



MARIANE OLIVIO LUCAS

INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* E RESISTÊNCIAS À ANTIBIOTICOTERAPIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.

MACAÉ

2022

MARIANE OLIVIO LUCAS

INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* E RESISTÊNCIAS À ANTIBIOTICOTERAPIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, como requisito para obtenção do título de farmacêutico.

Orientadora: Dr^a. Paula Alvarez Abreu

MACAÉ

2022

CIP - Catalogação na Publicação

L954

Lucas, Mariane Olivio

Infecções relacionadas à assistência à saúde por *Pseudomonas aeruginosa* e resistências a antibioticoterapia: uma revisão da literatura / Mariane Olivio Lucas - Macaé, 2022.

93 f.

Orientador(a): Paula Alvarez Abreu.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia, 2022.

1. *Pseudomonas aeruginosa*. 2. Infecção hospitalar. 3. Resistência microbiana a medicamentos. I. Abreu, Paula Alvarez, orient. II. Título.

CDD 615

MARIANE OLIVIO LUCAS

INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* E RESISTÊNCIAS À ANTIBIOTICOTERAPIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.

Trabalho de conclusão de curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para obtenção do título de farmacêutico.

Macaé, 15 de dezembro de 2022.

Comissão avaliadora:

Prof^a. Dr^a Paula Alvarez Abreu

Instituto de Biodiversidade e Sustentabilidade/ UFRJ - Macaé

<http://lattes.cnpq.br/1275935652105959>

Prof^a. Dr^a Samantha Monteiro Martins

Centro Multidisciplinar/ UFRJ – Macaé

<http://lattes.cnpq.br/7971993553708579>

Prof^a. Dr^a Analy Machado de Oliveira Leite

Instituto de Biodiversidade e Sustentabilidade/ UFRJ – Macaé

<http://lattes.cnpq.br/2481332921510340>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura e morfologia da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . A) Características morfológicas após coloração pelo método de Gram, evidenciando-se bacilos Gram-negativos. B) Ultraestrutura de células de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> através de microscopia eletrônica de transmissão, destacando-se a presença do flagelo polar, que confere motilidade a esta bactéria.....	13
Figura 2 - Composição do alginato: A) cadeias de resíduos de ácido manurônicos; B) cadeia de resíduos de ácidos gulurônicos: cadeias de resíduos de ácido manurônicos e cadeia de resíduos de ácidos gulurônicos alternados.....	17
Figura 3 - Esquema representativo do ciclo de desenvolvimento de biofilmes.....	20
Figura 4 - Estrutura química dos grupos betalactâmicos.....	24
Figura 5 - Estrutura geral da Penicilina.....	25
Figura 6 – Estrutura química das cefalosporinas.....	25
Figura 7 - Estrutura química dos carbapenêmicos.....	27
Figura 8 - Esquema representativo ilustrando o papel dos antibióticos da classe carbapenêmicos e o efeito inativador das enzimas Metallo- β -lactamases, sintetizadas mediante presença dos plasmídeos de resistência móvel SMP-1 e IMP-1 em <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28
Figura 9 - Estrutura química do aztreonam.....	28
Figura 10 - Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos.....	29
Figura 11 - Estruturas das polimixinas B e E (colistina).....	30
Figura 12 - Mecanismo de ação das polimixinas.....	31
Figura 13 - Estrutura química das fluoroquinolonas.....	31
Figura 14 - Estrutura química da ciprofloxacina.....	32
Figura 15: Tipos de resistências desenvolvidas pelas bactérias aos antimicrobianos.....	34
Figura 16- Estrutura da parede Gram-negativa.....	34
Figura 17 - Modelos estruturais e funcionais das bombas de efluxo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , indicando a localização das proteínas constituintes da bomba e ação preferencial a determinadas tipos de substratos. FQ: fluoroquinolonas; BL: betalactâmicos; TC: tetraciclina; CF: ciprofloxacina; AG: aminoglicosídeos e CP: carbapenêmicos.....	38
Figura 18 – Estrutura química dos inibidores das betalactamases.....	40
Figura 19 - Reação catalisada por β -lactamases.....	40
Figura 20 - Inativação do aminoglicosídeo gentamicina por enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. A) Sítios de inativação de aminoglicosídeos. Os grupos segmentados são	

rotulados pelas enzimas de resistência. B) Os produtos de aminoglicosídeos acetiltransferases, fosfotransferases e nucleotidiltransferases.....42

Figura 21 - Mecanismos de transferência horizontal de genes. A) A conjugação é um processo que transfere DNA através do contato físico direto entre a célula doadora e a célula receptora. B) A transdução é a transferência de DNA de uma bactéria para outra por bacteriófagos. C) Na transformação, as bactérias pegam fragmentos livres de DNA liberados no ambiente e o incorporam ao seu próprio genoma.....46

Figura 22 - Mecanismos de resistência a antibióticos mediada por biofilme. Os antibióticos penetram lentamente no biofilme (verde); algumas células de biofilme expressam uma resposta adaptativa ao estresse permitindo a sobrevivência em condições adversas (rosa); O microambiente químico alterado (amarelo) dentro do biofilme induz o crescimento lento de bactérias, o que reduz a absorção de antibióticos; formam-se células persistentes e tolerantes a múltiplos fármacos (azul).....47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Gerações, exemplos e espectros de ação das cefalosporinas.....	26
Quadro 2 - Classificação das beta-lactamases.....	39
Quadro 3 – Estudos que tratam da incidência e fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54
Quadro 4 - Estudos que tratam sobre os fatores de virulência e mecanismos de resistências relacionados às infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	59
Quadro 5 - Estudos que tratam sobre o perfil de suscetibilidade antimicrobiana para o tratamento de infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66

LISTA DE ABREVIACOES

AAC	Aminoglicosídeo acetiltransferase
ANT	Aminoglicosídeo nucleotidiltransferases
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
APH	Aminoglicosídeo fosfotransferase
BGN	Bactéria Gram-negativa
BGN-MR	Bactéria Gram-negativa multirresistente
BrCAST	Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CCIH	Comissão de controle de infeco hospitalar
CIM	Concentrao inibitória mínima
ESBL	β -lactamases de espectro estendido
FC	Fibrose cística
IH	Infeco hospitalar
IPCSL	Infeco primária de corrente sanguínea
IRAS	Infeces relacionadas  assistência  saúde
ITU	Infeco do trato urinário
LPS	Lipopolissacarídeos
MBL	Metalobetalactamases
PAMP	Padrão molecular associado a agentes patognicos
PBPs	Proteínas de ligao  penicilina
PCN	Piocianina
RDN	Divisão de nodulao de resistência
T4P	Pili polar tipo IV
TLR5	Receptores toll like
TSA	Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA BACTÉRIA	13
1.2	PATOGENIA	14
1.2.1	Pili	15
1.2.2	Flagelo	15
1.2.3	Lipopolissacarídeos	16
1.2.4	Alginato	16
1.2.5	Enzimas	17
1.2.6	Pigmentos	18
1.2.7	Biofilme.....	19
1.3	<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> E INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE .	20
1.4	ANTIBIOTICOTERAPIA	22
1.4.1	Classes de antimicrobianos	23
1.4.1.1	β -lactâmicos	23
1.4.1.2	Cefalosporinas	25
1.4.1.3	Carbapenêmicos	26
1.4.1.4	Aminoglicosídeos.....	29
1.4.1.5	Polimixinas.....	30
1.4.1.6	Fluoroquinolonas.....	31
1.5	RESISTÊNCIA BACTERIANA	32
1.5.1	Permeabilidade de membrana	34
1.5.2	Sistemas de efluxo.....	36
1.5.3	Enzimas inativadoras.....	38
1.5.4	Resistência adquirida.....	42
1.5.4.1	Aquisição de genes de resistência	44
1.5.5	Resistência adaptativa por meio de formação de biofilme.....	46
1.6	ANTIBIOTICOTERAPIA FRENTE AS RESISTÊNCIAS EM <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	48
1.6.1	Terapias combinadas	49
2	OBJETIVOS	51
2.1	OBJETIVO GERAL	51
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51

