



O impacto dos biofilmes de *pseudomonas aeruginosa* na resistência antimicrobiana e nas estratégias terapêuticas emergentes

The impact of pseudomonas aeruginosa biofilms on antimicrobial resistance and emerging therapeutic strategies

El impacto de los biofilms de pseudomonas aeruginosa en la resistencia antimicrobiana y las estrategias terapéuticas emergentes

Andressa Perin^{1*}, Arthur Bono Padilha², Vitor Eduardo Paviani Gerolino², Nathally Claudiane de Souza Santos²

RESUMO

Objetivo: Analisar os mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*, com foco na formação de biofilmes, produção de β -lactamases e comunicação por Quorum Sensing (QS). **Métodos:** Este estudo consistiu em uma revisão da literatura, com o intuito de identificar e discutir os fatores que contribuem para a resistência de *Pseudomonas aeruginosa*. Foram analisados artigos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis em bancos de dados como PubMed e SciELO. **Resultados/Revisão Bibliográfica:** A análise de literatura evidenciou que o biofilme, uma das principais características de *P. aeruginosa*, impede a penetração de antimicrobianos e favorece infecções crônicas de difícil erradicação. As β -lactamases, como as AmpC e metalo- β -lactamases (M β LS), inativam antibióticos β -lactâmicos, tornando-os ineficazes no combate à infecção. Além disso, a comunicação por Quorum Sensing (QS) permite a coordenação das células bacterianas, promovendo o fortalecimento do biofilme e aumentando a resistência a antimicrobianos. **Conclusão:** A resistência de *P. aeruginosa* é complexa, sendo mediada por mecanismos como a formação de biofilmes, produção de β -lactamases e a comunicação por Quorum Sensing. Esses fatores dificultam o tratamento de infecções, tornando imprescindível a pesquisa por novas estratégias terapêuticas que possam superar essas barreiras e melhorar os resultados clínicos.

Palavras-chave: Mecanismos de Resistência, *Pseudomonas aeruginosa* e Biofilmes.

ABSTRACT

Objective: Analyze the antimicrobial resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*, focusing on biofilm formation, β -lactamase production, and Quorum Sensing (QS) communication. **Methods:** This study consisted of a literature review aimed at identifying and discussing the factors contributing to the resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. Articles published in the last 10 years, available in databases such as PubMed and SciELO, were analyzed. **Results:** The literature analysis revealed that biofilm, one of the main characteristics of *P. aeruginosa*, prevents the penetration of antimicrobials and promotes chronic infections that are difficult to eradicate. β -lactamases, such as AmpC and metallo- β -lactamases (M β LS), inactivate β -lactam antibiotics, making them ineffective against the infection. Additionally, Quorum Sensing (QS) communication allows bacterial cells to coordinate, strengthening the biofilm structure and increasing resistance to antimicrobials. **Conclusion:** The resistance of *P. aeruginosa* is complex, mediated by mechanisms such as biofilm formation, β -lactamase production, and Quorum Sensing communication. These factors make infection treatment challenging, highlighting the need for research into new therapeutic strategies that can overcome these barriers and improve clinical outcomes.

Keywords: Resistance Mechanisms, *Pseudomonas aeruginosa*, and Biofilms.

¹ Centro Universitário (Unifatecie) Paranavaí – PR. [*andressa.perin2020@gmail.com](mailto:andressa.perin2020@gmail.com)

² Centro Universitário (Unifatecie) Paranavaí – PR.



RESUMEN

Objetivo: Analizar los mecanismos de resistencia antimicrobiana en *Pseudomonas aeruginosa*, con énfasis en la formación de biopelículas, la producción de β -lactamasas y la comunicación por Quorum Sensing (QS).

