

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA: O PAPEL DAS BOMBAS DE EFLUXO E NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Olivia Caroline Maia de Moura¹;

<http://lattes.cnpq.br/3026050474109876>

Aretha Feitosa de Araújo²;

<https://orcid.org/0000-0001-9297-8281>

Carlos Vinicius Barros Oliveira³;

<http://lattes.cnpq.br/7249801133827917>

Francisco Nascimento Pereira Junior⁴;

<https://orcid.org/0000-0002-6356-989X>

Isaac Moura Araújo⁵;

<https://orcid.org/0000-0002-6544-0141>

Isadora Gomes de Souza⁶;

<http://lattes.cnpq.br/4576854034201225>

Jade Oliveira Brito Peixoto⁷;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

Júlio César Silva⁸;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Leandro Marques Correia⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-7832-7316>

Maria Aparecida Santiago da Silva¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>

Mateus Ricardo da Silva¹¹;

<https://orcid.org/0009-0000-1166-2796>

Mylene Teles de Lima¹²;

<http://lattes.cnpq.br/6496835772307638>

Priscilla Ramos Freitas¹³;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Sara Gonçalves Vieira¹⁵;

<https://orcid.org/0009-0002-8505-7382>

Vinicius Bezerra de Freitas Pereira¹⁶.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

INTRODUÇÃO

Embora a descoberta de antibióticos tenha contribuído de maneira significativa para melhorias na saúde, o surgimento e a disseminação de microrganismos resistentes vêm se tornando um grande desafio para pesquisadores em todo o mundo levando a preocupações de uma iminente crise global de doenças infecciosas (ABDEL-AZIEH; BAAIU; EL-SAWY, 2022; MOSTAFAEI et al, 2023; MITCHELTREE et al, 2023). Atualmente, estima-se que as infecções causadas por microrganismos resistentes são responsáveis por cerca de 700.000 mortes por ano e a previsão é de que essa taxa aumente acentuadamente até 2050 (PAPKOU et al, 2020).

Aliado a isso, o desenvolvimento de fármacos nos últimos anos tem ocorrido de maneira lenta e insuficiente para lidar com essa crescente ameaça, uma vez que a resistência a novos antibióticos aparece cerca de 2 ou 3 anos após o seu lançamento no mercado (FRANCESCHINIS et al, 2023). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a resistência microbiana como um evento natural que ocorre quando os micróbios se tornam tolerantes a drogas originalmente ativas, dificultando ou impossibilitando o tratamento de diversas infecções (ALFEI; SCHITO; SCHITO, 2023).

Durante a pandemia de COVID-19, o uso de antibióticos aumentou consideravelmente (DJUIKOUÉ et al, 2023). Apesar de ineficazes para o tratamento dessa doença, os antibióticos foram prescritos para indivíduos com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 por uma infinidade de motivos, entre eles, a dificuldade em descartar coinfeção bacteriana bem como a possibilidade de ocorrência de infecção bacteriana secundária ao longo do curso da doença (LANGFORD et al, 2020; MASSARINE et al, 2023). Estudos relatam que aproximadamente 72% dos pacientes com COVID-19 foram tratados com antibióticos mesmo quando o uso destes fármacos não era clinicamente indicado (STRATHDEE; DAVIES; MARCELIN, 2020).

Assim, uma vez que o surgimento de microrganismos resistentes está ligado principalmente ao uso incorreto de antibióticos, a pandemia de COVID-19 pode contribuir para o aumento da taxa da resistência bacteriana (PATINI et al, 2020; MALIK; MUNDRA, 2022). As infecções causadas por bactérias resistentes podem levar ao curso prolongado da doença, ao aumento do tempo de internação e da mortalidade, além de perdas econômicas, sendo estas últimas estimadas em até 100 trilhões de dólares (XIE; LIU; LIU, 2023). Os

microrganismos podem adquirir resistência aos antibióticos através da mutação de genes já existentes, denominada vertical ou através da aquisição de um novo gene pelo processo de transferência horizontal de genes (THG), sendo a conjugação, a transformação e a transdução os principais mecanismos de THG (RANGEL, 2017; ABDALHAMED; GHAZY; ZEEDAN, 2021).

Para tornar os antimicrobianos ineficazes, as bactérias utilizam mecanismos de defesa codificados por genes de resistência cuja a maioria desses mecanismos já foram descobertos e descritos, como a degradação dos β -lactâmicos pelas enzimas β -lactamases, a modificação da estrutura alvo e a superexpressão de bombas de efluxo, sendo estas uma das principais causas de resistência em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (AL HARONI, 2008; OSÓRIO, 2011; JUBEH; BREIJYEH; KARAMAN, 2020; HOLASOVÁ et al, 2022).

As bombas de efluxo são um grupo diversificado de proteínas de transporte de membrana que estão envolvidas na extrusão de substratos, como por exemplo, os antibióticos, do meio intracelular para o meio extracelular (SHARMA; GUPTA; PATHANIA, 2019; SMITH et al, 2023). *Entre as bactérias mais clinicamente relevantes que utilizam esse mecanismo como parte da sua estratégia de resistência, cita-se a bactéria gram-positiva Staphylococcus aureus, considerada um importante patógeno humano que causa infecções graves em todo o mundo e que cujas taxas de multirresistência vêm aumentando consideravelmente nos últimos anos (GIBBONS; OLUWATUYI; KAATZ, 2003; HUYNH et al, 2023).*

Desse modo, faz-se necessária a busca por novos produtos de origem natural ou sintética com atividade antibacteriana que sejam capazes de inativar esse mecanismo de resistência (MARTIN et al, 2023). Nesse sentido, as chalconas tem recebido considerável atenção não apenas pelo seu amplo espectro de atividades como também pela facilidade de síntese, bom perfil de segurança no que se refere a administração por via oral, além de apresentarem poucos efeitos colaterais tóxicos (MACIEJEWSKA et al, 2022; CHEN et al, 2023).