3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1	RESISTÊNCIAS DE <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> AOS ANTIMICROBIANOS.....	58
4.2	OPÇÕES TERAPÊUTICAS EM INFECÇÕES POR <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ..	64
5	CONCLUSÃO	74
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

RESUMO

Infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) constituem um sério problema de saúde pública, principalmente porque contribuem para o aumento da taxa de morbidade e mortalidade de pacientes hospitalizados, além de aumentar o tempo de internação destes pacientes e consequentemente o custo do tratamento. *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais agentes de IRAS, além de ser um patógeno oportunista, possui diversos mecanismos de resistência aos antibióticos, que dificultam o tratamento clínico. Estudos também relacionam alguns fatores de risco para aquisição de IRAS por *Pseudomonas aeruginosa*, como comorbidades, internação prévia, danos imunitários, uso de procedimentos invasivos. Este estudo tem como objetivo revisar na literatura os artigos que tratem sobre infecções relacionadas à assistência à saúde por *Pseudomonas aeruginosa*, verificar a prevalência desta na clínica, os fatores de risco e descrever os mecanismos de resistência aos principais antimicrobianos utilizados no tratamento destas infecções. Então, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados Scielo, Pubmed e Lilacs. Foram considerados artigos publicados em inglês e português, no período de 2012 até 2021, sobre *Pseudomonas aeruginosa*, infecção hospitalar e multirresistência nas seguintes combinações de descritores: a) *Pseudomonas aeruginosa*, infecção hospitalar; b) *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial infection; c) *Pseudomonas aeruginosa*, resistência; d) *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug resistant. Artigos que não se vinculavam a proposta do estudo e artigos duplicados não foram considerados. O presente estudo avaliou a prevalência das infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em ambiente hospitalar, seus mecanismos de resistências e terapias antimicrobianas. Na busca bibliográfica foram encontrados 284 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 261 não obedeceram aos critérios. Portanto, para este trabalho, foram selecionados 23 artigos, sendo dois relatos de caso; sete relacionados a IRAS; quatorze relacionados às resistências por *Pseudomonas aeruginosa* e terapia antimicrobiana. Nesses estudos, a presença de comorbidades, o uso prévio de antibióticos, a realização de procedimentos invasivos e internações prévias e em UTI configuraram-se, como os principais fatores de risco para aquisição de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. Estudos mostram que as opções terapêuticas para o tratamento das infecções causadas por esse microrganismo muitas vezes restringem-se ao uso de carbapenêmicos. Observou-se que entre os principais mecanismos relacionados com fenótipos multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* estão a produção de metalo- β -lactamase do tipo SPM-1, perda de porina OprD e superexpressão de bombas de efluxo, o que pode explicar os altos índices de resistência a carbapenêmicos e

aminoglicosídeos. Analisou-se também, que o aumento da resistência às classes antimicrobianas disponíveis levou ao ressurgimento de antibióticos, como a polimixina, como último recurso no tratamento de infecções por bactérias multirresistentes. Contudo novas opções de tratamento para infecções por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenênicos surgiram e apresentaram boa atividade antimicrobiana. Nestes estudos, verificou-se que a *Pseudomonas aeruginosa* foi o patógeno mais frequente em IRAS. E que devido aos mecanismos de resistência atribuídos a este patógeno o tratamento torna se um grande desafio na clínica. Porém opções de antimicrobianos como ceftazidima/avibactam, ceftolozana/tazobactam e polimixinas, trouxeram uma expectativa favorável.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*, infecções relacionadas à assistência em saúde, multirresistência.

1 INTRODUÇÃO

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma das bactérias de maior relevância clínica (SANTOS *et al.*, 2015). As infecções por esta bactéria são uma preocupação real em infecções relacionadas à assistência em saúde, especialmente em pacientes graves e imunocomprometidos. É considerado o patógeno mais prevalente associado à pneumonia nosocomial e o terceiro em infecção primária da corrente sanguínea em unidades de terapia intensiva (UTI). O principal problema que leva a elevados índices de morbidade e mortalidade está no aparecimento de cepas resistentes aos medicamentos padronizados para o tratamento da espécie (NATHWANI *et al.*, 2014).

Encontrada em diversos ambientes, como plantas, solo, água e, inclusive, em seres humanos. Pode ser parte da microbiota de indivíduos saudáveis ou pode atuar como patógeno oportunista causando infecções em indivíduos na comunidade ou no ambiente hospitalar (FUENTEFRÍA *et al.*, 2008; FILE, 1995), onde é comum a circulação de cepas multirresistentes gerando quadros clínicos que compreendem desde infecções superficiais na pele até sepse fulminante (FUENTEFRÍA *et al.*, 2008).

Essa espécie é nutricionalmente versátil, sendo capaz de utilizar uma grande variedade de fontes de carbono e de nitrogênio, podendo, por isso, crescer em superfícies úmidas tornando-se de difícil erradicação de materiais inertes, como equipamentos cirúrgicos, dispositivos intravasculares e de suporte respiratório. Sua capacidade de formação de biofilmes é a principal característica que permite que esta bactéria resista a esforços de descontaminação, permitindo mecanismos multifatoriais de tolerância (difusão restrita de moléculas, atividade fisiológica diferencial e indução de mecanismos genéticos), podendo resistir aos tratamentos com antibióticos, biocidas e às respostas imunes do hospedeiro (HARMSSEN *et al.*, 2010).

São graves as consequências de infecções hospitalares, não só do ponto de vista individual, como institucional. O paciente acaba sendo submetido a tratamentos agressivos, sua permanência, no hospital, é prolongada e sua evolução pode ser fatal. Para a instituição, as perdas são enormes, com o aumento da letalidade e morbidade, aumento dos custos e do período de internação e diminuição da oferta de leitos à comunidade (EROAN *et al.*, 2001).

Registros recentes do DATASUS (janeiro de 2017) apontam que do total de 817.661 internações, 63.810 resultam em internação nas UTIs, sendo que as infecções por *Pseudomonas aeruginosa* constituem 10% de todas as infecções registradas. Dentre as infecções ocasionadas por esse patógeno, podem ser citadas infecções do trato respiratório inferior (mais frequentes), do trato urinário, das feridas cirúrgicas, das grandes queimaduras e relacionadas também nos quadros de bacteremia (VILLABON *et al.*, 2017).

Pseudomonas aeruginosa pode ser considerada uma espécie muito virulenta devido a fatores como a capacidade de aderir às células hospedeiras através das fímbrias, produção de polissacarídeos (alginato), toxinas extracelulares e a presença de lipopolissacarídeos (LPS) na parede celular (endotoxina) (LAVERTY *et al.*, 2014).

O tratamento para infecção por *Pseudomonas aeruginosa* varia de acordo com as características peculiares da cepa identificada em laboratório clínico e resultado do teste de sensibilidade a antibióticos/antibiograma. Na clínica estão disponíveis opções terapêuticas como aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), beta-lactâmicos (aztreonam e piperacilina-tazobactam), cefalosporinas (cefepima, ceftazidima e cefotaxima), quinolona (ciprofloxacino), carbapenêmicos (imipenem e meropenem), polimixinas, ceftazidima-avibactam (combinação de cefalosporina e inibidor de betalactamase) e fosfomicina (FIGUEIREDO *et al.*, 2007).

