

OS PRINCIPAIS SISTEMAS DE EFLUXO EM *ESCHERICHIA COLI* E SEU PAPEL NA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA, UMA REVISÃO NARRATIVA

THE MAIN EFFLUX SYSTEMS IN *ESCHERICHIA COLI* AND THEIR ROLE IN ANTIMICROBIAL RESISTANCE, A NARRATIVE REVIEW

OS PRINCIPAIS SISTEMAS DE EFLUXO EM *ESCHERICHIA COLI* E SEU PAPEL NA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA, UMA REVISÃO NARRATIVA

Lucas dos Santos Sa¹

RESUMO: A resistência antimicrobiana representa um dos maiores desafios da saúde pública global, sendo *Escherichia coli* um dos principais patógenos associados a infecções comunitárias e hospitalares. Entre os diversos mecanismos envolvidos na resistência bacteriana, os sistemas de efluxo destacam-se por sua capacidade de extrusar uma ampla variedade de compostos tóxicos, incluindo antibióticos de diferentes classes, reduzindo a concentração intracelular desses agentes e comprometendo sua eficácia terapêutica. Em *E. coli*, múltiplos sistemas de efluxo pertencentes a diferentes famílias estão bem caracterizados, com destaque para a família RND (Resistance-Nodulation-Division), especialmente o sistema AcrAB-TolC. Esta revisão narrativa tem como objetivo discutir de forma integrada os principais sistemas de efluxo descritos em *E. coli*, suas características estruturais e funcionais, mecanismos de regulação, substratos transportados e sua relevância no contexto da resistência antimicrobiana, além de abordar estratégias terapêuticas voltadas à inibição desses sistemas.

Palavras-chave: *Escherichia coli*. Bombas de efluxo. Resistência antimicrobiana. AcrAB-TolC. Inibidores de bombas de efluxo.

ABSTRACT: Antimicrobial resistance represents one of the greatest challenges to global public health, with *Escherichia coli* being one of the main pathogens associated with community- and hospital-acquired infections. Among the various mechanisms involved in bacterial resistance, efflux systems stand out due to their ability to extrude a wide range of toxic compounds, including antibiotics from different classes, thereby reducing the intracellular concentration of these agents and compromising their therapeutic efficacy. In *E. coli*, multiple efflux systems belonging to different families have been well characterized, with particular emphasis on the RND (Resistance-Nodulation-Division) family, especially the AcrAB-TolC system. This narrative review aims to discuss, in an integrated manner, the main efflux systems described in *E. coli*, their structural and functional characteristics, regulatory mechanisms, transported substrates, and their relevance in the context of antimicrobial resistance, as well as to address therapeutic strategies aimed at inhibiting these systems.

Keywords: *Escherichia coli*. Efflux pumps. Antimicrobial resistance. AcrAB-TolC. Efflux pump inhibitors.

¹ Licenciado em Ciências Biológicas pela Universidade Regional do Cariri-URCA.

RESUMEN: La resistencia antimicrobiana representa uno de los mayores desafíos para la salud pública global, siendo *Escherichia coli* uno de los principales patógenos asociados a infecciones adquiridas en la comunidad y en el ámbito hospitalario. Entre los diversos mecanismos implicados en la resistencia bacteriana, los sistemas de eflujo se destacan por su capacidad de expulsar una amplia variedad de compuestos tóxicos, incluidos antibióticos de diferentes clases, reduciendo la concentración intracelular de estos agentes y comprometiendo su eficacia terapéutica. En *E. coli*, múltiples sistemas de eflujo pertenecientes a diferentes familias han sido bien caracterizados, con especial énfasis en la familia RND (Resistance-Nodulation-Division), particularmente el sistema AcrAB-TolC. Esta revisión narrativa tiene como objetivo discutir de manera integrada los principales sistemas de eflujo descritos en *E. coli*, sus características estructurales y funcionales, los mecanismos de regulación, los sustratos transportados y su relevancia en el contexto de la resistencia antimicrobiana, además de abordar estrategias terapéuticas dirigidas a la inhibición de estos sistemas.

Palabras clave: *Escherichia coli*. Bombas de eflujo. Resistencia antimicrobiana. AcrAB-TolC. Inhibidores de bombas de eflujo.

I. INTRODUÇÃO

Escherichia coli é uma bactéria Gram-negativa amplamente distribuída no trato gastrointestinal humano, onde atua como comensal, mas que também inclui cepas patogênicas responsáveis por uma variedade de infecções, como infecções do trato urinário, septicemias, gastroenterites e infecções intra-abdominais. A emergência e disseminação de cepas multirresistentes de *E. coli* têm comprometido significativamente a eficácia das terapias antimicrobianas convencionais, tornando essa espécie um modelo relevante para o estudo dos mecanismos de resistência bacteriana (Pitout *et al.*, 2022).

A resistência antimicrobiana em *E. coli* é multifatorial, envolvendo alterações de permeabilidade da membrana, produção de enzimas inativadoras de antibióticos, modificações de alvos moleculares e a expressão de sistemas de efluxo. Entre esses mecanismos, as bombas de efluxo exercem papel central, pois conferem resistência intrínseca e adquirida a uma ampla gama de compostos estruturalmente distintos, além de contribuírem para fenótipos de multirresistência (Nasrollahian *et al.*, 2024).