Este capítulo revisa os principais mecanismos de resistência bacteriana destacando o papel das bombas de efluxo além de apresentar o potencial terapêutico das chalconas.

REVISÃO DE LITERATURA

Agentes antibacterianos

No final do século XIX, as doenças infecciosas eram as principais responsáveis pelas altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (BREIJYEH; KARAMAN, 2023). As primeiras experiências conduzidas sobre substâncias antimicrobianas foram voltadas a um pigmento produzido pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, que até então era um microrganismo desconhecido (CARVALHO, 2012).

Desde então, a alta demanda para o tratamento de infecções acabou levando a descoberta de antibióticos como a penicilina em 1928, que salvou bilhões de vidas (CHANG *et al*, 2019). Em 1941, a sua produção em massa deu início à chamada “era de ouro” dos antibióticos, onde começou-se a idealizar, portanto, a síntese de novas substâncias com propriedades semelhantes às da penicilina através da modificação de algumas cadeias laterais, dando início aos estudos a respeito de antibióticos semi-sintéticos, como a meticilina (1960) e a ampicilina (1961) (SOARES *et al*, 2012; CARVALHO, 2012).

Os agentes antimicrobianos são definidos como substâncias produzidas por várias espécies de microrganismos como bactérias e fungos que suprimem o crescimento de outros microrganismos, podendo ocasionalmente destruí-los. Porém, o uso comum geralmente estende o termo “antibióticos” para incluir agentes antibacterianos sintéticos ou semissintéticos que não são produzidos por micróbios (SOARES *et al*, 2012). Essas substâncias têm como alvo uma variedade de loci extra e/ou intracelulares desde a parede celular até a membrana, enzimas intracelulares e materiais genéticos e exibem um mecanismo de ação específico através do qual o metabolismo microbiano e os processos fisiológicos são modificados, incluindo tradução, replicação do DNA e biossíntese da parede celular (ZHOU *et al*, 2015).

Os melhores agentes antimicrobianos possuem algumas características como não apresentar toxicidade, não causar reação alérgica, serem econômicos e potencialmente ativos contra pelo menos uma bactéria (RAZALI; JAMAIN, 2023). E podem ser classificados de diversas formas de acordo com: a origem (naturais, sintéticos ou semi-sintéticos), espectro de ação (amplo, intermediário ou reduzido), estrutura química e efeitos sobre as bactérias, sendo bacteriostáticos quando inibem o crescimento da célula bacteriana ou bactericida quando matam a bactéria. Estando essa ação relacionada com o alvo onde a mesma atua na célula bacteriana (OSÓRIO, 2011).

Resistência bacteriana

Apesar dos significativos avanços no desenvolvimento de antibióticos e drogas antibacterianas em geral, as doenças infecciosas continuam sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (AREPEVA *et al*, 2015). Concomitantemente, o aumento de tratamentos com estes medicamentos levou à propagação de genes de resistência aos mesmos (USUI *et al*, 2023).

A resistência bacteriana é definida como a capacidade que a bactéria apresenta de se multiplicar na presença de concentrações de fármacos em sua maioria inibidores da mesma espécie ou iguais à concentração máxima alcançável durante o uso terapêutico (PATINI *et al*, 2020). Este tipo de bactéria representa um problema crescente de saúde pública, visto que as infecções causadas por ela são mais difíceis de tratar do que as causadas por bactérias não resistentes, podendo levar a um maior tempo de internação, custos adicionais e aumento da mortalidade (TECHITNUTSARUT; CHAMCHOD, 2021).

Seu tratamento torna-se difícil uma vez que a resistência é uma consequência inerente do uso de drogas antimicrobianas; mesmo uma infecção de longo prazo pode resultar no surgimento de resistência a medicamentos. Além disso, o uso excessivo e não compatível destes fármacos contribui para a evolução deste fenômeno em larga escala (LIU *et al*, 2023).

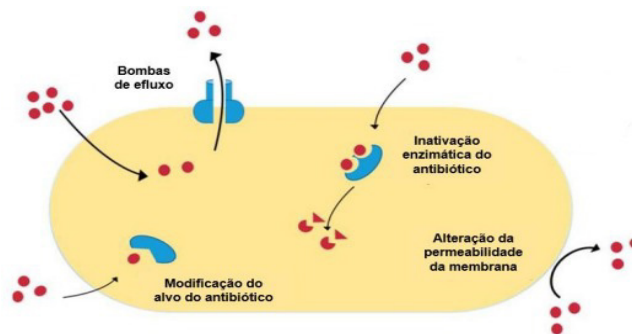
Durante algumas décadas o problema da resistência foi reduzido devido a constante introdução de novos antibióticos. No entanto, observou-se que o aumento de microrganismos resistentes tem sido maior que a introdução de novas alternativas terapêuticas (REIS, 2018). Deste modo, o surgimento e a disseminação destes microrganismos levantam preocupações de uma iminente crise global de doenças infecciosas (MITCHELTREE *et al*, 2021).