As características de multirresistência deste microrganismo estão associadas à produção de enzimas, alteração de proteínas de membrana, expressão de bombas de efluxo e presença de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

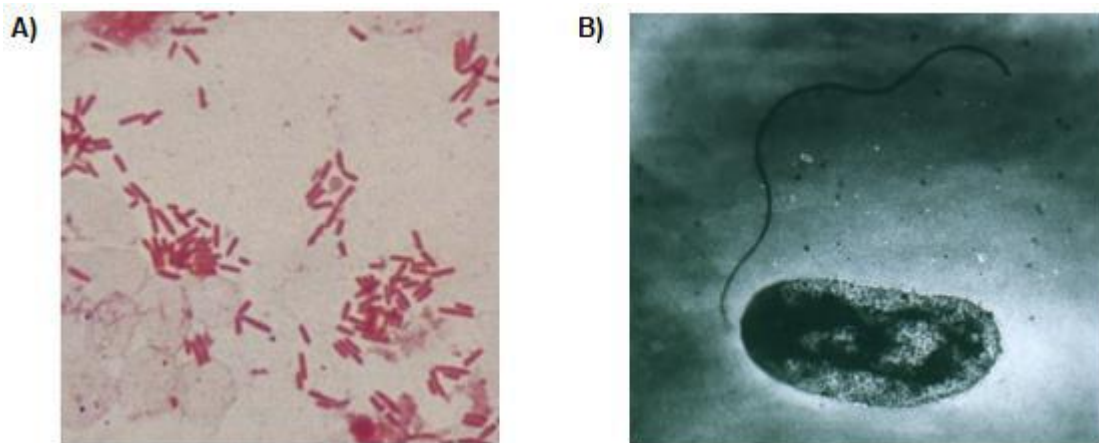
Porém o nível elevado de resistência intrínseca a diversos antimicrobianos, tem limitado o tratamento das infecções causadas por essa bactéria a poucos grupos de antimicrobianos incluindo os β -lactâmicos, fluoroquinolonas, carbapenêmicos e polimixina (MORITA *et al.*, 2014).

Há varias consequências do uso abusivo ou indevido de antimicrobianos, tais como: toxicidade dos fármacos, aumento do tempo de internação e dos custos, alteração na microbiota do paciente, seleção de microrganismos resistentes. A proporção de bactérias resistentes a determinado medicamento aumenta, de acordo com o uso desse fármaco (MARTINS, 2001). Muitas publicações têm mencionado um aumento importante na frequência e na resistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos (FLOURNOY *et al.*, 2000; GALES *et al.*, 2001).

1.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA BACTÉRIA

Pseudomonas aeruginosa pertence à ordem Pseudomonadales, família *Pseudomonadaceae*, do gênero *Pseudomonas* (ÖZEN *et al.*, 2012). Esta bactéria é caracterizada como bacilo Gram-negativo (figura 1), tendo sua membrana externa composta por proteínas, lipopolissacarídeos e fosfolipídeos (LIANG *et al.*, 2011). Aeróbia estrita, não esporulada, apresenta um flagelo polar que consiste em uma estrutura proteica complexa que fornece mobilidade e resposta a estímulos químicos (figura 1). Também permite que ele se ligue às membranas celulares (STARADUMSKYTE *et al.*, 2014).

Figura 1- Estrutura e morfologia da *Pseudomonas aeruginosa*. A) Características morfotintoriais após coloração pelo método de Gram, evidenciando-se bacilos Gram-negativos. B) Ultraestrutura de células de *Pseudomonas aeruginosa* através de microscopia eletrônica de transmissão, destacando-se a presença do flagelo polar, que confere motilidade a esta bactéria.



Fonte: BARONE & FERNANDES, 2018.

A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* é capaz de produzir pigmentos fluorescentes, como a pioverdina, piocianina, piorrubina e piomelanina que auxiliam na identificação das espécies deste gênero bacteriano (KONEMAN *et al.*, 2008). Esta espécie utiliza glicose e outros carboidratos oxidativamente e em geral são citocromo oxidase positivos (WINN *et al.*, 2008).

Comumente é encontrada em ambientes hospitalares, sendo responsável por 10% das infecções hospitalares. Trata-se de uma espécie considerada patógeno oportunista, possui distribuição cosmopolita e uma versatilidade nutricional (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2013) que a torna capaz de utilizar uma grande variedade de fontes de carbono e de nitrogênio, podendo, por isso, crescer em superfícies úmidas tornando-se de difícil erradicação de materiais inertes, como equipamentos cirúrgicos, dispositivos intravasculares e de suporte respiratório (HARMSSEN *et al.*, 2010).

Este conjunto de fatores propicia a infecção de pacientes internados, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) onde os indivíduos muitas vezes encontram-se imunodeprimidos e submetidos a procedimentos invasivos (LUNA *et al.*, 2013).

No processo respiratório, utilizam o oxigênio como o acceptor final de elétrons. No entanto, em casos estritos, o nitrato pode ser usado como acceptor final alternativo, permitindo o crescimento deste microrganismo em condições de anaerobiose. O catabolismo da glicose e outros monossacarídeos ocorrem pela via de Entner-Doudoroff (ABDELALI *et al.*, 2009), pois é uma via metabólica que está presente em microrganismos que vivem em ambientes com disponibilidade de gliconato, como o solo (ABDELALI *et al.*, 2009).

1.2 PATOGENIA

A patogenia da infecção bacteriana, de modo geral, abrange o início do processo infeccioso e os mecanismos que levam ao aparecimento de sinais e sintomas da doença (BROOKS *et al.*, 2010). Os processos de colonização e infecção por *Pseudomonas aeruginosa* têm início geralmente com o comprometimento das defesas imunológicas do indivíduo. Nesses casos, essas bactérias costumam ser invasivas e citotóxicas, frequentemente resultando em dano tecidual, disseminação sistêmica, septicemia e morte (BROOKS *et al.*, 2010; JÁCOME *et al.*, 2012).

A capacidade da *Pseudomonas aeruginosa* em causar diversos tipos de infecções deve-se aos fatores patogênicos que esta bactéria apresenta (VEESENMEYER *et al.*, 2009). Sua patogênese está diretamente relacionada à condição do hospedeiro, afetando principalmente pacientes queimados, com fibrose cística e internados em UTI cujo sistema imunológico está debilitado (ALASIL *et al.*, 2015).

Infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* são difíceis de tratar uma vez que resistência a vários antimicrobianos é reportada, e a bactéria expressa diversos fatores de virulência que contribuem para o estabelecimento de infecções persistentes (STRATEVA *et al.*, 2009).

Considerando os fatores de virulência, estes podem ser tanto componentes estruturais como as adesinas: pili, flagelos, alginato e lipopolissacarídeos; quanto secretados como exotoxinas, elastases, pigmentos, biofilmes e polissacarídeos extracelulares (TOMARAS *et al.*, 2013).

1.2.1 Pili

As bactérias Gram negativas são dotadas de pili, apêndices semelhantes à pêlos que se estendem a partir da superfície da célula bacteriana, atuando como adesinas, e possibilitando a aderência do microrganismo aos receptores do gangliosídeo GM-1, presentes na superfície das células epiteliais do hospedeiro, iniciando assim o processo de colonização (GILTNER *et al.*, 2012). As infecções graves causadas por *Pseudomonas aeruginosa* ocorrem em geral, a partir da capacidade de colonizar tanto a superfície celular quanto objetos inanimados. Esse processo é mediado pelo pili tipo IV polar (T4P) (HARMSEN *et al.*, 2010).

A adesão da *Pseudomonas aeruginosa* às células hospedeiras é mediada pela região C-terminal da subunidade estrutural do pili (GILTNER *et al.*, 2011). A neuraminidase elimina o ácido siálico e resíduos dos receptores de gangliosídeo GM-1, facilitando a ligação do pili a células suscetíveis (GILTNER *et al.*, 2011).

A *Pseudomonas aeruginosa* também utiliza o pili como mecanismo de locomoção, participa na formação de biofilme e incorporação de DNA durante a conjugação (GILTNER *et al.*, 2012).

1.2.2 Flagelo

A mobilidade conferida a *Pseudomonas aeruginosa* se dá pela presença de flagelos polares monotríquios. Uma estrutura piliforme composta por proteínas com 12 a 30 nm de diâmetro. A mobilidade apresentada por essas bactérias é essencial para sua fixação e colonização em superfícies inertes e tecidos hospedeiros (MURRAY *et al.*, 2008).