Métodos: Este estudio consistió en una revisión de la literatura, con el objetivo de identificar y discutir los factores que contribuyen a la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Se analizaron artículos publicados en los últimos 10 años, disponibles en bases de datos como PubMed y SciELO. **Resultados:** El análisis de la literatura evidenció que la biopelícula, una de las principales características de *P. aeruginosa*, impide la penetración de antimicrobianos y favorece infecciones crónicas de difícil erradicación. Las β -lactamasas, como AmpC y metalo- β -lactamasas (M β LS), inactivan antibióticos β -lactámicos, volviéndolos ineficaces en el combate de la infección. Además, la comunicación por Quorum Sensing (QS) permite la coordinación de las células bacterianas, promoviendo el fortalecimiento de la estructura de la biopelícula y aumentando la resistencia a antimicrobianos. **Conclusión:** La resistencia de *P. aeruginosa* es compleja, mediada por mecanismos como la formación de biopelículas, la producción de β -lactamasas y la comunicación por Quorum Sensing. Estos factores dificultan el tratamiento de infecciones, haciendo imprescindible la investigación de nuevas estrategias terapéuticas que puedan superar estas barreras y mejorar los resultados clínicos.

Palabras clave: Mecanismos de Resistencia, *Pseudomonas aeruginosa* y Biopelículas.

INTRODUÇÃO

A *Pseudomonas aeruginosa*, uma bactéria Gram-negativa com ampla presença ambiental, é um patógeno oportunista de grande relevância clínica. Capaz de causar infecções severas – tanto agudas quanto crônicas – ela é particularmente perigosa para indivíduos com imunidade comprometida, como pacientes com fibrose cística, nos quais representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Contudo, seu impacto ultrapassa esse grupo, figurando entre os patógenos hospitalares mais comuns, com resistência elevada e intrínseca a diversos antibióticos. *P. aeruginosa* não só resiste a diversos agentes antimicrobianos, mas também demonstra uma capacidade excepcional de adquirir resistência rapidamente a novos tratamentos. Tal adaptabilidade faz com que seja uma das principais preocupações em unidades de terapia intensiva, onde está relacionada a infecções de difícil controle e altas taxas de mortalidade. Além disso, diversas infecções hospitalares estão associadas ao uso de dispositivos invasivos, como cateteres e ventiladores pulmonares, nos quais a formação de biofilmes favorece a persistência da bactéria e aumenta os riscos de infecções respiratórias graves, como a pneumonia associada à ventilação (Moradali et al., 2017; Mulcahy et al., 2014; Ribeiro et al., 2019).

Patógenos Gram-negativos possuem uma membrana externa que os protege de ameaças externas, como a resposta imunológica do hospedeiro, mas que também restringe o transporte de nutrientes essenciais para dentro da célula. Uma estratégia de suma importância utilizada por essas bactérias envolve as lipoproteínas de superfície (SLPs), que se ligam à membrana externa por meio de âncoras lipídicas. Essas SLPs são essenciais tanto para a absorção de nutrientes quanto para a evasão das defesas imunológicas do hospedeiro. Com os avanços em pesquisas genômicas, esses mecanismos vêm sendo cada vez mais estudados, destacando seu potencial como alvos para o desenvolvimento de novas terapias antimicrobianas (Cole et al., 2021).

O objetivo deste estudo é analisar os mecanismos moleculares envolvidos na formação de biofilmes em *Pseudomonas aeruginosa* e entender como esses biofilmes contribuem para a resistência bacteriana aos antibióticos. A formação de biofilmes dificulta o tratamento de infecções graves, especialmente em ambientes hospitalares, tornando a *P. aeruginosa* uma preocupação crescente na saúde pública. Para atingir esse objetivo, este estudo propõe investigar os principais mecanismos moleculares envolvidos na formação de biofilmes por *P. aeruginosa* e avaliar a influência desses biofilmes na resistência da bactéria aos tratamentos antimicrobianos, além de analisar novas medidas terapêuticas em estudos atuais para tratamentos alternativos.