As bactérias resistentes geralmente neutralizam os antibióticos por meio de mutações genéticas relacionadas ao mecanismo de ação do composto e utilizam a transferência horizontal de genes para obter DNA que codifica os determinantes da resistência. Assim, estes microrganismos ganham a capacidade de impedir a entrada de drogas e de expulsá-las (XIE; LIU; LIU, 2023). Existem dois tipos de resistência: a intrínseca e a adquirida (PATINI *et al*, 2020).

Na resistência intrínseca, também chamada de primária ou inata, há um estado de insensibilidade geral das bactérias a um agente antimicrobiano específico ou classe de agentes, que ocorre em razão da falta ou inacessibilidade de estruturas-alvo para certos agentes antimicrobianos, como é o caso da resistência à vancomicina por bactérias Gram-negativas devido à incapacidade do fármaco de penetrar na membrana externa ou ainda em virtude da presença de sistemas de exportação ou da produção de enzimas inativadoras específicas da espécie em certas bactérias (VAN DUIJKEREN *et al*, 2018). Já a resistência adquirida ocorre através da incorporação de materiais genéticos de microrganismos resistentes através de plasmídeos ou mutações genéticas (REIS, 2018).

O fenômeno da resistência pode ocorrer através de diversos mecanismos (Figura 1) como, baixas concentrações intracelulares do fármaco devido à má penetração na bactéria, modificação do alvo do antibiótico por uma mutação genética, proteção do alvo do antibiótico, inativação enzimática dos antibióticos ou efluxo destes através de proteínas transmembrana conhecidas como bombas de efluxo (LIMA JÚNIOR *et al*, 2023). A maioria dos mecanismos de resistência já foi descoberta e descrita (JUBEH; BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Figura 1 – Mecanismos de resistência bacteriana.



Fonte: Adaptado de Rezende Júnior, 2020.

Algumas bactérias Gram-negativas podem reduzir a permeabilidade da membrana celular externa alterando os chamados canais de porina. Tal alteração torna a membrana menos permeável, impedindo, portanto, a entrada de moléculas de drogas hidrofílicas, a exemplo das tetraciclinas (LI *et al*, 2023). Em outros casos, as moléculas-alvo sofrem alteração estrutural a fim de evitar a ligação do antibiótico, como por exemplo, a alteração de sítios-alvo ribossomais nos genes de DNA e Topoisomerase, alvos das fluoroquinolonas (AL-HARONI, 2008).

Outro exemplo de resistência refere-se à inativação direta da molécula antimicrobiana através da produção de enzimas inativadoras, como a enzima β -lactamase, que atua inativando o agente antimicrobiano através da hidrólise do anel β -lactâmico da molécula (OSÓRIO, 2011). Além dos mecanismos anteriormente citados, a exclusão de drogas através da expressão de bombas de efluxo é uma das principais causas de resistência tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas (HOLASOVÁ *et al*, 2022).

As bombas de efluxo podem ser definidas como proteínas (complexos) capazes de expulsar das células compostos nocivos, incluindo antibióticos (ATHAR *et al*, 2023). Tais complexos proteicos podem ser específicos para um substrato ou podem transportar vários compostos com diferentes estruturas (KALIA *et al*, 2012).

Dependendo do antimicrobiano envolvido, as bactérias podem apresentar um ou vários desses mecanismos de resistência (YILMAZ; ASLANTAS, 2017). Nesse sentido, o *Staphylococcus aureus* é o patógeno isolado mais comum e destrutivo que induz doenças através de diversos mecanismos (LV *et al*, 2023).

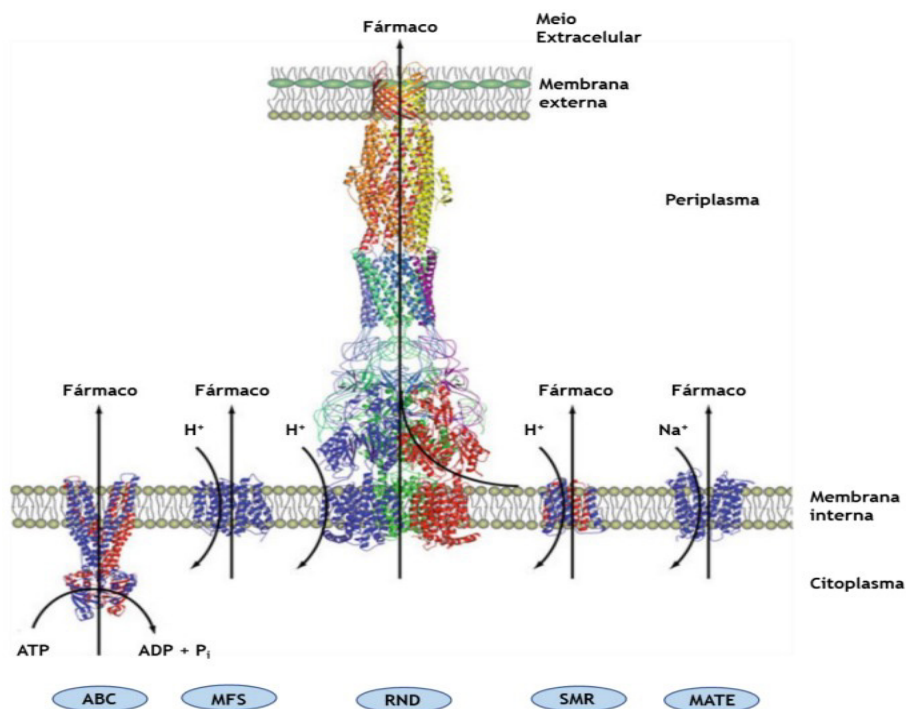
Bomba de efluxo

As bombas de efluxo são famílias de proteínas transportadoras de membrana que apresentam a capacidade de extrusão do antibiótico ou substrato tóxico para o meio extracelular, podendo ser expressas tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas (COSTA *et al*, 2022). Essas proteínas apresentam uma ampla gama de

especificidades de substrato e funções fisiológicas, sendo um mecanismo eficaz e de ação rápida de resistência aos antibióticos (SMITH *et al*, 2023).