A maioria das cepas de *E. coli* é considerada comensal e exerce funções benéficas, como a síntese de vitaminas (especialmente vitamina K), a competição com microrganismos patogênicos e a modulação do sistema imunológico. No entanto, determinadas linhagens adquiriram fatores de virulência por meio de mutações e transferência horizontal de genes, tornando-se patogênicas. Essas cepas são classificadas em diferentes patotipos, como *E. coli* enteropatogênica (EPEC), enterotoxigênica (ETEC), entero-hemorrágica (EHEC), enteroinvasiva (EIEC), enteroagregativa (EAEC) e uropatogênica (UPEC), cada uma

associada a mecanismos específicos de patogenicidade e manifestações clínicas distintas (Connor *et al.*, 2023).

Os sistemas de efluxo bacterianos atuam como transportadores ativos que utilizam gradientes eletroquímicos ou energia derivada da hidrólise de ATP para extrusar substâncias potencialmente tóxicas do citoplasma ou do periplasma para o meio extracelular. Em *E. coli*, esses sistemas estão associados não apenas à resistência a antibióticos, mas também à adaptação a estresses ambientais, virulência e formação de biofilmes (Sadeghi *et al.*, 2024). Diante desse contexto, compreender os principais sistemas de efluxo de *E. coli* é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de restaurar a atividade de antibióticos e conter o avanço da resistência antimicrobiana.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, conduzida com o objetivo de reunir, analisar e discutir de forma crítica os principais estudos relacionados aos sistemas de efluxo descritos em *Escherichia coli*, com ênfase em sua classificação, estrutura, mecanismos de funcionamento, regulação e relevância no contexto da resistência antimicrobiana. A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas amplamente reconhecidas, incluindo Google acadêmico, Scielo, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, por serem fontes consolidadas de literatura nas áreas de microbiologia, farmacologia e resistência antimicrobiana. Adicionalmente, foram consultados artigos clássicos e revisões de referência citados nos estudos selecionados, com o intuito de complementar e aprofundar a análise temática.

Foram utilizados descritores e combinações de termos em inglês, de forma a maximizar a abrangência da busca, incluindo, mas não se limitando a: “*Escherichia coli*”, “*efflux pumps*”, “*multidrug resistance*”, “*AcrAB-TolC*”, “*RND family*”, “*efflux pump inhibitors*” e “*antimicrobial resistance*”. Os termos foram combinados por meio de operadores booleanos (AND e OR), conforme a estratégia específica de cada base de dados. Os critérios de inclusão contemplaram artigos originais, revisões sistemáticas e narrativas, bem como trabalhos que abordassem aspectos estruturais, funcionais, regulatórios ou clínicos dos sistemas de efluxo em *E. coli*. Foram priorizados estudos publicados em inglês, português e espanhol em periódicos revisados por pares publicados nos últimos 5 anos, a fim de incluir tanto estudos clássicos quanto avanços mais recentes relevantes para a temática.

Foram excluídos trabalhos que não abordassem diretamente *E. coli*, estudos focados exclusivamente em outras espécies bacterianas sem correlação direta com os sistemas de efluxo dessa espécie, artigos com informações redundantes ou insuficientes para os objetivos desta revisão, bem como publicações não científicas, como resumos de congressos, editoriais e opiniões. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise integral dos artigos potencialmente relevantes. As informações extraídas incluíram dados sobre os tipos de sistemas de efluxo descritos, famílias envolvidas, estrutura molecular, mecanismos energéticos, espectro de substratos, fatores regulatórios, impacto na resistência antimicrobiana e implicações terapêuticas.

Os estudos selecionados foram analisados de forma qualitativa e integrativa, permitindo a construção de uma visão abrangente e crítica sobre o papel dos sistemas de efluxo em *E. coli*. Por se tratar de uma revisão narrativa, não foi realizada análise quantitativa ou metanálise dos dados, nem avaliação formal de risco de viés, sendo o foco direcionado à contextualização conceitual, comparação de achados e identificação de tendências e lacunas na literatura. Essa abordagem metodológica permitiu a consolidação do conhecimento atual sobre os sistemas de efluxo em *Escherichia coli*, fornecendo subsídios teóricos relevantes para a compreensão de sua importância na resistência antimicrobiana e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas à modulação desses sistemas.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Classificação dos Sistemas de Efluxo em *Escherichia coli*

Os sistemas de efluxo bacterianos são classificados com base em critérios estruturais, energéticos e funcionais, refletindo diferenças na arquitetura proteica, na fonte de energia utilizada para o transporte e na especificidade de substratos. Em *Escherichia coli*, foram identificadas cinco principais famílias de bombas de efluxo: RND (Resistance-Nodulation-Division), MFS (Major Facilitator Superfamily), SMR (Small Multidrug Resistance), ABC (ATP-Binding Cassette) e MATE (Multidrug And Toxic Compound Extrusion) (Salgado *et al.*, 2024).

Essas famílias atuam de forma complementar, conferindo à bactéria uma notável capacidade de adaptação frente à pressão seletiva exercida por antibióticos e outros agentes tóxicos. Enquanto algumas bombas apresentam espectro restrito de substratos e função mais específica, outras são altamente promíscuas, sendo capazes de extrusar compostos estruturalmente diversos. Essa diversidade funcional contribui para a resistência intrínseca de

E. coli e facilita o surgimento de fenótipos de multirresistência quando ocorre superexpressão ou ativação coordenada desses sistemas (Pouresmaeil *et al.*, 2023).

3.2 Bomba de efluxo AcrAB-TolC

O sistema AcrAB-TolC representa um dos exemplos mais bem caracterizados de bombas de efluxo do tipo RND (*Resistance-Nodulation-Division*) em bactérias Gram-negativas, desempenhando um papel central na fisiologia e na resistência antimicrobiana de *Escherichia coli*. Sua relevância decorre não apenas da ampla gama de substratos que consegue extrusar, mas também de sua elevada eficiência e integração estrutural entre as duas membranas bacterianas, permitindo a remoção direta de compostos tóxicos do citoplasma e do espaço periplasmático para o meio extracelular (Jang, 2023).