O flagelo pode ser dividido em três partes: o corpo basal incorporado à membrana celular (motor rotativo), o gancho (estrutura intermediária que transfere a força do motor para o filamento) e o filamento responsável por produzir o impulso (MORIMOTO *et al.*, 2014). Este sistema fornece energia para o binário de rotação de um filamento helicoidal das subunidades de repetição de flagelina que funcionam como uma hélice (AMIÉL *et al.*, 2010).

Esses apêndices são altamente imunogênicos e seu reconhecimento por glicolipídeos epiteliais é um potente estímulo para a produção de IL-8, uma citocina envolvida no recrutamento e ativação de células polimorfonucleares e ativação de macrófagos, além do que, a flagelina serve como um padrão molecular associada a agentes patogênicos (PAMP), ativando TLR5 (Receptores toll like) e induzindo imunidade inata no pulmão, estimulando uma resposta inflamatória protetora que contribui para a eliminação do patógeno (VICTORIA *et al.*, 2010).

1.2.3 Lipopolissacarídeos

A membrana externa das bactérias Gram-negativas é constituída por proteínas, fosfolipídeos e lipoproteínas, mas o componente principal são os lipopolissacarídeos (LPS), uma endotoxina constituída por três regiões: lipídeo A, antígeno O ou S e o cerne (HUANG *et al.*, 2012). A síntese deste componente ocorre na membrana citoplasmática e em seguida a mesma é transportada para a superfície celular, realizando interações com meio externo e receptores da célula hospedeira (HUANG *et al.*, 2012; CHIKU *et al.*, 2013; STRAATSMA *et al.*, 2010).

As ligações entre os grupos fosfatos e os oligossacarídeos são de forma não covalente por cátions divalentes e tornam a membrana estabilizada, possibilitando a formação de uma barreira contra moléculas hidrofóbicas (CHANG *et al.*, 2010). O LPS é liberado apenas quando a membrana é lisada e é constituído por três regiões: uma porção chamada lipídeo A, uma região polissacarídica O específica (antígeno O) e uma região polissacarídica conservada (cerne) (CHANG *et al.*, 2010).

O lipídeo A é formado por duas moléculas de glicosamina, cada uma com três ácidos graxos complexados a um fosfato ou pirofosfato e está fixada na membrana externa, sendo responsável por ancorar toda estrutura do LPS à membrana externa da bactéria e a ele está associada toda reação imunológica (MAESHIMA *et al.*, 2013). Essa porção do LPS exerce diversas atividades biológicas como: pirogenicidade, toxicidade, leucopenia seguida de leucocitose, ativação do complemento, queda de pressão sanguínea, agregação plaquetária, indução do fator plasminogênio, dentre outros (PELEG *et al.*, 2010).

O marcador mais estável para *Pseudomonas aeruginosa* é o antígeno O. Sua especificidade está relacionada à composição das cadeias projetadas para o exterior da célula. Existem pelo menos 17 tipos de antígeno O, todos termoestáveis (KING *et al.*, 2009).

A antigenicidade é conferida pelas unidades terminais de repetição, que circundam a célula, formando uma camada de polissacarídeos hidrofílicos. O LPS é capaz de ativar principalmente a resposta imunológica inata (inespecífica) com a participação dos macrófagos. Atua também na resposta imunológica adquirida (ou adaptativa), referente a respostas de linfócitos que reconhecem antígenos microbianos específicos (MAYER *et al.*, 2011).

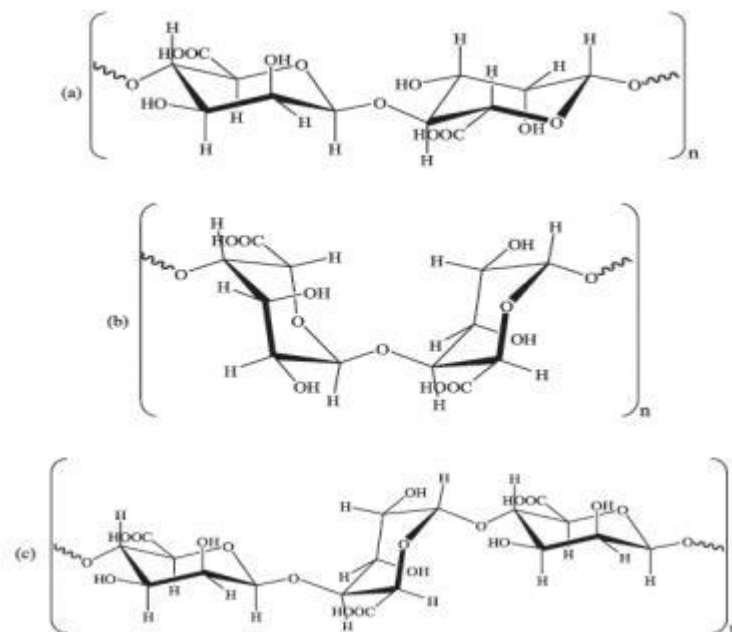
1.2.4 Alginato

Pseudomonas aeruginosa é produtora de grandes quantidades de um mucopolissacarídeo, o alginato, responsável pela formação de uma matriz polimérica na

superfície da bactéria, chamado biofilme (FRANKLIN *et al.*, 2011). A produção do alginato permite a manutenção da arquitetura do biofilme, fornecendo resistência física, protegendo o microrganismo da fagocitose e da atividade de antibióticos, como os aminoglicosídeos, dificultando assim a erradicação do patógeno (DA SILVA *et al.*, 2013; MICHAEL *et al.*, 2011).

A estrutura do alginato consiste em cadeias lineares de dois-ácido- β -D-manurônico (M) unidos por ligações tipo (1 \rightarrow 4) e resíduos de seu epímero, o ácido α -L-gulurônico (G), em várias proporções. Estes resíduos estão arranjados na forma de blocos de ácidos manurônico (M) ou gulurônico (G), ligados de forma que a sequência destes resíduos na molécula seja alternada, como podemos observar na figura 2 (BOYD *et al.*, 1995).

Figura 2 - Composição do alginato: A) cadeias de resíduos de ácido manurônicos; B) cadeia de resíduos de ácidos gulurônicos; C) cadeias de resíduos de ácido manurônicos e cadeia de resíduos de ácidos gulurônicos alternados.



Fonte: CRISPIN *et al.*, 2008.

1.2.5 Enzimas

A *Pseudomonas aeruginosa* apresenta fatores patogênicos extracelulares que possibilitam o rompimento celular, são estes as enzimas. Dentre as quais destacam-se a elastase, protease alcalina, fosfolipase C, neuraminidase e lectina (ANDREJKO *et al.*, 2012).

As elastases (LasA e LasB) e protease alcalina, promovem o desenvolvimento da bactéria dentro do hospedeiro infectado e interferem no sistema imunológico do hospedeiro. A elastase A (LasA) tem sido sugerida como um fator de virulência de *Pseudomonas*

aeruginosa secretado em modelos animais com infecções da córnea e do pulmão. LasA é responsável pela liberação do proteoglicano sindecan-1 da superfície da célula hospedeira (ANDREJKO *et al.*, 2013). A elastase B (LasB) está envolvida na patogênese pela degradação de moléculas humanas imunologicamente competentes, destrói componentes do complemento, degrada citocinas, quebra imunoglobulinas IgA e IgG, lisozima das vias aéreas humanas, receptores ativados por proteinase e proteínas surfactantes A e D sendo risco potencial em pacientes com fibrose cística (ANDREJKO *et al.*, 2012; ANDREJKO *et al.*, 2013; POLLACK *et al.*, 1984).

A protease alcalina hidrolisa muitas proteínas biologicamente importantes, incluindo o inibidor de proteinase- α 1, citocinas, fatores do complemento, laminina, metalo proteinases de matriz, interferon- γ e fator- α de necrose tumoral (ANDREJKO *et al.*, 2013).