MÉTODOS

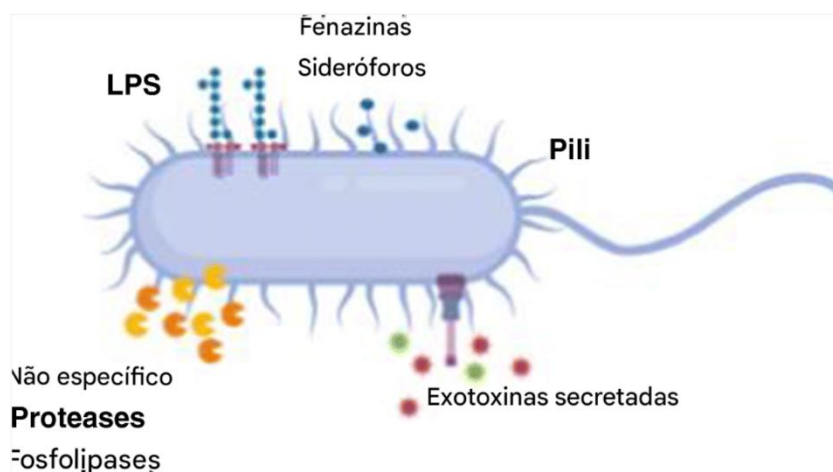
Os procedimentos metodológicos deste estudo envolvem uma revisão bibliográfica sistemática e qualitativa, com foco nos mecanismos de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e a formação de biofilmes. A pesquisa foi realizada em bases de dados como PubMed e Scielo, utilizando palavras-chave como "resistência antimicrobiana", "biofilmes" e "*Pseudomonas aeruginosa*". Foram selecionados artigos originais, revisões sistemáticas e estudos de caso publicados nos últimos dez anos, priorizando aqueles que abordam as adaptações moleculares e genéticas da bactéria. A análise dos dados foi realizada de forma narrativa, com a síntese das informações sobre as estratégias de resistência de *P. aeruginosa* e suas implicações no tratamento clínico, além das abordagens para prevenção e controle dessas infecções.

RESULTADOS

Na *Pseudomonas aeruginosa*, o processo de formação de biofilmes é dinâmico e complexo, começando com a adesão bacteriana a superfícies, especialmente em dispositivos médicos invasivos, como cateteres e válvulas. Esse processo está diretamente relacionado à estrutura do lipopolissacarídeo (LPS), cujas variações moleculares desempenham um papel essencial na adesão inicial. Alterações na estrutura do LPS, como mutações em áreas específicas, como a região central e a banda B do antígeno O, impactam diretamente a capacidade dessa bactéria Gram-negativa de formar biofilmes mais resistentes. Essas mudanças estruturais no LPS, como as observadas em mutantes com lipopolissacarídeos encurtados, podem favorecer a formação de biofilmes em condições específicas. Essa adaptabilidade permite que as bactérias se fixem de forma mais eficaz em superfícies, além de sobreviverem e se multiplicarem em ambientes adversos, como os encontrados em infecções relacionadas ao uso de dispositivos médicos (Ruhel e Kataria, 2021).

A *Pseudomonas aeruginosa* possui diversos fatores de virulência que a tornam altamente adaptável e patogênica. O lipopolissacarídeo (LPS) é um componente estrutural essencial, facilitando a adesão e interação com o hospedeiro, além de contribuir para a resistência a antibióticos e à formação de biofilmes. As proteínas de membrana externa (OMPs) são fundamentais para a troca de nutrientes, adesão celular e resistência antimicrobiana. A formação de biofilmes é intensificada por flagelos, pili, exopolissacarídeos e sistemas de secreção (Figura 1), os quais promovem a colonização e ajudam a bactéria a escapar da resposta imunológica. Toxinas como exotoxina A e piocianina danificam tecidos do hospedeiro, enquanto enzimas antioxidantes protegem a bactéria em ambientes hostis. Além disso, vesículas de membrana externa (OMVs) desempenham um papel crucial na virulência, resistência a antibióticos e regulação da colonização bacteriana, mostrando também potencial como agentes imunológicos e terapêuticos (Qin et al., 2022; Lima, 2022).

Figura 1. Mecanismos de virulência da *P. aeruginosa*



Adaptado de Vilaplana e Marco, 2020.