No reino procariótico existem cinco grandes famílias de bombas de efluxo, as quais estão representadas na Figura 2 abaixo e que são definidas com base em sua similaridade de sequências, especificidade do substrato, número de componentes (únicos ou múltiplos), número de regiões transmembrana e fonte de energia. São elas: superfamília de ligação de adenosina trifosfato (ATP), superfamília de divisão de nodulação por resistência (RND), pequena superfamília de resistência (SMR), superfamília facilitadora (MFS) e a superfamília de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE) (BLANCO *et al*, 2016). Enquanto a família de ligante de ATP (ABC) adquire energia através da hidrólise de ATP, as demais famílias utilizam um gradiente de concentração de íons e potencial eletroquímico para transporte (HOLASOVÁ *et al*, 2022).

Figura 2 – Famílias de bombas de efluxo



Fonte: Adaptado de Mateus, 2019.

A superfamília de ligação ao ATP (ABC) é um grupo de bombas de efluxo classificadas como transportadores ativos primários e encontrados em todos os domínios da vida. Esses transportadores utilizam a energia da hidrólise de ATP para mover vários substratos através da membrana celular. Consistem tipicamente em quatro domínios: dois domínios transmembrana formando um poro de translocação de substrato e dois domínios de ligação de nucleotídeos (KUMAWAT *et al*, 2023).

As bombas de efluxo da família RND são os principais contribuintes para a resistência intrínseca a antibióticos em bactérias Gram-negativas, que expõem um amplo espectro de antibióticos e biocidas, incluindo fluoroquinolonas, β -lactâmicos, tetraciclina e linezolida (SHARMA; GUPTA; PATHANIA, 2019). São compostas por um transportador de membrana interna acionado por força motriz de prótons, uma proteína adaptadora periplasmática e um canal de membrana externa (PLÉ *et al*, 2022).

Já as pequenas proteínas de resistência a múltiplas drogas (SMR) são pequenas proteínas (100 a 150 aminoácidos) compostas por 4 α -hélices transmembrana (TM) que dimerizam para formar uma bomba de efluxo motriz de prótons funcional na membrana plasmática (SLIPSKI *et al*, 2020). Muitos membros dessa família estão envolvidos no efluxo de compostos lipofílicos, como compostos quaternários de amônio (QAC) comumente usados como antissépticos e detergentes (KORNELSEN; KUMAR, 2021).

Estudos mostram que as proteínas da superfamília facilitadora (MFS) são formadas por dois domínios rígidos de seis hélices formando um canal transmembrana central (LI; GÉ, 2023). Os membros desta superfamília de transportadores são onipresentes em todos os domínios da vida e podem ser separados em três subcategorias. São elas: (i) transportadores que transportam dois ou mais substratos na mesma direção usando um dos gradientes eletroquímicos do substrato para isso, (ii) anticarregadores que transportam dois ou mais substratos em direções opostas e (iii) unicarregadores que transportam um substrato ao longo de seu gradiente de concentração (KORNELSEN; KUMAR, 2021).

A superfamília de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE) compreende aproximadamente 450 aminoácidos dispostos em 12 hélices. Esses transportadores usam gradientes transmembrana de H^+ e Na^+ para conduzir o efluxo de drogas poliaromáticas e catiônicas (KUMAWAT *et al*, 2023).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus é uma bactéria cocoide, Gram-positiva, não formadora de esporos e imóvel, amplamente considerada um dos patógenos humanos mais impressionantes e bem-sucedidos (DOUGLAS *et al*, 2023). Seu principal fator de virulência é a presença de uma cápsula de polissacarídeo responsável por revestir a parede celular bacteriana, resultando na inibição da fagocitose por células do sistema imunológico (TODD; PETERS, 2019 APUD LOPES, 2021).

Há um grande interesse clínico nas cepas de *S. aureus*, uma vez que esses microrganismos podem colonizar indivíduos saudáveis de forma assintomática, contribuindo assim para a sua disseminação (DASILVA *et al*, 2023). Essa bactéria encontra-se comumente colonizando a microbiota natural da pele, porém pode tornar-se extremamente patogênica em condições de baixa imunidade e quando há quebra de barreira cutânea, o que causa o acesso do microrganismo a corrente sanguínea ou a um tecido subjacente resultando em

infecção (DOUGLAS *et al*, 2023; SOUSA, 2023).

Essas infecções variam desde pequenos abscessos cutâneos até doenças graves como pneumonia, osteomielite ou síndrome do choque tóxico (MAREE *et al*, 2022). A antibioticoterapia é a conduta terapêutica utilizada para tratar infecções ocasionadas por *S. aureus*, sendo a classe dos β -lactâmicos a classe mais prescrita no âmbito hospitalar (LOPES, 2021).