A atividade da fosfolipase C consiste em romper a membrana citoplasmática; destruir o surfactante pulmonar e desativar as opsoninas (JÁCOME *et al.*, 2012).

A *Pseudomonas aeruginosa* apresenta cinco tipos de sistemas de secreção de toxinas (I, II, III, V e VI), sendo o tipo III (SST3) o principal mecanismo de patogenicidade associado. A partir disso, secreta toxinas importantes como: ExoA, ExoT, ExoS, ExoU e ExoY (CHUNG *et al.*, 2009; MESQUITA *et al.*, 2013). A expressão destas toxinas está relacionada com o aumento do dano tecidual, proliferação bacteriana, cicatrização retardada e agravamento da evolução clínica das infecções causadas por esta bactéria (VEESENMEYER *et al.*, 2009; GALLE *et al.*, 2013).

1.2.6 Pigmentos

A *Pseudomonas aeruginosa* produz dois tipos de pigmentos: a piocianina (PCN) e a pioverdina. A piocianina é um metabólito fluorescente, de coloração azul, ativo nas reações de oxido-redução (ARAI *et al.*, 2011; SUDHAKAR *et al.*, 2013) e que apresenta capacidade de catalisar a formação de radicais hidroxila reativos e superóxidos, que podem ocasionar uma lesão tecidual. Essa natureza redox-ativa da piocianina é responsável pela maior parte dos efeitos descritos em pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente em doenças pulmonares obstrutivas crônicas e fibrose cística (FC) (RADA *et al.*, 2009). Esses compostos são produzidos na fase estacionária de crescimento das *Pseudomonas aeruginosa* e são biologicamente ativos na competitividade microbiana e na virulência em hospedeiros humanos e animais (SUDHAKAR *et al.*, 2013). Já a pioverdina, participa da absorção do ferro, e tem sua produção aumentada em baixas concentrações deste íon, sendo classificada como um sideróforo misto formado por uma cadeia de peptídeo variável e um cromóforo (catecolato).

Para a absorção de ferro, a *Pseudomonas aeruginosa* utiliza a pioverdina que é quelante do ferro, através de receptores de membrana externa específicos que regulam a entrada destas moléculas na célula bacteriana (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2013; TOMARAS *et al.*, 2013; CORNELIS *et al.*, 2013).

1.2.7 Biofilme

Os biofilmes são colônias bacterianas multicelulares, encapsulados em uma matriz extracelular produzida pelas próprias bactérias. Essa matriz é formada por polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos que mediam a relação célula/célula e as interações da célula a superfície (FLEMMING *et al.*, 2010). Essas associações entre os microrganismos criam uma forma de proteção ao seu desenvolvimento, favorecendo relações simbióticas e permitindo a sobrevivência em ambientes hostis (SWARTJES *et al.*, 2013).

A existência do biofilme concede às células uma série de vantagens seletivas, como: a adesão a superfícies, proteção contra variações bruscas no ambiente, aumento da variabilidade antigênica, retenção de íons, nutrientes, proteção mecânica e resistência aos biocidas e detergentes. O biofilme formado a partir de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* possibilita a colonização de cateteres vasculares, dispositivos ortopédicos, fômites, aparelhos de ventilação mecânica entre outros, permitindo assim, o estabelecimento de diversos tipos de infecções associadas a este microrganismo (KAPLAN *et al.*, 2010).

A formação do biofilme (Figura 3) envolve basicamente três etapas: a) Na fase inicial, respondendo a sinais ambientais, as células aderem a uma superfície sólida por meio de adesinas, flagelos e pili; b) Na fase de desenvolvimento, as células sofrem alterações nos seus fenótipos, reprimindo a expressão dos flagelos e pili e iniciam a formação da matriz exopolissacarídica do biofilme, passando a ficar “irreversivelmente” aderidas à superfície; c) Quando o biofilme atinge o estado maduro, a massa bacteriana é liberada e os microrganismos desprendidos poderão colonizar novos ambientes (CLONTS *et al.*, 2008).

Figura 3 - Esquema representativo do ciclo de desenvolvimento de biofilmes.



Fonte: JENKINSON *et al.*, 2001.

1.3 *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* E INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

Infecções relacionadas à assistência em saúde constituem um sério problema de saúde pública, principalmente porque contribui para o aumento da taxa de morbidade e mortalidade de pacientes hospitalizados, além de aumentar o tempo de internação destes pacientes e consequentemente o custo do tratamento (MACHADO *et al.*, 2011).

O desenvolvimento do quadro infeccioso em ambiente hospitalar depende de fatores tanto relacionados ao paciente quanto ao patógeno, incluindo longo tempo de permanência nas unidades hospitalares, exposição a procedimentos altamente invasivos como ventilação mecânica, cateter urinário, cateter arterial e venoso, cirurgias, câncer, quimioterápicos em pacientes transplantados, queimaduras, além do uso de antibióticos de forma inadequada (MACHADO *et al.*, 2011; GRÄF *et al.*, 2008; KARAKOC *et al.*, 2013).

A *Pseudomonas aeruginosa* está entre os microrganismos que mais causam infecções relacionadas à assistência à saúde (JÁCOME *et al.*, 2012), mas também pode ser a causa de infecções adquiridas na comunidade, como as osteoartrites, endocardites, infecções de pele, tecidos moles, ceratites, pneumonias, principalmente em indivíduos com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (BARROSO *et al.*, 2008).

A *Pseudomonas aeruginosa* se adapta aos mais variados nichos ecológicos, podendo dispersar facilmente em vários ambientes. Com uma gama de fatores de virulência, que favorecem sua colonização e o processo infeccioso, esta bactéria é considerada um patógeno oportunista. Somando a isso, *Pseudomonas aeruginosa* apresenta capacidade de crescer em condições diversas, em fontes de água, resiste a agentes saneantes, sendo considerando um micro-organismos multifatorial (FIGUEREDO *et al.*, 2021).

No Brasil, dados do programa SENTRY mostraram que a *Pseudomonas aeruginosa* foi o patógeno mais frequentemente isolado em pacientes com pneumonia hospitalar, a 2ª causa mais frequente de infecção urinária e infecção de ferida cirúrgica e o sétimo patógeno mais comum em infecções da corrente sanguínea, nos hospitais avaliados pelo programa. Foi, também, o segundo patógeno mais frequente em queimados (FIGUEREDO *et al.*, 2021).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reuniu dados coletados e notificados pelas comissões de controle de infecção hospitalar (CCIH), elaborando um relatório no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021. Com base nessas notificações, observou-se que *Pseudomonas aeruginosa* é um dos microrganismos prevalentes em infecções de corrente sanguínea e infecções urinárias em pacientes em UTIs adulto, pediátricas e neonatais (ANVISA, 2021).

Pseudomonas aeruginosa pode causar infecção aguda pela produção de toxinas e infecção crônica pela ação da camada espessa que consiste no seu biofilme, e ainda, simultaneamente pode ocorrer os dois tipos de infecções pela ação conjunta desses componentes (GONÇALVES *et al.*, 2009; ALEXANDRINO *et al.*, 2011).

Pacientes acometidos pela fibrose cística, doença genética complexa, multissistêmica de característica supurativa e associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, apresentam uma predisposição às infecções causadas pela *Pseudomonas aeruginosa*, uma vez que esse patógeno apresenta a importante capacidade de colonizar o trato respiratório desses indivíduos (RATJEN *et al.*, 2003). A água presente em equipamentos de ventilação mecânica, quando contaminada pode atingir facilmente pacientes hospitalizados, principalmente em uso de medicamentos, em específico, os antimicrobianos e submetidos a procedimentos invasivos (FUENTEFRÍA *et al.*, 2008; BARROSO *et al.*, 2008).

Já as infecções do trato urinário estão associadas ao uso de cateteres a partir da colonização tanto pela microbiota do paciente, quanto por microrganismos existentes nas mãos dos profissionais responsáveis pelo cuidado com o indivíduo hospitalizado. O tempo de duração do implante está diretamente relacionado ao processo de bacteriúria, podendo causar febre, cistites, pielonefrites, bacteremias e morte por septicemia (JOHNSON *et al.*, 1991).