O biofilme da *Pseudomonas aeruginosa* é uma estrutura formada por uma comunidade bacteriana envolta em uma matriz composta por polissacarídeos, DNA extracelular (eDNA), proteínas e lipídios, essenciais para sua adaptação e sobrevivência em ambientes adversos, como variações de temperatura e a presença de antibióticos. A matriz do biofilme, que representa mais de 90% de sua biomassa, proporciona suporte para a adesão das células a superfícies, criando um ambiente protegido que facilita a troca de nutrientes e a comunicação entre as células. Entre os principais exopolissacarídeos envolvidos, o Psl, Pel e alginato desempenham papéis cruciais na adesão, estabilidade estrutural e resistência do biofilme. O Psl facilita a adesão das células à superfície e a interação célula-célula, além de conferir proteção contra antimicrobianos e fagocitose. O Pel, por sua vez, auxilia na adesão e resistência, principalmente aos antibióticos, enquanto o alginato, predominantemente encontrado em cepas mucoides, ajuda a proteger as bactérias contra o sistema imunológico e impede a penetração de antibióticos (Thi et al., 2020).

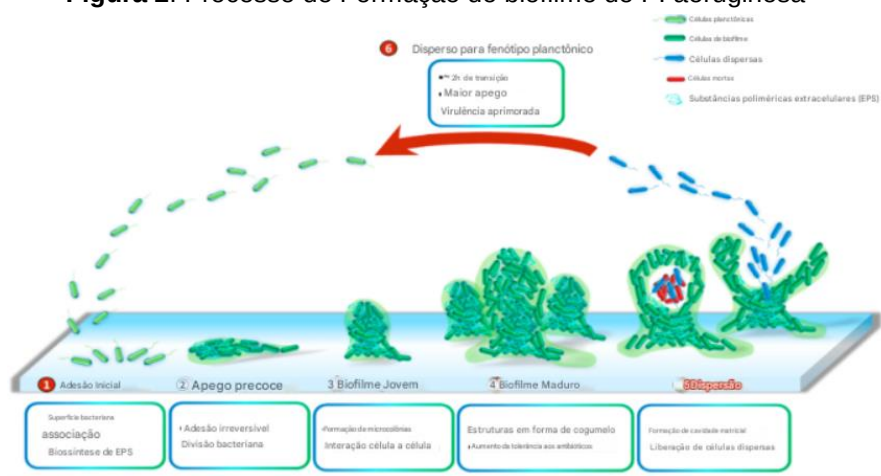
A formação de biofilmes por esta bactéria Gram Negativa envolve uma complexa regulação genética e interações celulares. A produção de exopolissacarídeos, como o alginato, é crucial para a formação da matriz extracelular do biofilme e é regulada principalmente pelo gene *algU*. Este gene é um regulador positivo da síntese de alginato, enquanto as proteínas MucA e MucB, que formam um complexo com AlgU, controlam negativamente essa produção, evitando a formação excessiva do biofilme. Mutações no gene *mucA* podem levar à formação de cepas mucoides, que apresentam uma produção aumentada de alginato, dificultando a eliminação bacteriana. Além do alginato, os genes *psl* e *pel* codificam polissacarídeos essenciais para a formação e estabilidade do biofilme, sendo que o *psl* está associado à adesão celular e à interação entre as bactérias no biofilme. (Laila e Santos, 2016; Torres, 2015)

De acordo com os autores Laila e Santos (2020) a produção de alginato é também modulada pelo gene *algL*, que codifica a alginato ligase, responsável pela degradação do exopolissacarídeo. A ausência deste gene leva ao acúmulo de alginato e ao aumento da estabilidade do biofilme. A *Pseudomonas aeruginosa* também utiliza os pili do tipo IV (T4P) para promover a adesão à superfície e a motilidade, facilitando a formação de microcolônias e a transição de adesão reversível para irreversível. Além disso, esses pili estão envolvidos na evasão da resposta imune do hospedeiro e na sinalização celular, contribuindo para a patogênese da infecção. A regulação desses processos é influenciada por fatores ambientais, como a osmolaridade e a disponibilidade de oxigênio, além de fatores de estresse que promovem a expressão de genes envolvidos na adaptação ao ambiente e na resistência ao tratamento.