Do ponto de vista estrutural e funcional, o complexo AcrAB-TolC é formado por três componentes que atuam de maneira coordenada. AcrB, localizado na membrana interna, é o principal transportador e pertence à família RND, utilizando a força próton-motriz como fonte de energia para o transporte ativo de substratos. Essa proteína apresenta múltiplos sítios de ligação, organizados em domínios funcionais distintos, o que explica sua capacidade de reconhecer e transportar moléculas estruturalmente diversas. AcrA, por sua vez, é uma proteína periplasmática adaptadora que promove o acoplamento entre AcrB e TolC, estabilizando o complexo e garantindo a continuidade do canal de efluxo. TolC forma um poro trimérico que atravessa a membrana externa e se projeta no periplasma, funcionando como a via final de extrusão dos substratos para o meio externo (Sekar *et al.*, 2022).

A ampla especificidade de substratos do sistema AcrAB-TolC confere a *E. coli* uma vantagem adaptativa significativa, especialmente em ambientes ricos em compostos potencialmente tóxicos. Além de antibióticos de diferentes classes, como fluoroquinolonas, β -lactâmicos, tetraciclinas, macrolídeos e cloranfenicol, o sistema é capaz de extrusar corantes, detergentes, ácidos biliares, solventes orgânicos e metabólitos secundários de origem vegetal. Essa característica explica, em grande parte, o envolvimento direto do sistema na multirresistência e na tolerância cruzada a antimicrobianos e biocidas (Alenazy, 2022).

No contexto clínico, a superexpressão do sistema AcrAB-TolC é frequentemente associada a alterações em genes regulatórios globais, como *marA*, *soxS* e *rob*, bem como a mutações em repressores locais, como *acrR*. Essas modificações levam ao aumento da transcrição dos genes *acrA* e *acrB*, resultando em maior capacidade de efluxo e redução da concentração intracelular de antibióticos. Consequentemente, cepas de *E. coli* com AcrAB-TolC

hiperativo apresentam fenótipos de resistência de baixo a moderado nível, que, quando combinados com outros mecanismos, como mutações em alvos moleculares ou produção de β -lactamases, podem culminar em perfis de resistência clinicamente relevantes (Wan *et al.*, 2022).

Além de seu papel na resistência antimicrobiana, o sistema AcrAB-TolC está envolvido em processos fisiológicos importantes, como a adaptação ao estresse ambiental, a sobrevivência em nichos hostis e a persistência bacteriana. Essa multifuncionalidade reforça o interesse no sistema como alvo estratégico para o desenvolvimento de inibidores de bombas de efluxo, capazes de restaurar a atividade de antibióticos convencionais e contribuir para novas abordagens no combate à resistência bacteriana (Jiang *et al.*, 2025).

3.3 Bomba de efluxo AcrD

A bomba de efluxo AcrD de *Escherichia coli* integra a superfamília RND (Resistance-Nodulation-Division) e desempenha um papel relevante na resistência intrínseca e adquirida dessa bactéria frente a diversos compostos antimicrobianos, especialmente antibióticos hidrofílicos. Assim como outros sistemas RND presentes em bactérias Gram-negativas, a AcrD atua como parte de um complexo tripartite que atravessa todo o envelope celular, geralmente constituído pela proteína transportadora da membrana interna (AcrD), pela proteína adaptadora periplasmática AcrA e pelo canal de membrana externa TolC. Essa organização estrutural permite a extrusão direta de substratos do citoplasma ou do periplasma para o meio extracelular, evitando o acúmulo intracelular de agentes tóxicos (Maldonado *et al.*, 2023).

Funcionalmente, a AcrD é reconhecida principalmente por sua afinidade por antibióticos aminoglicosídeos, como gentamicina, tobramicina e amicacina, além de outros compostos hidrofílicos e moléculas aniónicas. Diferentemente de bombas como AcrB, que apresentam um espectro de substratos mais amplo e incluem moléculas hidrofóbicas, a AcrD mostra uma especialização funcional, contribuindo de forma significativa para a tolerância de *E. coli* a fármacos que, em princípio, teriam maior dificuldade de atravessar a membrana externa. A atividade da AcrD é dependente do gradiente eletroquímico de prótons, utilizando a força próton-motriz como fonte de energia para o transporte ativo (Yamasaki *et al.*, 2023).

A expressão do gene *acrD* é finamente regulada em resposta a condições ambientais e à presença de antibióticos. Estudos demonstram que reguladores globais, como o sistema de dois componentes BaeSR, desempenham um papel central na indução de AcrD frente ao estresse químico, particularmente na presença de aminoglicosídeos. Essa regulação adaptativa reforça a importância da AcrD como um mecanismo de resposta rápida à pressão seletiva imposta por

agentes antimicrobianos, contribuindo para a sobrevivência bacteriana em ambientes hostis (Di Maso, 2024).

