

BOMBAS DE EFLUXO: UM DESAFIO CONTÍNUO NA TERAPIA ANTIBIÓTICA.

Gabriela de Castro Rodrigues¹; Fernanda Pinheiro Camargo²; Gabriela Albanio Padoin³; Ricardo Melo Maia⁴; Marcos Roberto dos Santos⁵.

RESUMO

O objetivo deste trabalho é examinar o papel das bombas de efluxo na resistência bacteriana a antibióticos, destacando os desafios que elas representam na terapia antimicrobiana. As bombas de efluxo são proteínas transmembranares que atuam expelindo substâncias tóxicas, incluindo os antibióticos, para fora da célula bacteriana, o que reduz assim a eficácia desses tratamentos. Nessa perspectiva, esse estudo visa revisar os principais mecanismos de ação, suas principais famílias e a sua contribuição para a resistência bacteriana. A compreensão e a neutralização eficaz das bombas de efluxo são cruciais para o avanço das terapias antimicrobianas, já que essa questão é um obstáculo significativo para o controle eficaz da resistência bacteriana, o que contribui negativamente para a saúde mundial.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Resistência bacteriana; Multidroga resistente.

ABSTRACT

The objective of this work is to examine the role of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance, highlighting the challenges they pose in antimicrobial therapy. Efflux pumps are transmembrane proteins that expel toxic substances, including antibiotics, out of the bacterial cell, which reduces the effectiveness of these treatments. From this perspective, this study aims to review the main mechanisms of action, their main families and their contribution to bacterial resistance. Understanding and effectively neutralizing efflux pumps is crucial to advancing antimicrobial therapies, as this issue is a significant obstacle to effective control of bacterial resistance, which negatively contributes to global health.

Keywords: Antimicrobials; Bacterial resistance; Multidrug-resistant.

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde.

¹Gabriela de Castro Rodrigues – Universidade Franciscana, gabriela.castro@ufn.edu.br.

²Fernanda Pinheiro Camargo - Universidade Franciscana, fernanda.camargo@ufn.edu.br.

³Gabriela Albanio Padoin – Universidade Franciscana, gabriela.padoin@ufn.edu.br.

⁴Ricardo Melo Maia - Universidade Franciscana, ricardo.maia@ufn.edu.br.

⁵Marcos Roberto dos Santos - Universidade Franciscana, mrs@ufn.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

As doenças bacterianas têm sido uma das principais causas de morbimortalidade ao longo da história da humanidade. Com a descoberta dos antibióticos, estes problemas pareciam estar resolvidos, afinal, desencadearam uma verdadeira revolução no campo da medicina, oferecendo tratamento ao ser humano contra bactérias que antes eram fatais, tornando-se ferramenta indispensável na luta global contra estes tipos de microrganismos, salvando inúmeras vidas e impulsionando a saúde pública (Da Gama *et al.*, 2019).

No entanto, o atual cenário de multirresistência bacteriana, são listados como uma das principais ameaças à saúde pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 2019. Estes patógenos adquirem resistência ao efeito de medicamentos antimicrobianos e ameaçam a capacidade de tratar infecções causadas por eles, podendo transferir genes com mecanismos de resistência para a microbiota que habita um ecossistema, implicando assim, na disseminação dessas bactérias em seres humanos e outros setores do meio ambiente (Custódio, 2023).

A resistência bacteriana aos antibióticos é determinada pela expressão de genes de resistência, que individualmente ou em conjunto, determinam o funcionamento dos mecanismos de resistência, maquinarias bioquímicas e/ou estruturais que promovem falha no mecanismo de ação do antibiótico. Os principais mecanismos de resistência são: inativação enzimática, alterações do sítio de ligação, alterações no sistema de transporte e bomba de fluxo (Da Silva Alves, 2021).

Os sistemas de efluxo são mecanismos naturais de excreção de substâncias tóxicas resultantes do metabolismo bacteriano, que se localizam na parede celular das bactérias e, geralmente, são codificados por genes no cromossomo. Podendo haver sua expressão aumentada (hiperexpressão), seja pela maior quantidade destes sistemas na bactéria e/ou atividade maior de excreção (sistemas hiperativos), tipo de mecanismo ocorre um transporte ativo dos antibióticos do meio intracelular para o meio extracelular expelindo uma ampla gama de substâncias que desempenha um papel crucial na resistência intrínseca e adquirida de diversas bactérias patogênicas (Dzidic, Suskovic e Kos, 2007).

Dessa forma, essas bombas não apenas conferem resistência a um único

antibiótico, mas também podem conferir de forma cruzada a múltiplas classes pela sua ampla diferenciação entre famílias, tornando a terapia antimicrobiana ainda mais complexa (Blair *et al.*, 2014).

