWCZYK, P.; NGUYEN, T.; CHANG, G. Structure of the multidrug transporter EmrD from *Escherichia coli*. **Science**, v.312, n.5774, p.741-744, 2006.

- YOON, E.; COURVALIN, P.; GRILLOT-COURVALIN, C. RND-type efflux pumps in multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: major role for AdeABC overexpression and AdeRS mutations. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.57, n.7, p.2989-2995, 2013.
- YONEZAWA, A.; INUI, K. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/ SLC47A1 family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/ toxicodynamics and pharmacogenomics, British. **Journal Pharmacology**, 164, p.1817-1825, 2011.
- YOSHIKAI, H.; KIZAKI, H.; SAITO, Y.; OMAE, Y.; SEKIMIZU, K.; KAITO, C. Multidrug resistance transporter AbcA secretes *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Infectious diseases**, v.213, n.2, p.295-304, 2016.
- YUHAN, Y.; ZIYUN, Y.; YONGBO, Z.; FUQIAND, L.; QINGHUA, Z. Over expression of AdeABC and AcrAB-TolC efflux systems confers tigecycline resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumonia*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.49, n.2, p.165-171, 2016.
- YUAN, L.; ZHAI, Y.; WU, H.; SUN, H.; HE, Z.; WANG, Y.; PAN, Y.; KUANG, N.; HU, G.; Identification and prevalence of RND family multidrug efflux pumps oqxAB genes in *Enterococci* isolates from swine manure in China. **Journal of Medical Microbiology**, v.67, n.6, p.733-739, 2018.
- ZAFFIRI, L.; GARDNER, J.; TOLEDO-PEREYRA, L. H. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. **Journal of Investigative Surgery**, v.25, n.2, p.67-77, 2012.
- ZHANH, H.; GAO, A.; LI, F.; ZHANG, G.; HO, H. I.; LIAO, W. Mechanism of action of tetrandine, a natural inhibitor of *Candida albicans* drug efflux pumps. **Yakugaku Zasshi**, v.129, n.5, p.623-630, 2009.
- ZECHINI, B.; VERSACE, I. Inhibitors of multidrug resistant efflux systems in bacteria. **Recent Patents on Anti-infect Drug Discovery**, v.4, n.1, p.47-50, 2009.
- ZHANH, H.; GAO, A.; LI, F.; ZHANG, G.; HO, H. I.; LIAO, W. Mechanism of action of tetrandine, a natural inhibitor of *Candida albicans* drug efflux pumps. **Yakugaku Zasshi**, v.129, n.5, p.623-630, 2009.
- ZHANG, Z.; MA, C.; PORNILLOS, O.; XIU, X.; CHANG, G.; SAIER, M. H. Functional characterization of the heterooligomerix EbrAB multidrug efflux transporter of *Bacillus subtilis*. **Biochemistry**, v.46, n.17, p.5218-5225, 2007.
- ZHAO, Y.; LIU, W.; SHEN, Y.; LI, D.; ZHU, K.; ZHANG, H. The efflux pumps inhibitor tetrandine exhibits synergism with fluconazole or voriconazole against *Candida parapsilosis*. **Molecular Biology Reports**, v.46, n.6, p.5867-5874, 2019.
- ZGURSKAYA, H. I.; NIKAIDO, H. Multidrug resistance mechanisms: drug efflux across two membranes. **Molecular microbiology**, v.37, n.2, p.219-225, 2000.