Do ponto de vista metodológico, a participação da AcrD na resistência antimicrobiana é frequentemente investigada por meio da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) em cepas selvagens e mutantes com deleção de AcrD, bem como na presença de inibidores de bombas de efluxo. Reduções significativas na CIM de aminoglicosídeos em cepas deficientes em AcrD ou tratadas com moduladores de efluxo são interpretadas como evidência direta do envolvimento desse sistema na extrusão dos antibióticos. Ensaios complementares, como acúmulo intracelular de fármacos ou corantes fluorescentes, também são utilizados para corroborar a atividade funcional da bomba (Khazaal *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a bomba de efluxo AcrD representa um alvo de grande interesse em estudos voltados ao desenvolvimento de estratégias adjuvantes capazes de restaurar a eficácia de antibióticos, especialmente os aminoglicosídeos. A inibição desse sistema pode aumentar a concentração intracelular dos fármacos e potencializar sua atividade bactericida, reforçando a relevância da AcrD tanto do ponto de vista microbiológico quanto farmacológico, particularmente em investigações que buscam compreender e contornar os mecanismos de resistência em *E. coli* (Alav *et al.*, 2022).

3.4 Bomba de efluxo AcrEF

A bomba de efluxo AcrEF de *Escherichia coli* integra a família RND (*Resistance-Nodulation-Division*), um dos sistemas de efluxo mais relevantes em bactérias Gram-negativas devido ao seu amplo espectro de substratos e à sua contribuição para fenótipos de multirresistência. Estruturalmente, a AcrEF constitui um complexo tripartite que atravessa todo o envelope celular, sendo composto pela proteína transportadora de membrana interna AcrF, pela proteína adaptadora periplasmática AcrE e pela proteína de membrana externa TolC, a mesma utilizada por outros sistemas RND em *E. coli*. Essa organização permite a extrusão direta de compostos tóxicos do citoplasma ou do periplasma para o meio extracelular, contornando a barreira adicional representada pela membrana externa (Nasralddin *et al.*, 2025).

Funcionalmente, a AcrEF apresenta elevada similaridade com o sistema AcrAB-TolC, considerado o principal sistema de efluxo constitutivo de *E. coli*. No entanto, a expressão de acrEF é geralmente baixa em condições basais, sendo frequentemente induzida em situações específicas, como mutações regulatórias, estresse ambiental ou exposição a agentes antimicrobianos. Essa característica confere à AcrEF um papel compensatório ou

complementar, atuando na manutenção da resistência quando outros sistemas de efluxo estão ausentes ou apresentam atividade reduzida (Albarri *et al.*, 2024).

A AcrEF é capaz de extrusar uma ampla variedade de substratos, incluindo antibióticos de diferentes classes, como fluoroquinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas e alguns β -lactâmicos, além de corantes, detergentes e compostos hidrofóbicos. Essa versatilidade reforça sua importância na diminuição da concentração intracelular de agentes antimicrobianos e, consequentemente, na redução da eficácia terapêutica. Em cepas clínicas ou laboratoriais que apresentam superexpressão de acrEF, observa-se frequentemente um aumento significativo dos valores de concentração inibitória mínima (CIM), sobretudo para antibióticos reconhecidos como substratos de sistemas RND (Bhogal *et al.*, 2025).

Do ponto de vista regulatório, a expressão do operon acrEF pode ser influenciada por reguladores globais associados à resposta ao estresse e à resistência antimicrobiana, como MarA, SoxS e Rob, embora de forma menos pronunciada quando comparada ao operon acrAB. Alterações nesses sistemas regulatórios podem levar à ativação cruzada de bombas de efluxo, contribuindo para fenótipos complexos de resistência múltipla (Hillman, 2022).

Em estudos metodológicos voltados à avaliação da inibição de bombas de efluxo, a AcrEF tem sido considerada um alvo relevante, especialmente em modelos experimentais nos quais o sistema AcrAB é inativado. Nesses contextos, a redução da CIM de antibióticos na presença de potenciais inibidores de bombas de efluxo sugere a participação funcional da AcrEF na extrusão dos fármacos testados. Assim, a caracterização desse sistema amplia a compreensão dos mecanismos redundantes de resistência em *E. coli* e reforça a necessidade de abordagens terapêuticas capazes de inibir simultaneamente múltiplas bombas de efluxo para a reversão efetiva da resistência antimicrobiana (Ding *et al.*, 2023).

3.5 Bomba de efluxo MdtABC-TolC

A bomba de efluxo MdtABC-TolC é um sistema de transporte ativo pertencente à família RND (*Resistance-Nodulation-Division*), amplamente estudado em *Escherichia coli* devido ao seu papel relevante na resistência intrínseca e adquirida a múltiplos agentes antimicrobianos e compostos tóxicos. Esse sistema atua como um complexo tripartite que atravessa toda a envoltória celular das bactérias Gram-negativas, permitindo a extrusão eficiente de substratos diretamente do citoplasma ou do espaço periplasmático para o meio extracelular (Kerek *et al.*, 2023).

Do ponto de vista estrutural, a MdtABC-TolC é composta por três elementos principais: MdtB e MdtC, que são transportadores da membrana interna pertencentes à família RND; MdtA, uma proteína adaptadora localizada no periplasma; e TolC, uma porina localizada na membrana externa que funciona como o canal final de saída. Diferentemente de outras bombas RND clássicas, como AcrAB-TolC, o sistema MdtABC apresenta uma organização funcional peculiar, na qual MdtB e MdtC formam um heterotrimero funcional, sendo ambos essenciais para a atividade de efluxo, enquanto MdtA conecta esse complexo ao TolC, garantindo a continuidade do canal de extrusão (Avetisyan *et al.*, 2025).

Funcionalmente, a bomba MdtABC-TolC é capaz de exportar uma ampla variedade de substratos, incluindo antibióticos, detergentes, corantes, sais biliares e metais pesados, como o cobre. Estudos indicam que esse sistema está particularmente envolvido na resistência a compostos anfifílicos e agentes que se acumulam no periplasma, contribuindo para a adaptação bacteriana a ambientes hostis. A energia necessária para o transporte ativo é derivada do gradiente de prótons da membrana interna, característica típica dos sistemas RND (López-Islas *et al.*, 2023).