Contudo, assim como ocorre com outras classes de medicamentos, o uso generalizado e excessivo dos β -lactâmicos na prática clínica levou a resistência a antibióticos em bactérias (MISHRA *et al*, 2023). Aliado a isso, vale ressaltar que *S. aureus* apresenta uma alta capacidade de acumular e adquirir mecanismos de resistência (POSHVINA; DILBARYAN; VASILCHENKO, 2023).

Dados epidemiológicos mostram que isolados de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) causam mais de dois milhões de infecções hospitalares (DA SILVA *et al*, 2023). No que se refere as MRSA, a preocupação não está relacionada apenas ao fato de as cepas serem resistentes a este quimioterápico, mas também, por exibirem resistência, simultaneamente, a todos os antibióticos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos) e, frequentemente, a outras classes de antimicrobianos como, os aminoglicosídeos, clindamicina e fluoroquinolonas, o que limita bastante as opções de tratamento para o paciente (OSÓRIO, 2011).

A resistência em *S. aureus* pode surgir pela transmissão horizontal de determinantes de resistência ou ser causada por mutações nos alvos dos fármacos que atuam interrompendo a ligação do inibidor, como por exemplo, através da ativação de bombas de efluxo ou mutações em múltiplos estágios que alteram a estrutura e a composição da parede celular e/ou membrana para dificultar o alcance do fármaco ao seu alvo (SHARMA *et al*, 2023). As bombas de efluxo são conhecidos mecanismos que mediam a resistência desse patógeno a diversas classes de antibióticos (DA SILVA *et al*, 2023).

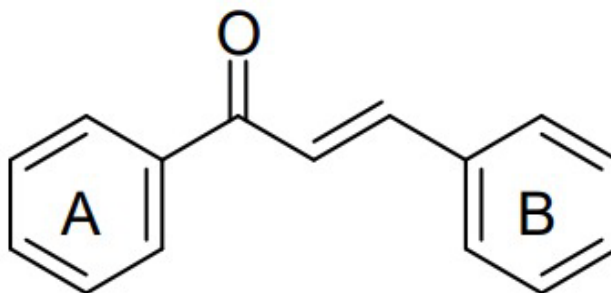
Chalconas

O termo “chalcona” refere-se a moléculas pertencentes à classe dos flavonoides encontradas em flores, frutas e diferentes tecidos e estruturas vegetais (RIGA-ROCHA, 2022). Seu nome deriva da palavra grega “chalcos” que significa “bronze” (STOJKOVIC *et al*, 2023).

Apesar de ser um produto natural, a obtenção de chalconas ocorreu primeiramente por via sintética entre os anos de 1881 e 1889 por Claisen que utilizou a metodologia de condensação aldólica descoberta por Schmidt em 1880 (RIGA-ROCHA, 2022). Já a sua obtenção por meio de plantas ocorreu apenas em 1910 por Kametaka e Perkin através de manipulação de extratos da espécie *Carthamus tinctorius* (ANJOS, 2020).

Quimicamente, as chalconas possuem uma estrutura principal 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (Figura 3) em isomerismo *trans* ou *cis* com dois anéis aromáticos ligados por um sistema carbonílico α,β -insaturado de três carbonos (MACIEJEWSKA *et al*, 2022). Devido a sua planaridade e ausência de torções ocasionadas por efeitos estéricos o isômero menos energético é o *trans*, sendo, portanto, o isômero termodinamicamente mais estável (RIGARROCHA, 2022).

Figura 3 – Estrutura do núcleo principal das chalconas

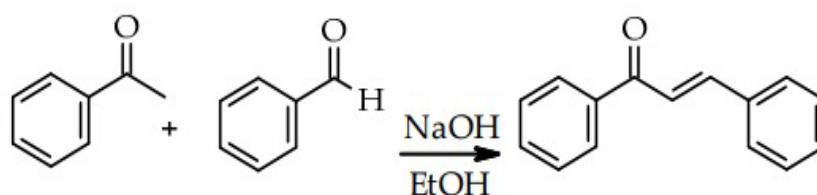


Fonte: Adaptado de Bocelli, 2016.

O esqueleto básico das chalconas resulta de duas rotas biossintéticas separadas: a primeira é a do ácido chiquímico que origina fenilalanina, precursor do ácido cinâmico, responsável pela unidade fenilpropano, formada por um dos anéis aromáticos (anel B). Já a segunda é a rota do acetato, via ácido malônico que resulta no outro anel aromático (anel A), pela inserção de unidades de malonil-CoA a estrutura principal das chalconas (OSÓRIO, 2011). Existem atualmente diversos métodos de síntese para obtenção de chalconas, no entanto, a metodologia mais utilizada é a de Claisen-Schmidt devido a sua facilidade, precursores acessíveis, bons rendimentos e baixa possibilidade de reações laterais (RIGARROCHA, 2022).

A reação de condensação de Claisen-Schmidt (Figura 4) ocorre entre cetonas e aldeídos aromáticos na presença de catalisadores básicos ou ácidos (CASTRO, 2017). Sendo a catálise básica geralmente a mais empregada para a síntese de chalconas (SILVA, 2021).

Figura 4 – Reação de síntese de chalconas por condensação de Claisen-Schmidt



Fonte: Adaptado de Jasim *et al*, 2021.