Quadros de bacteremia também podem ocorrer, principalmente em pacientes com doenças neoplásicas ou hematológicas. Ou mesmo em outras situações, como queimaduras, endocardite, pneumonia, problemas urológicos e a infecção em neonatos (FLICK *et al.*, 1976).

Uma característica marcante das infecções por *Pseudomonas aeruginosa* adquiridas em UTI é a multirresistência (GOLDMANN *et al.*, 1997). Os percentuais de resistência são mais elevados nas amostras isoladas nestas unidades de tratamento, refletindo maior intensidade de

uso de antimicrobianos nesse ambiente, e, possivelmente transmissão de cepas multirresistentes entre os pacientes (SADER *et al.*, 1993).

1.4 ANTIBIOTICOTERAPIA

Para realizar o tratamento adequado é necessário que o diagnóstico seja feito, o qual é comumente realizado através da cultura do material proveniente de fluidos corporais do processo infeccioso (TRABULSI *et al.*, 2005). As amostras de exames laboratoriais são realizadas através de coleta em lesões cutâneas, pus, urina, sangue, líquido cefalorraquidiano, escarro e outros materiais conforme o tipo de infecção. O microrganismo cresce naturalmente e de maneira rápida a partir da cultura em ágar sangue, através da hemólise de sangue a bactéria forma colônias (KONEMAN *et al.*, 2001). Posteriormente esta bactéria é isolada e identificada. Consecutivamente realiza-se um teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), cujo objetivo é identificar a suscetibilidade deste patógeno aos antimicrobianos disponíveis.

Os antimicrobianos surgiram com o objetivo de controlar ou eliminar os agentes patogênicos, no entanto estes microrganismos têm desenvolvido e/ou adquirido mecanismos de resistência contra fármacos, favorecendo o avanço das doenças e dificultando o controle e o tratamento das infecções (BRUNTON *et al.*, 2008).

O sucesso do tratamento está diretamente ligado ao uso de um antimicrobiano apropriado e eficaz. *Pseudomonas aeruginosa* representa, nos dias atuais, um dos principais desafios de tratamento nas instituições de saúde, tanto pela sua ampla capacidade de sobrevivência no ambiente hospitalar, quanto pela resistência ao tratamento (BRUNTON *et al.*, 2008).

Entre classes de antimicrobianos usados para o tratamento das infecções por *Pseudomonas aeruginosa* estão: beta-lactâmicos (penicilinas, carbapenêmicos, cefalosporinas, monobactâmicos e inibidores de betalactamase), aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina) e polimixinas (polimixina B e E ou colistina) (FIGUEIREDO *et al.*, 2007, TADEU *et al.*, 2000).

Cefalosporinas são consideradas primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. No entanto, há um aumento exponencial de relatos de cepas que apresentam mecanismo de resistência contra esse grupo de antimicrobianos. O tratamento recomendado, então, passa a ser o uso de carbapenêmicos, como o imipenem, meropenem e o doripenem. Entretanto, de modo alarmante, é crescente o número de isolados resistentes a essa classe de antimicrobianos; na vasta maioria das vezes devido ao uso indiscriminado em ambiente hospitalar, ocasionando pressão seletiva, que resulta em seleção

de linhagens multirresistente e aumento na transferência de componentes celulares intra e inter espécies (FIGUEIREDO *et al.*, 2007).

A antibioticoterapia empírica para suspeita de *Pseudomonas aeruginosa* inclui monoterapia e terapia combinada. Este tratamento reduziu a mortalidade em pacientes com *Pseudomonas aeruginosa* (PARK *et al.*, 2012) No entanto, o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* tornou-se um grande desafio devido à capacidade desta bactéria de resistir a muitos dos antibióticos atualmente disponíveis (LISTER *et al.*, 2009). A Organização Mundial da Saúde (OMS) listou recentemente a *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos como uma das três espécies bacterianas nas quais há uma necessidade crítica para o desenvolvimento de novos antibióticos para tratar infecções (TACCONELLI *et al.*, 2017). Além disso, o uso excessivo de antibióticos durante o tratamento acelera o desenvolvimento de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, levando à ineficácia da antibioticoterapia empírica contra esse microrganismo (HIRSCH *et al.*, 2010).

Nesse contexto, o Brasil implantou recentemente o Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST), um comitê designado para determinar e rever, periodicamente, pontos de corte para interpretação dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA) de uso clínico e com finalidade epidemiológica, além do papel de propor à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a sua implementação nos laboratórios clínicos em todo o Brasil.

1.4.1 Classes de antimicrobianos

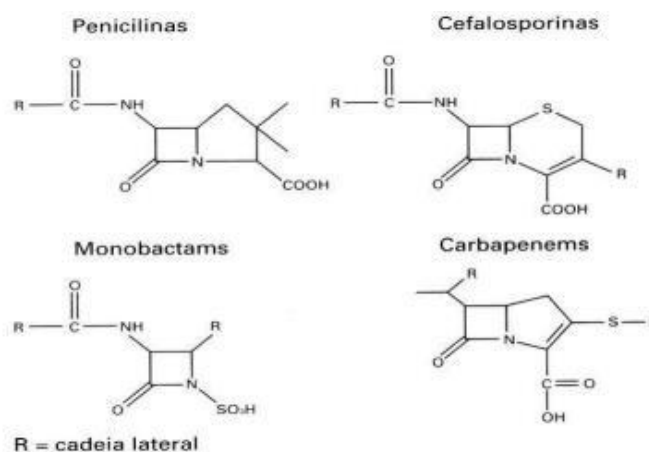
1.4.1.1 β -lactâmicos

Os β -lactâmicos, importante grupo de antimicrobianos utilizados para tratamento por infecções bacterianas, tanto em ambiente ambulatorial quanto hospitalar; têm como característica a presença de um anel β -lactâmico, estrutura cíclica de quatro átomos com substituintes (ANVISA, 2007). Devido às características estruturais da cadeia lateral, estes são divididos em penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos e inibidores das β -lactamases (Figura 4) (WOLTER *et al.*, 2013). Essa classe de antibióticos bloqueia a fase final da síntese de peptídeoglicano, se ligando às PBPs e impedindo a formação de uma parede celular íntegra (WOLTER *et al.*, 2013).

Como um dos principais mecanismo de resistência a esta classe, está a produção de β -lactamases, enzimas capazes de inativar este fármaco a partir da hidrólise do anel β -lactâmico

e rompimento da ligação amida (POOLE, 2005). As β -lactamases estão presentes em estruturas móveis do ácido desoxirribonucleico (DNA) bacteriano, como plasmídeos e íntegrans de classe 1, colaborando assim para a disseminação da resistência entre bactérias de mesma espécie ou mesmo de espécies diferentes (HALL *et al.*, 1995).

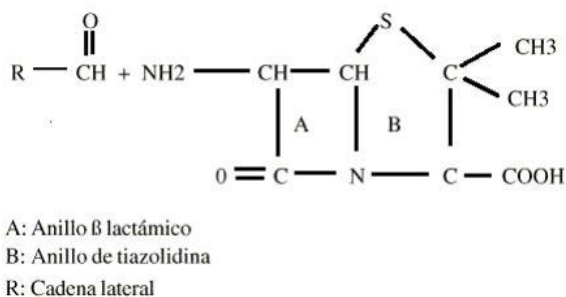
Figura 4 - Estrutura química dos grupos betalactâmicos.



Fonte: WILLIAMS, 1999.