A expressão do operon mdtABC é rigidamente regulada por sistemas de resposta a estresses ambientais. Em *E. coli*, sua ativação está associada principalmente ao sistema regulatório de dois componentes BaeSR, que responde a danos na envoltória celular e à presença de compostos tóxicos. Além disso, há evidências de interações regulatórias com outros sistemas globais de estresse, como CpxAR, sugerindo que a MdtABC-TolC integra uma rede adaptativa complexa voltada à sobrevivência bacteriana sob pressão antimicrobiana (Sarmah, 2023).

Do ponto de vista clínico e farmacológico, embora a MdtABC-TolC não seja considerada a principal bomba de efluxo responsável pela resistência a antibióticos em *E. coli*, seu papel complementar e sinérgico com outros sistemas, especialmente o AcrAB-TolC, é amplamente reconhecido. Em condições de superexpressão ou em cepas submetidas a estresses específicos, a MdtABC-TolC pode contribuir significativamente para o fenótipo de multirresistência, dificultando a eficácia terapêutica. Assim, esse sistema representa um alvo relevante em estudos de inibição de bombas de efluxo, especialmente em abordagens que visam restaurar a atividade de antibióticos por meio de moduladores ou inibidores específicos. Esse tipo de descrição está alinhado com o padrão de texto corrido exigido em revisões narrativas e se integra bem a discussões metodológicas e mecanísticas sobre resistência mediada por efluxo bacteriano, como as que você vem desenvolvendo em seus manuscritos (Liu *et al.*, 2023).

3.6 Sistemas MFS (Major Facilitator Superfamily)

Em *Escherichia coli*, os transportadores da superfamília MFS (Major Facilitator Superfamily) exercem um papel central na resistência antimicrobiana, especialmente por contribuírem para a resistência intrínseca ou basal da bactéria e por atuarem de forma sinérgica com outros mecanismos de resistência, como alterações de permeabilidade e sistemas de efluxo mais eficientes, a exemplo dos pertencentes à família RND. Esses transportadores são proteínas integrais de membrana que utilizam, majoritariamente, o gradiente eletroquímico de prótons como fonte de energia para promover a extrusão de substâncias potencialmente tóxicas do citoplasma bacteriano (Li, 2022).

O MdfA é um dos exemplos mais bem caracterizados em *E. coli* e se destaca por sua notável versatilidade de substratos, sendo capaz de extrusar antibióticos estruturalmente diversos, como cloranfenicol, eritromicina, tetraciclinas, fluoroquinolonas e compostos catiônicos, além de corantes e detergentes. Essa ampla especificidade torna o MdfA particularmente relevante no contexto da multirresistência, uma vez que sua expressão pode reduzir de forma moderada, porém clinicamente significativa, a concentração intracelular de múltiplos agentes antimicrobianos, favorecendo a sobrevivência bacteriana sob pressão seletiva (Li, 2023).

O transportador EmrB, que geralmente atua em conjunto com a proteína EmrA, também pertence à superfamília MFS e está envolvido principalmente na extrusão de compostos hidrofóbicos e agentes tóxicos, incluindo antibióticos e solventes orgânicos. Embora sua contribuição isolada para a resistência possa ser considerada limitada, a ativação do sistema EmrAB pode se tornar relevante em condições de estresse ambiental ou na presença de reguladores globais que aumentem sua expressão, ampliando o espectro de defesa da célula bacteriana (Muhammed, 2024).

Já o TetA representa um exemplo clássico de transportador MFS com especificidade mais restrita, estando diretamente associado à resistência às tetraciclinas. Esse sistema funciona como um antiporte próton-tetraciclina, promovendo a rápida remoção do antibiótico do citoplasma e impedindo sua ligação aos ribossomos bacterianos. A presença de genes *tetA*, frequentemente localizados em plasmídeos e outros elementos genéticos móveis, facilita sua disseminação horizontal entre bactérias, contribuindo de maneira significativa para a ampla distribuição da resistência às tetraciclinas em ambientes clínicos e ambientais (Paggi, 2024).

Embora os transportadores MFS apresentem, em geral, menor eficiência de extrusão quando comparados aos sistemas da família RND, sua importância não deve ser subestimada. Em cepas multirresistentes, esses sistemas podem atuar como mecanismos complementares, reduzindo a eficácia de antibióticos em concentrações subinibitórias e criando um cenário favorável para a seleção e manutenção de outros determinantes de resistência. Assim, os transportadores MFS desempenham um papel estratégico na adaptação de *E. coli* a ambientes hostis e representam alvos relevantes em estudos voltados ao desenvolvimento de inibidores de bombas de efluxo e de novas abordagens terapêuticas (Pebdeni *et al.*, 2022).

3.7 Sistemas SMR (Small Multidrug Resistance), ABC (ATP-Binding Cassette), MATE, Multidrug And Toxic compound Extrusion)

Os sistemas de efluxo bacteriano pertencentes às famílias SMR, ABC e MATE desempenham papéis complementares na adaptação e sobrevivência de *Escherichia coli* frente a ambientes hostis, embora apresentem diferenças marcantes quanto à estrutura, fonte de energia e especificidade de substrato (Ahn *et al.*, 2025).