Os diversos hidrogênios substituíveis presentes nestes compostos tornam possível o uso de diversas metodologias para a produção de seus derivados que, embora possuam estrutura química semelhante, apresentam mecanismos celulares bastante diferentes (LEE *et al*, 2012; OUYANG *et al*, 2021). As diversas propriedades farmacológicas das chalconas estão bem documentadas na literatura, como por exemplo, as atividades antibacteriana e antioxidante, demonstradas nos ensaios de Okolo e colaboradores (2021), onde todos os derivados sintetizados demonstraram-se ativos contra *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* e a atividade anti-inflamatória observada no trabalho de GOMÉZ-RIVERA *et al* (2013) que sintetizaram e testaram três nitrochalconas.

O sistema carbonílico, a quantidade e a posição dos substituintes químicos determinam a ampla gama de atividades biológicas que esses compostos apresentam (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014; BLANCO *et al*, 2016; DÍAZ-TIELAS *et al*, 2016; MAHAPATRA; BHARTI, 2016; RODRÍGUEZ PÉREZ *et al*, 2020).

CONCLUSÃO

A resistência bacteriana tem representado um dos maiores desafios de saúde atuais. O fato de o aumento de microrganismos resistentes ocorrer de maneira maior do que a introdução de novas alternativas que sejam capazes de combatê-los gera preocupação em pesquisadores de todo o mundo. Entre os microrganismos resistentes cita-se a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus*. As bombas de efluxo são conhecidos mecanismos responsáveis por mediar a resistência de *S. aureus* a diversas classes de antibióticos. Este cenário reforça a necessidade do surgimento de novas abordagens terapêuticas capazes de combater a resistência. Desse modo, as chalconas surgem como compostos promissores devido ao seu amplo espectro de atividades bem como facilidade de síntese.

Assim, ressalta-se que investigações futuras a respeito dessas moléculas, bem como sua modificação estrutural e inibição de bombas de efluxo poderão contribuir de maneira significativa para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para o combate da resistência.

REFERÊNCIAS

- ABDALHAMED A. M.; GHAZY A. A.; ZEEDAN G. S. G. Studies on multidrug-resistance bacteria in ruminants with special interest on antimicrobial resistances genes. **Advances in animal and veterinary sciences**, v. 9, n. 6, 2021.
- ABDEL-AZIEM A, BAAIU BS, EL-SAWY ER. Reactions and antibacterial activity of 6-bromo-3-(2-bromoacetyl) -2*H*-chromen-2-one. **Polycycl aromat compd**. v. 42, n. 7, p. 4809-4818, 2022.
- AL-HARONI, M. Bacterial resistance and the dental professionals' role to halt the problem.

Journal of dentistry, v. 36, n. 2, p. 95–103, 2008.

ALFEI, S.; SCHITO, G. C.; SCHITO, A. M. Synthetic pathways to non-psychotropic phytocannabinoids as promising molecules to develop novel antibiotics: A review. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, 2023.

ANJOS, M. L. **Caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana e antiproliferativa de chalconas e derivados – in vitro**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto de Ciências da Saúde, UFPA, Belém, 2020.

AREPEVA, M. et al. What should be considered if you decide to build your own mathematical model for predicting the development of bacterial resistance? Recommendations based on a systematic review of the literature. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 352, 2015.

ATHAR, M. et al. Tripartite efflux pumps of the RND superfamily: what did we learn from computational studies? **Microbiology**, v. 169, n. 3, 2023.

BAYAN, A. M. et al. Integrating molecular docking and molecular dynamics simulation studies on the affinity and interactions of piperine with β -lactamase class A enzymes. **Journal of molecular Structure**, v. 1292, n. 136151, p. 136151, 2023.

BLANCO, M. et al. Actividad antibacteriana in vitro de nuevas chalconas halogenadas. **Química Viva**, v. 15, n. 2, p. 17-28, 2016.

BLANCO, P. et al. Bacterial multidrug efflux pumps: Much more than antibiotic resistance determinants. **Microorganisms**, v. 4, n. 1, p. 14, 2016.

BOCELLI, M. D. **Estudo da atividade de chalconas no controle de biofilmes bacterianos**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, USP, São Carlos, 2016.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Design and synthesis of novel antimicrobial agents. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 628, 2023.

CASTRO, M. R. C. **Síntese, caracterização físico-química e avaliação citotóxica de chalconas, chalconas sulfonamidas e quinolinonas**. 2017. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, UFG, Goiânia, 2017.

CARVALHO, H. M. N. **Obtenção e avaliação preliminar do potencial antibacteriano de novas hidrazonas isoxazolinicas, obtidos por hibridação molecular**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, UFPE, Recife, 2012.

CHANG, B.-M. et al. Nanodiamond-supported silver nanoparticles as potent and safe antibacterial agents. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 13164, 2019.

CHEN, S. et al. Design, synthesis and biological activity of chalcone derivatives containing

pyridazine. **Arabian journal of chemistry**, v. 16, n. 7, p. 104852, 2023.

COSTA, M. et al. Evaluation of the antibacterial and inhibitory activity of NorA and MepA efflux pumps from *Staphylococcus aureus* by diosgenin. **Life Sciences**, v. 308, p. 120978, 2022.

DA SILVA, L. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, and antibacterial activity of chalcone (2E)-1-(3'-aminophenyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-prop-2-en-1-one against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* carrier of efflux pump mechanisms and β -lactamase. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, p. 1-12.

DA SILVA, L. Y. S. et al. Antibacterial activity of the essential oil of *Piper tuberculatum* Jacq. Fruits against multidrug-resistant strains: Inhibition of efflux pumps and β -lactamase. **Plants**, v. 12, n. 12, 2023.