O processo de formação do biofilme de *P. aeruginosa* (Figura 2) ocorre em seis estágios distintos. Primeiro, as bactérias se aderem a uma superfície e começam a produzir uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares (EPS), que inclui proteínas, polissacarídeos, lipídios e DNA extracelular. Em seguida, elas se dividem e a aderência às superfícies torna-se irreversível. Nas etapas subsequentes, as células se agrupam em microcolônias, que crescem formando estruturas semelhantes a cogumelos. A interação entre as células e a produção de fatores de virulência são fundamentais para a maturação e robustez do biofilme. No centro das microcolônias, ocorre a autólise celular, criando uma cavidade na matriz e liberando as células dispersas. Por último, essas células passam por uma transição para um estado planctônico em cerca de 2 horas, permitindo que colonizem outras áreas não ocupadas. (Thi et al., 2020; Lee e Yoon, 2017).

Figura 2. Processo de Formação do biofilme de *P. aeruginosa*



Adaptado de Thi et al, 2020

O sistema de Quorum Sensing (QS) permite que as bactérias se comuniquem e coordenem suas ações por meio da produção e liberação de moléculas sinalizadoras, chamadas autoindutores (AIs). Quando as AIs atingem uma concentração crítica, as bactérias alteram a expressão gênica, modificando coletivamente o comportamento da população, como a formação de biofilmes e a resistência a antibióticos. Além disso, o QS também influencia a interação entre os microrganismos e o hospedeiro, afetando a resposta imunológica. Esse sistema pode induzir mudanças no comportamento bacteriano, como a resposta ao estresse, o aumento da resistência a fármacos e a ativação de sistemas de detecção de quorum. No entanto, devido à variabilidade microbiana, à organização populacional dos biofilmes e à presença de células persisters, a detecção desses biofilmes em amostras clínicas se torna um desafio significativo. (Abrantes e Nogueira, 2022; Zhao et al., 2020)

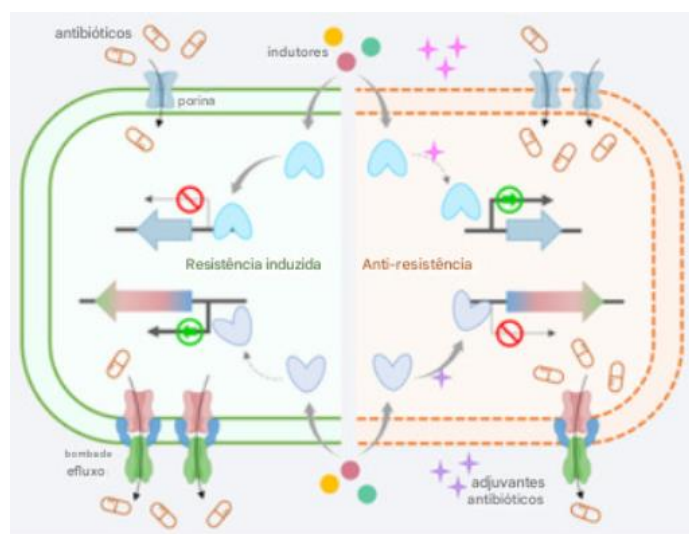
A resposta imunológica do hospedeiro a infecções por *P. aeruginosa* é um processo complexo, que envolve uma interação coordenada entre células dos sistemas imunológicos inato e adaptativo. Contudo, a investigação desta resposta, especialmente em relação aos biofilmes formados nos pulmões, é desafiadora, devido à dificuldade de replicar modelos de infecção por biofilmes humanos em animais. Embora muitos estudos imunológicos tenham modelos utilizados com bactérias no estado planctônico, evidências crescentes sugerem que os sistemas imunológicos inatos e adaptativos desempenham um papel crucial na resposta a infecções por biofilmes. (Maurice et al., 2018)