Os transportadores da família SMR (Small Multidrug Resistance) caracterizam-se por seu pequeno tamanho, geralmente constituídos por proteínas com cerca de 100 a 120 aminoácidos organizadas em quatro hélices transmembranares. Esses sistemas operam, em sua maioria, como antiportes próton/substrato, utilizando o gradiente eletroquímico de prótons para promover a extrusão de compostos tóxicos. Em *E. coli*, o sistema EmrE é o representante mais estudado e atua principalmente na remoção de moléculas lipofílicas e catiônicas, como sais de amônio quaternário, corantes e desinfetantes. Embora sua contribuição direta para a resistência a antibióticos clínicos seja considerada limitada quando comparada a sistemas maiores, como os da família RND, os transportadores SMR exercem papel relevante na tolerância a biocidas e agentes ambientais, o que pode favorecer a seleção e a manutenção de fenótipos multirresistentes (Yang *et al.*, 2023).

Os sistemas pertencentes à família ABC (ATP-Binding Cassette) distinguem-se por utilizar a energia proveniente da hidrólise de ATP para o transporte ativo de uma ampla variedade de substratos. Estruturalmente, esses sistemas são compostos por domínios transmembranares associados a domínios citoplasmáticos de ligação ao ATP. Em *E. coli*, embora os transportadores ABC não estejam classicamente associados à resistência antimicrobiana direta, eles desempenham funções essenciais na homeostase celular, incluindo o transporte de

íons, açúcares, aminoácidos e outros metabólitos. Além disso, alguns sistemas ABC podem contribuir indiretamente para a resistência, seja pela remoção de compostos tóxicos intracelulares, seja pela manutenção do equilíbrio metabólico em condições de estresse, permitindo à bactéria sobreviver em ambientes com pressão seletiva imposta por antimicrobianos (Zhang *et al.*, 2024).

Já os transportadores da família MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion) utilizam gradientes de prótons ou de sódio como fonte de energia para a extrusão de fármacos e outras substâncias nocivas. Esses sistemas apresentam maior afinidade por compostos anfipáticos e catiônicos, incluindo diversas fluoroquinolonas. Em *E. coli*, o sistema DinF é um exemplo representativo dessa família e tem sido associado a níveis adicionais de resistência, especialmente quando expresso em conjunto com outros mecanismos, como mutações em alvos moleculares ou a atividade de bombas de efluxo de outras famílias. Assim, os transportadores MATE atuam de forma complementar, contribuindo para um fenótipo de resistência multifatorial e reforçando a capacidade adaptativa da bactéria frente a diferentes agentes antimicrobianos (Compagne *et al.*, 2023). Em conjunto, esses sistemas evidenciam que, mesmo quando não são os principais determinantes da resistência clínica, as bombas de efluxo das famílias SMR, ABC e MATE exercem funções cruciais na tolerância a compostos tóxicos, na adaptação ao estresse ambiental e na sustentação de fenótipos multirresistentes em *E. coli* (De Sá *et al.*, 2025).

12

3.8 Regulação da Expressão dos Sistemas de Efluxo

A expressão dos sistemas de efluxo em *E. coli* é rigidamente controlada por uma complexa rede regulatória, que integra sinais ambientais, metabólicos e relacionados ao estresse celular. Reguladores globais como MarA, SoxS e Rob desempenham papel central nesse processo, promovendo a superexpressão de bombas de efluxo em resposta à exposição a antibióticos, agentes oxidativos e compostos tóxicos (Ran *et al.*, 2022).

Mutações nos genes que codificam esses reguladores ou em seus promotores podem levar à ativação constitutiva do sistema AcrAB-TolC, resultando em fenótipos de resistência persistentes e clinicamente relevantes. Além disso, a regulação coordenada das bombas de efluxo com outros mecanismos de resistência, como a redução da expressão de porinas, intensifica o impacto desses sistemas na falha terapêutica (Pitt *et al.*, 2025).

3.9 Importância Clínica e Estratégias Terapêuticas

Os sistemas de efluxo representam um dos principais fatores associados à falha terapêutica em infecções causadas por *E. coli*. Ao reduzir a concentração intracelular de antibióticos, essas bombas permitem a sobrevivência bacteriana mesmo na presença de concentrações consideradas terapêuticas, favorecendo a seleção de cepas cada vez mais resistentes (Mitchison-Field, 2023). Nesse contexto, os inibidores de bombas de efluxo (IBEs) emergem como uma estratégia promissora para restaurar a eficácia de antibióticos convencionais. A combinação de antibióticos com IBEs tem demonstrado, em estudos in vitro, redução significativa das concentrações inibitórias mínimas e reversão parcial de fenótipos de resistência. Entretanto, a translação clínica desses compostos ainda enfrenta desafios relacionados à toxicidade, seletividade e estabilidade farmacocinética (Russell *et al.*, 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sistemas de efluxo bacterianos desempenham papel central na resistência antimicrobiana observada em *Escherichia coli*, constituindo um dos principais determinantes da resistência intrínseca e adquirida a múltiplas classes de antibióticos. Ao longo desta revisão, evidenciou-se que a diversidade estrutural e funcional das bombas de efluxo, distribuídas em diferentes famílias, confere a essa espécie notável capacidade adaptativa frente à pressão seletiva imposta pelo uso extensivo de agentes antimicrobianos. Entre esses sistemas, aqueles pertencentes à família RND, especialmente o complexo AcrAB-TolC, destacam-se pelo amplo espectro de substratos, elevada eficiência de extrusão e impacto clínico significativo.