DJUIKOU, C. I. et al. Prevalence and antibiotic resistance pattern of *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria meningitidis* and *Enterobacteriaceae* in two reference hospitals of Yaoundé: An overview before and during COVID-19 pandemic era. **Antibiotics** v. 12, n. 5, 2023.

DÍAZ-TIELAS, C. et al. Biological activities and novel applications of chalcones. **Planta Daninha**, v. 34, n. 3, p. 607-616, 2016.

DOUGLAS, E. J. A. et al. Novel antimicrobial strategies to treat multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* infections. **Microbial Biotechnology**, v. 16, n. 7, p. 1456–1474, 2023.

FRANCESCHINIS G et al. Green-synthesized silver nanoparticles using *Aloe maculata* extract as antibacterial agent for potential topical application. **Opennano**, v. 12, 2023.

GIBBONS, S.; OLUWATUYI, M.; KAATZ, G. W. A novel inhibitor of multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. **The journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 51, n. 1, p. 13–17, 2003.

GÓMEZ-RIVERA, A. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 20, p. 5519–5522, 2013.

HOLASOVÁ, K. et al. Flavonolignans from silymarin modulate antibiotic resistance and virulence in *Staphylococcus aureus*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 149, p. 112806, 2022.

JASIM, H. A. et al. Chalcones: Synthetic chemistry follows where nature leads. **Biomolecules**, v. 11, n. 8, p. 1203, 2021.

JUBEH, B.; BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Antibacterial prodrugs to overcome bacterial resistance. **Molecules**, v. 25, n. 7, p. 1543, 2020.

KAATZ, G. W.; MCALEESE, F.; SEO, S. M. Multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* due to overexpression of a novel multidrug and toxin extrusion (MATE) transport protein. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 49, n. 5, p. 1857–1864, 2005.

KALIA, N. P. et al. Capsaicin, a novel inhibitor of the NorA efflux pump, reduces the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus*. **Journal of antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 10, p. 2401–2408, 2012.

KORNELSEN, V.; KUMAR, A. Update on Multidrug Resistance Efflux Pumps in *Acinetobacter* spp. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 7, p. e0051421, 2021.

KROMANN, H. et al. Synthesis of prenylated benzaldehydes and their use in the synthesis of analogues of licochalcone A. **European journal of medicinal chemistry**, v. 39, n. 11, p. 993–1000, 2004.

KUMAWAT, M. et al. Role of bacterial efflux pump proteins in antibiotic resistance across microbial species. **Microbial Pathogenesis**, v. 181, p. 106182, 2023.

LANGFORD, B. J. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection** v. 26, n. 12, p. 1622–1629, 2020.

LEE, Y. H. et al. A new synthetic chalcone derivative, 2-hydroxy-3',5,5'-trimethoxychalcone (DK-139), suppresses the Toll-like receptor 4-mediated inflammatory response through inhibition of the Akt/NF- κ B pathway in BV2 microglial cells. **Experimental & molecular medicine**, v. 44, n. 6, p. 369–377, 2012.

LI, T. et al. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. **Science of the Total environment**, v. 860, n. 160461, 2023.

LI, Y.; GE, X. Role of berberine as a potential efflux pump inhibitor against MdfA from *Escherichia coli*: In vitro and in silico studies. **Microbiology spectrum**, p. e0332422, 2023.

LIMA JUNIOR, P. S. et al. Inhibition of NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus* by anacardic acids isolated from the cashew nutshell liquid of *Anacardium occidentale* L. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 37, n. 4, p. 824–832, 2023.

LIU, D. Y. et al. Collateral sensitivity profiling in drug-resistant *Escherichia coli* identifies natural products suppressing cephalosporin resistance. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, 2023.

LOPES, T. P. **Avaliação da atividade inibitória dos compostos Alilbenzeno e Allylanilose contra a enzima β -lactamase e proteína de efluxo QacA/B, e sua toxicidade frente ao modelo de *Drosophila melanogaster***. 2021. Dissertação (Mestrado em Química Biológica) – URCA, Crato, 2021.

LV, Y. et al. Microwave-excited, antibacterial core-shell BaSO₄/BaTi₅O₁₁@PPy

heterostructures for rapid treatment of S. aureus-infected osteomyelitis. Acta Biomaterialia, v. 167, p. 506–518, 2023.

MAHAPATRA, D. K., & Bharti, S. K. Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents. **Life Sciences**, v. 148, n. 1, p. 154-172, 2016.

MALIK, S. S.; MUNDRA, S. Increasing consumption of antibiotics during the COVID-19 pandemic: Implications for patient health and emerging anti-microbial resistance. **Antibiotics** v. 12, n. 1, p. 45, 2022.

MAREE, M. et al. Natural transformation allows transfer of SCCmec-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* biofilms. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 2477, 2022.

MARTIN, A. L. A. R. et al. In vitro and in silico evidences about the inhibition of MepA efflux pump by coumarin derivatives. **Microbial Pathogenesis**, v. 182, n. 106246, p. 106246, 2023.

MASSARINE, N. C. M. et al. How did COVID-19 impact the antimicrobial consumption and bacterial resistance profiles in Brazil? **Antibiotics** v. 12, n. 9, 2023.

MATEUS, C. L. **Caracterização funcional de um sistema de bombas de efluxo na virulência e resistência de Arcobacter butzleri**. 2019. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2019.

MISHRA, A. et al. Inhibition of β -lactamase function by de novo designed peptide. **PLoS One**, v. 18, n. 9, p. e0290845, 2023.