As penicilinas foram os primeiros beta-lactâmicos a serem introduzidos na prática clínica, através da penicilina G, no início de 1940. Com o avanço científico e conhecimento sobre a estrutura química da molécula, modificações puderam ser adicionadas alterando seu espectro de ação. As primeiras penicilinas (penicilinas G e V) apresentavam pouca atividade contra bactérias Gram-negativas. Com a adição de um grupo amino a sua estrutura, também chamadas de aminopenicilinas (ampicilina e amoxicilina), estas passaram a apresentar ação contra *Pseudomonas aeruginosa*. Logo após, surgiram as carboxipenicilinas (carboxilina e ticarcilina) e ureído-penicilinas (piperacilina) com maior atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* devido a sua resistência a beta-lactamases do tipo AmpC. No entanto, logo após a sua introdução a prática clínica, cepas resistentes puderam ser observadas (SUAREZ *et al.*, 2009; GOODMAN & GILMAN'S 2008).

Figura 5 - Estrutura geral da Penicilina.

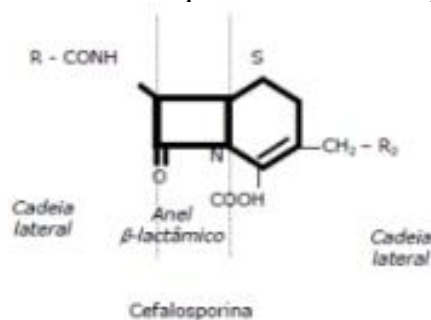


Fonte: WRIGHT, 1999.

1.4.1.2 Cefalosporinas

As cefalosporinas foram descobertas em 1948 por Guisepe Brotzu em um estudo sobre a descoberta de novos beta-lactâmicos na microbiota do esgoto. O composto ativo foi isolado do fungo *Cephalosporium* sp, dando origem as primeiras cefalosporinas. Atualmente estão disponíveis mais de 20 representantes. As cefalosporinas são mais estáveis ao pH e mudanças de temperatura que as penicilinas e começaram, então, a ser utilizadas na prática clínica em 1960 (SYKES *et al.*, 1985).

Figura 6 – Estrutura química das cefalosporinas.



Fonte: ARRUDA *et al.*, 2019

As cefalosporinas são classificadas, por gerações, que se referem às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Quadro 1). A primeira geração, representada pelas cefalotina, cefazolina e cefalexina, apresentam boa atividade contra Gram-positivos, porém, não para Gram-negativos. As de segunda geração, representadas pelas cefuroxima, cefotetam e cefoxitina, apresentam cobertura moderada para Gram-negativos e maior cobertura contra anaeróbios. As de terceira geração, representadas pelas cefpodoxima, cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima, apresentam boa atividade contra Gram-positivos e Gram-negativos,

especialmente contra Gram-negativos da família *Enterobacteriaceae*. A ceftazidima é a única cefalosporina de terceira geração com atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. As de quarta geração são mais estáveis frente à beta-lactamases, sendo representada pela cefepime, ativa contra Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* (DRAWZ *et al.*, 2010).

Quadro 1 - Gerações, exemplos e espectros de ação das cefalosporinas.

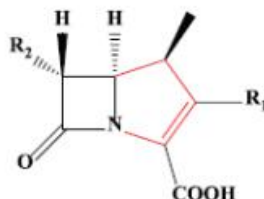
GRUPO	EXEMPLO	ESPECTRO DE AÇÃO
1º GERAÇÃO	Cefalotina Cefaloridina Cefradina Cera-droxil Cefazolina Cefalexina Cefatrizina	Tem ação contra algumas espécies de <i>Staphylococcus</i> e <i>Streptococcus</i> , também eficazes contra <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Proteus mirabilis</i>
2º GERAÇÃO	Cefamandol Cefaclor Cefuroxima Cefonicida Cefoxitina Cefotetan	Mais eficaz contra bactérias Gram-negativas produtoras de beta-lactamases;
3º GERAÇÃO	Cefotaxima Cefsulodina Ceftazidima Cefoperazona Ceftiaxona Cefixima	Bactérias Gram-negativo e Gram-positivo. Usados em infecções hospitalares
4º GERAÇÃO	Cefepime Cefpiroma	Mesma atividade contra Gram-negativas, e mais potentes para Gram-positivas do que os de terceira geração. Mais resistentes à degradação por beta-lactamases
5º GERAÇÃO	Ceftaroline Ceftobiprole	Tem ação contra estafilococos metilino-resistentes

Fonte: ARRUDA *et al.*, 2019.

1.4.1.3 Carbapenêmicos

Pertencentes a classe dos beta-lactâmicos, os antimicrobianos carbapenêmicos (Figura 7) possuem potente ação inibitória da síntese da parede bacteriana, ligando as proteínas de ligação de penicilina (PBP-2, PBP-3, PBP-4), que inibem a etapa final de transpeptidação da síntese peptidoglicana nas paredes celulares bacterianas (POOLE, 2004).

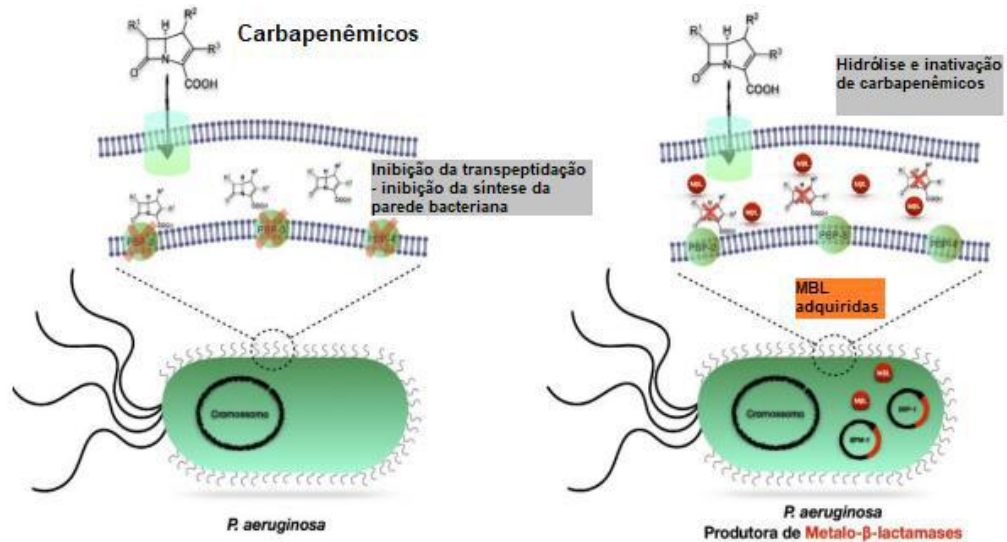
Figura 7 - Estrutura química dos carbapenêmicos.



Fonte: ARRUDA *et al.*, 2019.

Dessa forma, apresentam ação bactericida e de amplo espectro de ação e como a sua metabolização não é mediada por CYP, diminui o risco de interações medicamentosas. Diante disso, os carbapenêmicos constituem a terapia antimicrobiana de escolha para tratamento de infecções hospitalares graves causadas por Gram-negativos. A resistência aos carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa* é de até 60% em alguns hospitais brasileiros, ocorrendo principalmente pela produção de carbapenemases do tipo metalo- β -lactamases (M β L) (Figura 8) (GONÇALVES *et al.*, 2009). Estudos mostram que a prevalência de M β L como mecanismo de resistência aumentou, principalmente na América Latina, onde tem se mostrado cada vez mais comum. Dentre as classes conhecidas das enzimas M β L estão IMP (Imipenemase), VIM (Verona Imipenemase), SPM-1 (São Paulo Imipenemase), GIM (Germany Imipenemase), SIM-1 (Seul Imipenemase), AIM-1 (Australian Imipenemase), KHM (Kyorin University Hospital) e NDM-1 (New Delhi Imipenemase). No Brasil, as subclasses mais prevalentes encontradas em *Pseudomonas aeruginosa* são IMP-1 e SPM-1 (TOLEMAN *et al.*, 2002; BUSH *et al.*, 1995).