Os sistemas de efluxo são classificados em cinco classes relacionadas a multidroga resistência (MDR): três são bombas de próton (H^+), sendo elas a superfamília *Resistência-Nodulação-Célula-Divisão (RND)*, as proteínas pertencentes à *Superfamília Facilitadora Principal (MFS)* e a família *Pequena resistência a múltiplas drogas (SMR)*; uma bomba de íons Na^+ , que são os transportadores *Extrusão de compostos multidrogas e toxinas (MATE)*; por fim, a família *ATP-ligação Cassete (ABC)*, que utiliza energia derivada da hidrólise de ATP para conduzir o transporte. As classes SMR, RND e MATE são exclusivamente encontradas em procariotas (Nainu, 2021). Desse modo, fica evidente que pela ampla diferenciação e mecanismo específico de controle de cada uma delas a dificuldade para combate desse sistema é maior.

A diversidade estrutural e funcional de neutralização das bombas de efluxo, juntamente com a capacidade das bactérias de evoluírem rapidamente novos mecanismos de resistência, torna a tarefa de desenvolver inibidores específicos e eficazes extremamente complexos (Sun *et al.*, 2014).

A neutralização das bombas de efluxo é uma estratégia promissora na luta contra a resistência bacteriana aos antibióticos. Essas bombas, ao expulsarem os antibióticos das células bacterianas, reduzem significativamente a concentração intracelular do medicamento, diminuindo sua eficácia. A inibição dessas bombas pode restaurar a sensibilidade bacteriana aos antibióticos, tornando os tratamentos mais eficazes (Li, Plesiat & Nikaido, 2015).

Sob essa ótica, diversos compostos têm sido estudados como inibidores potenciais das bombas de efluxo, incluindo peptídeos antimicrobianos, compostos fitoterápicos e pequenas moléculas sintéticas. No entanto, o desenvolvimento de inibidores clinicamente viáveis enfrenta desafios, como a necessidade de alta especificidade para as bombas-alvo e a minimização dos efeitos colaterais, a ampla capacidade adaptativa das bactérias, farmacocinética e biodisponibilidade (Du *et al.*, 2018).

A superação desse obstáculo exigirá uma abordagem multifacetada, que inclui

a descoberta de novos inibidores, a implementação de terapias combinadas e o desenvolvimento de políticas de saúde pública que promovam o uso racional de antibióticos. Além disso, é crucial um esforço colaborativo entre cientistas, profissionais de saúde e a indústria farmacêutica para acelerar a translação de descobertas científicas para a prática clínica (Blair *et al.*, 2014). Somente através de um esforço coordenado e global será possível mitigar os efeitos das bombas de efluxo e restaurar a eficácia das terapias antimicrobianas, garantindo assim a proteção da saúde pública mundial.

2. METODOLOGIA

Para alcançar os objetivos deste estudo, foi realizada uma revisão bibliográfica abrangente. A busca por artigos foi conduzida em bases de dados científicas reconhecidas, incluindo PubMed, Scielo, Web of Science e Google acadêmico. Para procurar material acerca do tema utilizamos como palavras-chave específicas: "bomba de efluxo", "resistência bacteriana", "terapia antimicrobiana", "famílias bomba de efluxo" e "ação bombas de efluxo". Foram incluídos na revisão artigos publicados nos últimos 20 anos, revisados por pares, escritos em inglês e português e que abordassem diretamente os mecanismos de ação das bombas de efluxo e sua relação com a resistência bacteriana. Estudos não revisados por pares, publicados ou que não tratassem especificamente do tema foram excluídos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise detalhada dos mecanismos de ação das bombas de efluxo foi um componente central deste estudo. Investigamos como essas proteínas transmembranares transportam antibióticos do meio intracelular para o meio extracelular, contribuindo para a resistência bacteriana. Além disso, analisamos como as bombas de efluxo conferem resistência cruzada a múltiplas classes de antibióticos, complexificando a terapia antimicrobiana.

Analisamos estratégias de neutralização eficazes das bombas de efluxo, incluindo o desenvolvimento de novos inibidores específicos e a implementação de terapias combinadas, já que elas promovem a expulsão de uma variedade de substâncias tóxicas, incluindo antibióticos, do interior das células bacterianas para o

meio extracelular. Essa ação diminui drasticamente a concentração intracelular do antibiótico, reduzindo sua eficácia terapêutica e, conseqüentemente, promovendo a resistência bacteriana (Nikaido, 2011; Li *et al.*, 2015).

Uma análise importante foi a variedade de famílias de bombas de efluxo, cada uma com características estruturais e funcionais distintas, o que torna o desafio de inibição ainda mais complexo. As famílias RND, MFS, SMR, MATE e ABC são todas envolvidas no transporte ativo de antibióticos, mas com diferentes fontes de energia e especificidade de substrato (Nainu, 2021). Em particular, as bombas da superfamília RND são predominantes em bactérias Gram-negativas e estão associadas a uma resistência de amplo espectro, o que representa uma ameaça significativa no contexto clínico (Blair *et al.*, 2014).