MITCHELTREE, M. J. et al. A synthetic antibiotic class overcoming bacterial multidrug resistance. *Nature*, v. 599, n. 7885, p. 507–512, 2021.

MOSTAFAEI A et al. A systematic synthesis of expert opinion on effective policies to tackle bacterial resistance worldwide. **Vet. Med. Sci.** v. 9, n. 3, p. 1395–1406, 2023.

OKOLO, E. N. et al. New chalcone derivatives as potential antimicrobial and antioxidant agent. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 21781, 2021.

OSÓRIO, T. M. **Atividade antimicrobiana de chalconas e hidrazonas frente a isolados clínicos de Staphylococcus aureus resistentes à metilicina**. 2011. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – UFSC, Florianópolis, 2011.

OUYANG, Y. et al. Chalcone derivatives: Role in anticancer therapy. **Biomolecules**, v. 11, n. 6, p. 894, 2021.

PAPKOU A et al. Efflux pump activity potentiates the evolution of antibiotic resistance across *S. aureus* isolates. *Nat commun.* v. 11, n. 1, 2020.

PATINI, R. et al. The effect of different antibiotic regimens on bacterial resistance: A systematic

review. **Antibiotics**, v. 9, n. 1, p. 22, 2020.

PLÉ, C. et al. Pyridylpiperazine-based allosteric inhibitors of RND-type multidrug efflux pumps. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 115, 2022.

POSHVINA, D. V.; DILBARYAN, D. S.; VASILCHENKO, A. S. Gausemycin A-resistant *staphylococcus aureus* demonstrates affected cell membrane and cell wall homeostasis. **Microorganisms**, v. 11, n. 5, p. 1330, 2023.

RANGEL, L. T. L. D. **O papel de Transferência Horizontal de Genes na história evolutiva de duas classes de genes em bactérias**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências), USP, 2017.

RAZALI, N. A.; JAMAIN, Z. Synthesis, chemical identification and biological application of Azo-based molecules containing different terminal group: A review. **Journal of Molecular Structure**, v. 1284, n. 135329, p. 135329, 2023.

REIS, J. V. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de uma hidrazona e seus complexos metálicos**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) – UFG, Jataí, 2018.

RIGA-ROCHA, B. A. **Efeitos de substituintes imínicos sobre as propriedades de chalconas e seus derivados**. 2022. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, USP, São Carlos, 2022.

SCHINDLER, B. D. et al. Mutagenesis and modeling to predict structural and functional characteristics of the *Staphylococcus aureus* MepA multidrug efflux pump. **Journal of bacteriology**, v. 195, n. 3, p. 523–533, 2013.

SHARMA, A.; GUPTA, V. K.; PATHANIA, R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. **Indian Journal of Medical Research**, v. 149, n. 2, p. 129–145, 2019.

SHARMA, H. K. et al. Virtual screening and antimicrobial evaluation for identification of natural compounds as the prospective inhibitors of antibacterial drug resistance targets in *Staphylococcus aureus*. **Fitoterapia**, v. 168, n. 105554, p. 105554, 2023.

SILVA, M. H. **Síntese de chalconas e bis-chalconas: estudo de moduladores de proteases que atuam na manutenção da hemostasia**. 2021. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – UFLA, Minas Gerais, 2021.

SINGH, P., ANAND, A., KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 758-777, 2014.

SLIPSKI, C. J. et al. Riboswitch-associated guanidinium-selective efflux pumps frequently transmitted on proteobacterial plasmids increase *Escherichia coli* biofilm tolerance to disinfectants. **Journal of Bacteriology**, v. 202, n. 23, 2020.

SMITH, W. P. J. et al. Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance. **Nature reviews**, v. 21, n. 8, p. 519–534, 2023.

SOARES, G. M. S. et al. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. **Journal of Applied Oral Science**, v. 20, n. 3, p. 295–309, 2012.

STOJKOVIĆ, D. et al. Synthetic and semisynthetic compounds as antibacterials targeting virulence traits in resistant strains: A narrative updated review. **Antibiotics**, v. 12, n. 6, 2023.

TECHITNUTSARUT, P.; CHAMCHOD, F. Modeling bacterial resistance to antibiotics: bacterial conjugation and drug effects. **Advances in Difference Equations**, v. 2021, n. 1, 2021.

TODD, O. A.; PETERS, B. M. *Candida albicans and Staphylococcus aureus pathogenicity and polymicrobial interactions: Lessons beyond koch's postulates*. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, 2019.

USUI, M. et al. Intermittent antibiotic treatment of bacterial biofilms favors the rapid evolution of resistance. **Communications Biology**, v. 6, n. 1, p. 275, 2023.

VAN DUIJKEREN, E. et al. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 1, 2018.

XIE, J.; LIU, X.; LIU, G. A new track for antibacterial treatment: Progress and challenges of using cytomembrane-based vesicles to combat bacteria. **Particuology**, v. 78, p. 136–146, 2023.

YILMAZ, E. Ş.; ASLANTAŞ, Ö. *Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in Staphylococcus aureus isolates*. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 11, p. 1059–1064, 2017.

ZHANG, S.; WANG, J.; AHN, J. Advances in the discovery of efflux pump inhibitors as novel potentiators to control antimicrobial-resistant pathogens. **Antibiotics** v. 12, n. 9, p. 1417, 2023.

ZHOU, G. et al. The three bacterial lines of defense against antimicrobial agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 9, p. 21711–21733, 2015