A atuação dos sistemas de efluxo vai além da simples remoção de antibióticos do interior da célula bacteriana, estando intimamente associada a processos fisiológicos essenciais, como adaptação ao estresse ambiental, virulência, formação de biofilmes e persistência bacteriana. Essa multifuncionalidade reforça o papel desses sistemas como componentes centrais da fisiologia de *E. coli* e explica, em parte, a dificuldade em erradicar infecções causadas por cepas multirresistentes. Ademais, a interação sinérgica entre bombas de efluxo e outros mecanismos de resistência, como a produção de β -lactamases e a redução da permeabilidade da membrana externa, intensifica o fenômeno da multirresistência e contribui para falhas terapêuticas recorrentes.

Do ponto de vista clínico, a superexpressão de sistemas de efluxo representa um desafio significativo para o tratamento de infecções por *E. coli*, uma vez que pode reduzir drasticamente

a concentração intracelular de antibióticos, mesmo quando administrados em doses terapêuticas adequadas. Esse cenário favorece a seleção de subpopulações bacterianas mais resistentes e limita as opções terapêuticas disponíveis, sobretudo em ambientes hospitalares. Nesse contexto, a compreensão detalhada dos mecanismos de funcionamento e regulação das bombas de efluxo torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de enfrentamento da resistência antimicrobiana.

A utilização de inibidores de bombas de efluxo surge como uma abordagem promissora para restaurar a atividade de antibióticos convencionais e potencializar terapias combinadas. Evidências experimentais demonstram que a modulação desses sistemas pode resultar em reduções significativas das concentrações inibitórias mínimas de diversos antibióticos, indicando seu potencial como adjuvantes terapêuticos. No entanto, a aplicação clínica desses compostos ainda enfrenta desafios relevantes, incluindo questões relacionadas à toxicidade, seletividade, estabilidade farmacocinética e padronização de metodologias para sua avaliação.

Dessa forma, avanços futuros na área dependem do fortalecimento da pesquisa básica e translacional, com foco na identificação de novos alvos moleculares, no desenvolvimento de moduladores de efluxo mais seletivos e seguros e na integração dessas estratégias com abordagens inovadoras, como nanotecnologia, terapias combinadas e medicina personalizada. Paralelamente, a harmonização de protocolos experimentais e critérios regulatórios é fundamental para viabilizar a translação clínica dessas descobertas.

14

Em síntese, os sistemas de efluxo de *Escherichia coli* representam alvos estratégicos no combate à resistência antimicrobiana. O aprofundamento do conhecimento sobre sua estrutura, função e regulação não apenas contribui para a compreensão dos mecanismos de resistência, mas também abre novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e sustentáveis, capazes de enfrentar um dos maiores desafios da medicina moderna.

REFERÊNCIAS

- AHN, Ju-Hyun et al. Intestinal *E. coli*-produced yersiniabactin promotes profibrotic macrophages in Crohn's disease. *Cell Host & Microbe*, v. 33, n. 1, p. 71-88. e9, 2025.
- ALAV, Ilyas; BAVRO, Vassiliy N.; BLAIR, Jessica MA. A role for the periplasmic adaptor protein AcrA in vetting substrate access to the RND efflux transporter AcrB. *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 4752, 2022.
- ALBARRI, Osman et al. Antimicrobial resistance of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates: involvement of AcrAB and OqxAB efflux pumps. *Current molecular pharmacology*, v. 17, n. 1, p. E310323215266, 2024.

ALENAZY, Rawaf. Drug efflux pump inhibitors: a promising approach to counter multidrug resistance in gram-negative pathogens by targeting AcrB protein from AcrAB-TolC multidrug efflux pump from *Escherichia coli*. *Biology*, v. 11, n. 9, p. 1328, 2022.

AVETISYAN, L. R. et al. P223 The role of horizontal Gene transfer in the development of resistance in *Achromobacter ruhlandii*. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 24, p. S139, 2025.

BHOGAL, Kirandeep et al. Strain-dependent contribution of the AcrAB-TolC efflux pump to *Klebsiella pneumoniae* physiology. *Microbiology*, v. 171, n. 12, p. 001647, 2025.

COMPAGNE, Nina et al. Update on the discovery of efflux pump inhibitors against critical priority Gram-negative bacteria. *Antibiotics*, v. 12, n. 1, p. 180, 2023.

CONNOR, Christopher H. et al. Multidrug-resistant *E. coli* encoding high genetic diversity in carbohydrate metabolism genes displace commensal *E. coli* from the intestinal tract. *PLoS Biology*, v. 21, n. 10, p. e3002329, 2023.

DE SÁ, Hiandrey Sabrina Torres et al. Detecção de bomba de efluxo em espécies de *Staphylococcus coagulase negativa* isoladas de mastite caprina. *Pubvet*, v. 19, n. 03, p. e1745-e1745, 2025.

DI MASO, Amanda M.; RUIZ, Cristian. Physiological Effects of TolC-Dependent Multidrug Efflux Pumps in *Escherichia coli*: Impact on Motility and Growth Under Stress Conditions. *MicrobiologyOpen*, v. 13, n. 6, p. e70006, 2024.

DING, Yinhuan et al. Role of efflux pumps, their inhibitors, and regulators in colistin resistance. *Frontiers in microbiology*, v. 14, p. 1207441, 2023. 15

HILLMAN, Tatiana. Reducing bacterial antibiotic resistance by targeting bacterial metabolic pathways and disrupting RND efflux pump activity. *Iberoamerican Journal of Medicine*, v. 4, n. 1, p. 60-74, 2022.

JANG, Soojin. AcrAB- TolC, a major efflux pump in Gram negative bacteria: toward understanding its operation mechanism. *BMB reports*, v. 56, n. 6, p. 326, 2023.

JIANG, Nan et al. Characterization of *Enterobacter cloacae* complex clinical isolates: comparative genomics and the role of the efflux pump AcrAB-TolC over-expression and NDM-1 production. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 15, p. 1705370, 2025.