A resistência bacteriana envolve uma série de mecanismos que impedem a ação dos medicamentos, como a limitação da entrada de antibióticos, o efluxo ativo para fora da célula, a manipulação de antibióticos



e a alteração dos alvos celulares (Figura 3). Esses mecanismos podem ser intrínsecos, adquiridos ou adaptativos. A resistência intrínseca é provocada pela falta de porinas e pela presença de bombas de efluxo, que dificultam a ação dos antibióticos. A resistência adquirida ocorre pela aquisição de genes de resistência através da transferência horizontal, como as β -lactamases. Já a resistência adaptativa é uma resposta temporária às condições ambientais específicas, como a indução de efluxo de antibióticos, e está fortemente associada à formação de biofilmes, que protegem as bactérias dos efeitos antimicrobianos. O genoma da *P. aeruginosa* é altamente adaptável, permitindo uma rápida modulação de seus mecanismos de resistência, o que facilita sua sobrevivência em tratamentos com antibióticos (Wu, 2024)

Figura 3. Mecanismos de inibição de medicamentos



Adaptado de Wu et al., 2024

O principal mecanismo de resistência aos antibióticos β -lactâmicos em bactérias Gram-negativas, como a *Pseudomonas aeruginosa*, é a produção de β -lactamases, enzimas capazes de catalisar a hidrólise do anel β -lactâmico, inativando a ação antimicrobiana dessas substâncias. As β -lactamases da classe C, também chamadas de cefalosporinas cromossômicas ou AmpC, estão presentes de forma constitutiva em *P. aeruginosa*. Em condições normais, a produção dessa enzima é baixa, mas, quando expostas a β -lactâmicos indutores como cefoxitina e imipenem, as bactérias aumentam significativamente a produção da AmpC, podendo chegar a uma elevação de até 1000 vezes. Além das β -lactamases da classe C, as metalo- β -lactamases (M β Ls) apresentam um espectro ainda mais amplo de atividade, sendo eficazes contra a maioria dos β -lactâmicos, incluindo os carbapenems, e exibindo uma resistência considerável aos inibidores de β -lactamases, o que torna o tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* ainda mais desafiador (Furquim, 2017).

Diante do crescente desafio da resistência bacteriana e da formação de biofilmes por bactérias gram-negativas, a comunidade científica tem buscado novas alternativas terapêuticas, entre elas a terapia com bacteriófagos, que se apresenta como uma das mais promissoras. Os bacteriófagos, vírus que atacam especificamente bactérias, foram descobertos há quase um século e são classificados em dois tipos: líticos, que provocam a lise da célula hospedeira, e temperados, que podem integrar seu material genético ao do hospedeiro. Os fagos líticos, em particular, despertam grande interesse no contexto terapêutico, pois induzem a morte rápida das bactérias, sendo eficazes no combate a infecções persistentes. Embora os antibióticos



tenham sido a principal forma de tratamento devido à sua eficácia e baixo custo, o uso indiscriminado dessas substâncias tem gerado um aumento nas cepas multirresistentes (MDR) ao redor do mundo. Esse cenário tem incentivado os pesquisadores a reconsiderar os bacteriófagos como uma alternativa viável para o tratamento de infecções bacterianas, com potencial para complementar ou até substituir os antibióticos no futuro próximo (Chegini et al., 2020).

CONCLUSÃO

A resistência antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* representa um dos maiores desafios da saúde, sendo impulsionada por uma série de mecanismos complexos que envolvem a formação de biofilmes, a produção de β -lactamases e a comunicação bacteriana via sistema Quorum Sensing (QS). A capacidade dessa bactéria de formar biofilmes é um fator crítico para sua persistência em ambientes clínicos, dificultando o tratamento com antibióticos e tornando-a resistente à ação de fármacos. Esses biofilmes são mediados por moléculas sinalizadoras, que permitem que as bactérias coordenem suas atividades e aumentem sua resistência ao estresse e a antibióticos, como os β -lactâmicos.