A neutralização dessas bombas é vista como uma estratégia promissora para combater a resistência bacteriana. Os estudos revisados indicam que a inibição das bombas de efluxo pode restaurar a eficácia dos antibióticos, mas também destacam os desafios substanciais envolvidos no desenvolvimento de inibidores eficazes. A necessidade de alta especificidade para as bombas-alvo e a minimização dos efeitos colaterais são aspectos cruciais que ainda precisam ser superados (Du *et al.*, 2018).

Além disso, a farmacocinética e a biodisponibilidade dos inibidores são áreas que necessitam de mais investigação para garantir que esses compostos sejam eficazes em contextos clínicos reais, a atividade dos sistemas de efluxo pode ser inespecífica e excretar diferentes antibióticos, de diferentes classes ou subclasses, ou pode ser uma atividade específica para uma droga, classe e subclasse de antibiótico. Existem também mecanismos de efluxo adquiridos por plasmídeos, que geralmente não dependem de hiperexpressão (Venter *et al.*, 2015). Embora a inibição das bombas de efluxo se apresente como uma estratégia promissora para restaurar a eficácia dos antibióticos, o desenvolvimento de inibidores específicos e clinicamente viáveis enfrenta desafios significativos, incluindo a necessidade de alta especificidade e minimização dos efeitos colaterais.

4. CONCLUSÃO

Por fim, a importância de políticas de saúde pública que promovam o uso racional de antibióticos não pode ser subestimada. A resistência bacteriana é um problema global que exige uma resposta coordenada, envolvendo não apenas a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos, mas também a educação dos profissionais de saúde e do público em geral sobre o uso apropriado dos antibióticos. A colaboração entre cientistas, profissionais de saúde e a indústria farmacêutica é essencial para acelerar a translação das descobertas científicas para a prática clínica e mitigar o impacto das bombas de efluxo na resistência bacteriana e garantir a proteção da saúde pública global. Somente com esforços coordenados será possível superar os obstáculos impostos pela resistência bacteriana e preservar a eficácia das terapias antimicrobianas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Franciscana pela oportunidade participarmos do XXVIII SEPE;

Ao meu orientador por toda ajuda e orientações;

Aos meus colegas pela ajuda na escrita.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Mateus Lima et al. Resistência bacteriana: uma ameaça global. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 19741-19748, 2023.

BLAIR, Jessica MA; PIDDOCK, Laura JV. How to measure export via bacterial multidrug resistance efflux pumps. **MBio**, v. 7, n. 4, p. 10.1128/mbio.00840-16, 2016.

BUENO, P. S. A.; SEIXAS, F. A. V. ESTUDO ESTRUTURAL DA BOMBA DE EFLUXO RV1258c COMO ALVO PARA COMBATE A RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS CONTRA ANTIBIÓTICOS. In: Anais do II Simpósio em Produção Sustentável e Saúde Animal, 2017. **Anais**. Umuarama, 2017, UEM, p. 21.

CUSTÓDIO, Júlia. **Bactérias resistentes também são ameaça fora dos hospitais**, Jornal USP, 22/11/2023. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-v-estudo-da-usp-detecta-a-presenca-de-bacterias-resistentes-a-antimicrobianos-no-meio-ambiente/>.

DA GAMA, F., Silva, R., Pereira, L., & Souza, M. (2019). **Impacto dos antibióticos na saúde pública: uma revisão histórica**. Revista Brasileira de Medicina, 45(3), 123-134.

DA SILVA, Ana Luísa Cota Mateiro. **A Contribuição de Bombas de Efluxo para a Resistência em *Arcobacter butzleri***. 2017. Dissertação de Mestrado. Universidade da Beira Interior (Portugal).

DA SILVA ALVES, Jéssica Wedna. ANTIBIÓTICOS E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA QUESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA. **Revista Multidisciplinar em saúde**, v. 2, n. 2, p. 38-38, 2021.

DU, Dijun et al. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 9, p. 523-539, 2018.

FREITAS, Carolina Saliba de et al. Trends in the epidemiological and microbiological profiles of infectious keratitis in southeastern Brazil. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 86, p. 345-352, 2022.

LI, Xian-Zhi; PLÉSIAT, Patrick; NIKAIDO, Hiroshi. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n. 2, p. 337-418, 2015.

NIKAIIDO, Hiroshi. Multidrug resistance in bacteria. **Annual review of biochemistry**, v. 78, n. 1, p. 119-146, 2009.

SCAINI, JLRSLR. Desenvolvimento e avaliação de modelos computacionais da bomba de efluxo Rv1258c e de uma membrana de PIM2 de *Mycobacterium tuberculosis* como alvo de antimicrobianos. **Universidade Federal do Rio Grande**, 2020.

SUN, Jingjing; DENG, Ziqing; YAN, Aixin. Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 453, n. 2, p. 254-267, 2014.

TEIXEIRA, Alysso Ribeiro et al. **Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos**. 2019.

VENTER, Henrietta et al. RND-type drug efflux pumps from Gram-negative bacteria: molecular mechanism and inhibition. **Frontiers in microbiology**, v. 6, p. 377, 2015.