KEREK, Ádám et al. In Vitro Microevolution and co-selection assessment of florfenicol impact on *Escherichia coli* resistance development. *Antibiotics*, v. 12, n. 12, p. 1728, 2023.

KHAZAAL, Mohamed T.; FARAAG, Ahmed HI; EL-HENDAWY, Hoda H. In vitro and in silico studies of enterobactin-inspired Ciprofloxacin and Fosfomycin first generation conjugates on the antibiotic resistant *E. coli* OQ866153. *BMC microbiology*, v. 24, n. 1, p. 95, 2024.

LI, Ying; GE, Xizhen. Role of berberine as a potential efflux pump inhibitor against MdfA from *Escherichia coli*: in vitro and in silico studies. *Microbiology Spectrum*, v. 11, n. 2, p. e03324-22, 2023.

LI, Ying; GE, Xizhen. Molecular dynamics investigation of MFS efflux pump MdfA reveals an intermediate state between its inward and outward conformations. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 1, p. 356, 2022.

LIU, Zishu et al. Deterministic effect of pH on shaping soil resistome revealed by metagenomic analysis. *Environmental science & technology*, v. 57, n. 2, p. 985-996, 2023.

LÓPEZ-ISLAS, J. J. et al. Identification of antimicrobial resistance genes in intestinal content from Coyote (*Canis latrans*). *Polish Journal of Veterinary Sciences*, v. 26, n. 1, p. 143-149, 2023.

MALDONADO, Jessica et al. The multidrug efflux pump regulator AcrR directly represses motility in *Escherichia coli*. *Mosphere*, v. 8, n. 5, p. e00430-23, 2023.

MITCHISON-FIELD, Lorna MY; BELIN, Brittany J. Bacterial lipid biophysics and membrane organization. *Current opinion in microbiology*, v. 74, p. 102315, 2023.

MUHAMMED, Muhammed T.; AKI-YALCIN, Esin. Molecular docking: principles, advances, and its applications in drug discovery. *Letters in Drug Design & Discovery*, v. 21, n. 3, p. 480-495, 2024.

NASRALDDIN, Nian Anwar et al. Tetracycline and chloramphenicol exposure induce decreased susceptibility to tigecycline and genetic alterations in AcrAB-TolC efflux pump regulators in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *PloS One*, v. 20, n. 1, p. e0315847, 2025.

NASROLLAHIAN, Sina; GRAHAM, Jay P.; HALAJI, Mehrdad. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 14, p. 1387497, 2024.

PAGGI, Joseph M.; PANDIT, Ayush; DROR, Ron O. The art and science of molecular docking. *Annual review of biochemistry*, v. 93, n. 1, p. 389-410, 2024.

PEBDENI, Azam Bagheri et al. Recent advances in optical biosensors for specific detection of *E. coli* bacteria in food and water. *Food Control*, v. 135, p. 108822, 2022.

PITOUT, Johann DD et al. *Escherichia coli* ST₁₁₉₃: following in the footsteps of *E. coli* ST₁₃₁. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 66, n. 7, p. e00511-22, 2022.

PITT, Norman et al. Bacterial membrane vesicles restore gut anaerobiosis. *npj Biofilms and Microbiomes*, v. 11, n. 1, p. 48, 2025.

POURESMAEIL, Mahin; AZIZI-DARGAHLOU, Shahnam. Factors involved in heterologous expression of proteins in *E. coli* host. *Archives of microbiology*, v. 205, n. 5, p. 212, 2023.

RAN, Fangli et al. Combined bactericidal process of lignin and silver in a hybrid nanoparticle on *E. coli*. *Advanced Composites and Hybrid Materials*, v. 5, n. 3, p. 1841-1851, 2022.

RUSSELL, Baylee J. et al. Intestinal transgene delivery with native *E. coli* chassis allows persistent physiological changes. *Cell*, v. 185, n. 17, p. 3263-3277. e15, 2022.

SADEGHI, Mohammad; MESTIVIER, Denis; SOBHANI, Iradj. Contribution of pks+ Escherichia coli (E. coli) to Colon Carcinogenesis. *Microorganisms*, v. 12, n. 6, p. 1111, 2024.

SALGADO, Heladia et al. RegulonDB v12.0: a comprehensive resource of transcriptional regulation in E. coli K-12. *Nucleic acids research*, v. 52, n. D1, p. D255-D264, 2024.

SARMAH, Priyam; MECH, Banasri. Gene Network Analysis of Efflux Pump Proteins in Escherichia coli. *Uttar pradesh journal of zoology*, v. 44, n. 6, p. 77-86, 2023.

SEKAR, Priyadharshini et al. AcrAB-TolC Efflux Pump Mediated Resistance to Carbapenems among Clinical Isolates of Enterobacteriaceae. *Journal of Pure & Applied Microbiology*, v. 16, n. 3, 2022.

WAN, Xiulin et al. Engineering a CRISPR interference system targeting AcrAB-TolC efflux pump to prevent multidrug resistance development in Escherichia coli. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 77, n. 8, p. 2158-2166, 2022.

YAMASAKI, Seiji et al. Drug resistance and physiological roles of RND multidrug efflux pumps in *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*, v. 169, n. 6, p. 001322, 2023.

YANG, Yifan et al. Damage dynamics and the role of chance in the timing of E. coli cell death. *Nature communications*, v. 14, n. 1, p. 2209, 2023.

ZHANG, Lan et al. Bacterial efflux pump inhibitors reduce antibiotic resistance. *Pharmaceutics*, v. 16, n. 2, p. 170, 2024.