A produção de β -lactamases, como as cefalosporinases cromossômicas AmpC e as metalo- β -lactamases (MBLs), contribui ainda mais para a resistência, inativando diversos antibióticos e aumentando a dificuldade de tratamento, especialmente em infecções graves. Além disso, a regulação genética da produção de alginato e a modulação de fatores como os pili do tipo IV, que influenciam a motilidade e a adesão bacteriana, também desempenham um papel fundamental na formação e estabilidade dos biofilmes, potencializando a virulência de *P. aeruginosa*. O entendimento desses mecanismos, especialmente o papel do QS e das β -lactamases, é crucial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de superar essas barreiras e combater eficazmente as infecções causadas por essa bactéria, considerando suas características de adaptação e resistência.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos à UniFatecie pela oportunidade, à orientadora Nathally pelo apoio e orientação, e ao projeto de iniciação científica, que foi fundamental para nosso desenvolvimento acadêmico e profissional.

REFERÊNCIAS

- Abrantes, J. A., & Nogueira, J. M. R. (2022). Biofilme e células persisters: Da persistência à resistência microbiana. Revista RBAC. www.rbac.org.br/artigos/biofilme-e-celulas-persisters-da-persistencia-a-resistencia-microbiana/.
- Chegini, Z., et al. (2020). Terapia bacteriófaga contra biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*: uma revisão. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 19(45). <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00389-5>.
- Cole, G. B., et al. (2021). The surface lipoproteins of gram-negative bacteria: Protectors and foragers in harsh environments. Journal of Biological Chemistry, 296, 100147. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008745>.
- Furquim, L. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* em ambiente hospitalar. Academia de Ciências e Tecnologia.
- Jumah Eid Ahmah, Laila, & Christ, R. (2016). Aspectos gerais e mecanismos moleculares envolvidos na formação de biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*. Disciplinarum Scientia | Saúde, 17(1), 125–144. <https://doi.org/10.37777/1914>.
- Lee, K., & Yoon, S. S. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm, a programmed bacterial life for fitness. Journal of Microbiology and Biotechnology, 27(6), 1053–1064. <https://doi.org/10.4014/jmb.1611.11056>.
- Lima, M. L. X. (2022). Uma revisão da literatura sobre *Pseudomonas aeruginosa*: Fatores de virulência e resistência bacteriana. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde.



Maurice, N. M., Bedi, B., & Sadikot, R. T. (2018). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Host response and clinical implications in lung infections. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 58(4), 428–439. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0321TR>.

Moradali, M. F., et al. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 39. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>.

Mulcahy, L. R., et al. (2014). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. *Microbial Ecology*, 68(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0297-x>.

Qin, S., et al. (2022). *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances, and emerging therapeutics. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, 7(1), 199. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>.

Ribeiro, Á. C. D. S., et al. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* in the ICU: Prevalence, resistance profile, and antimicrobial consumption. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53, e20180498. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0498-2018>.

Ruhal, R., & Kataria, R. (2021). Biofilm patterns in gram-positive and gram-negative bacteria. *Microbiology Research*, 251, 126829. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126829>.

Thi, M. T. T., et al. (2020). Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8671). <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>.

Torres, N. U. (2016). Estudo da ativação de biossíntese do polissacarídeo PEL na formação de biofilme de **Pseudomonas aeruginosa* PA14. Dissertação de Mestrado, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo.

Vilaplana, L., & Marco, M.-P. (2020). Phenazines as potential biomarkers of *Pseudomonas aeruginosa* infections: Synthesis regulation, pathogenesis and analytical methods for their detection. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412(24), 5897–5912. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02696-4>.

Wu, W., et al. (2024). Antibiotic influx and efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: Regulation and therapeutic implications. *Microbial Biotechnology*, 17(5), e14487. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14487>.

Zhao, X., Yu, Z., & Ding, T. (2020). Quorum-Sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria. *Microorganisms*, 8(3), 425. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030425>.