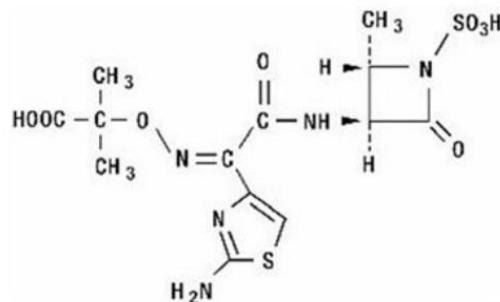
Figura 8 - Esquema representativo ilustrando o papel dos antibióticos da classe carbapenêmicos e o efeito inativador das enzimas Metallo- β -lactamases, sintetizadas mediante presença dos plasmídeos de resistência móvel SMP-1 e IMP-1 em *Pseudomonas aeruginosa*.



Adaptado de: FIGUEREDO *et al.*, 2021.

Os monobactâmicos foram descritos em 1981, sendo o aztreonam (Figura 9) o único representante deste grupo. Além de ser uma opção para pacientes alérgicos as penicilinas é o primeiro entre os beta-lactâmicos com atividade apenas sobre Gram-negativos, podendo ser utilizado em substituição aos aminoglicosídeos devido ao seu espectro de atividade similar, porém com menor potencial de ototoxicidade e nefrotoxicidade. O aztreonam apresenta elevada afinidade pelas PBPs, sendo resistente a hidrólise de beta-lactamases do tipo penicilinas e cefalosporinas (SYKES *et al.*, 1985).

Figura 9 - Estrutura química do aztreonam.



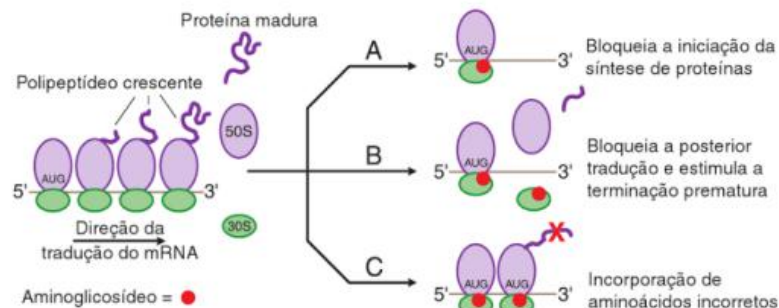
Fonte: BROWN, 2017

1.4.1.4 Aminoglicosídeos

A segunda classe de fármacos que podem ser utilizadas contra a *Pseudomonas aeruginosa*, são os aminoglicosídeos. A estrutura química dos aminoglicosídeos apresenta um ou mais aminoácidos ligados a uma hexose ou aminociclitol por uma ligação glicosídica. As vantagens dos aminoglicosídeos são a estabilidade metabólica, rápida ação bactericida, sinergismo com os antibióticos β -lactâmicos e raros casos de hipersensibilidade. Esse grupo de antimicrobianos podem ser naturais (estreptomicina, espectinomicina, neomicina, canamicina, gentamicina e tobramicina) ou semi-sintéticos (amicacina e netilmicina) (MINGEOT-LECLERCQ *et al.*, 1999).

Como mecanismo de ação, essa classe atua inibindo síntese proteica a partir do bloqueio das subunidades do ribossomo bacteriano. Este processo causa erro de na leitura do código genético bacteriano, o que impossibilita a translocação do ácido ribonucleico (RNA) da bactéria, levando, na maior parte dos casos, a morte celular (Figura 10) (VAKULENKO *et al.*, 2003).

Figura 10 - Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos.



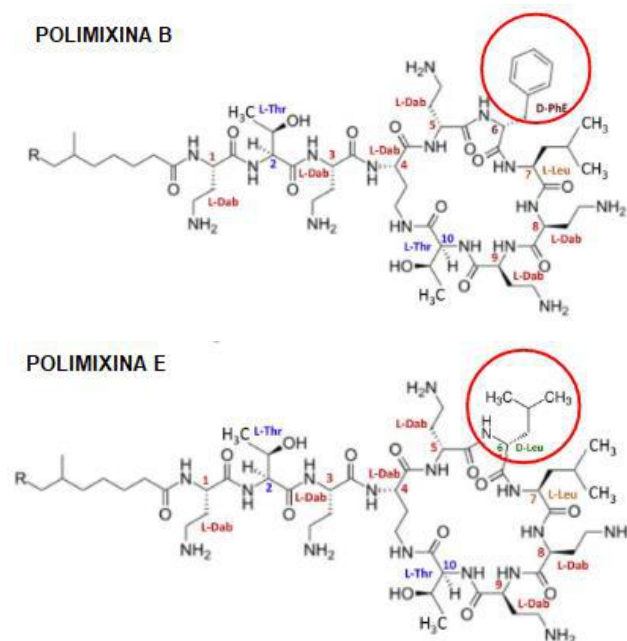
Com relação a esquemas terapêuticos usando aminoglicosídeos, a monoterapia com esses antibióticos, como amicacina e gentamicina, raramente é utilizada. Alguns protocolos recomendam para o tratamento de infecções graves por *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente no caso de bacteremia, a utilização combinada de betalactâmicos e aminoglicosídeos, a fim de minimizar os riscos de falha na terapêutica devido à resistência (NEVES *et al.*, 2011). Porém, no Brasil, para ambos os antibióticos, os índices de resistência têm aumentado drasticamente nos últimos anos, existindo relatos de isolados capazes de coproduzir enzimas β -lactamases de espectro estendido (ESBL) ou metalo- β -lactamases

(M β L), juntamente com metilases, contribuindo para o aparecimento de isolados multirresistentes (NEVES *et al.*, 2011).

1.4.1.5 Polimixinas

As polimixinas pertencem ao grupo de antibióticos lipopeptídeos isolados do *Bacillus* spp. Cinco diferentes compostos químicos estão presentes nesse grupo de antibióticos, designados polimixina A, B, C, D e E. Porém, somente as polimixinas B e E estão disponíveis para uso clínico (STORM *et al.*, 1977). A polimixina B foi isolada do *Bacillus polymyxa* e a polimixina E, chamada de colistina, foi isolada do *Bacillus colistius*, em 1950. As duas diferem entre si em apenas um aminoácido (Figura 11) (ZAVASCKI *et al.*, 2007). Em termos de potência, o sulfato de polimixina B apresenta maior vantagem em relação ao sulfato colistina e colistimetato de sódio. O colistimetato de sódio, um pró-farmaco da colistina, menos potente e menos tóxico que o sulfato de colistina (KWA *et al.*, 2008)

Figura 11 - Estruturas das polimixinas B e E (colistina).

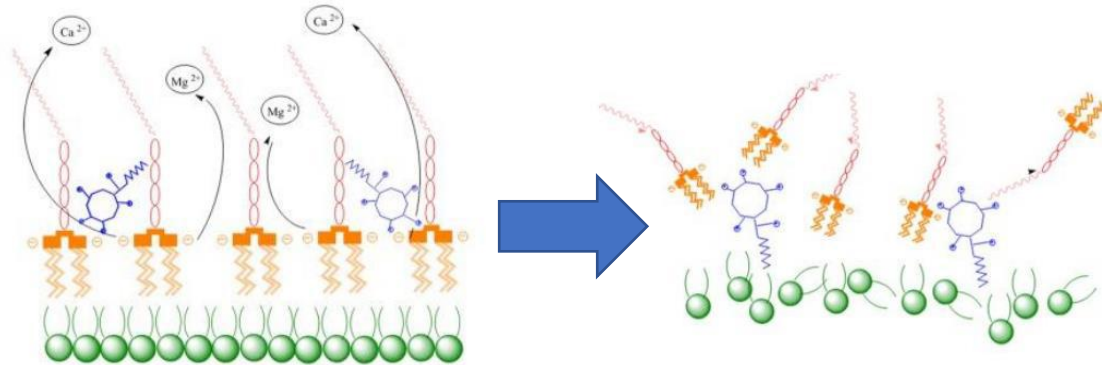


Fonte: SAMPAIO, 2018.

As polimixinas são lipopeptídeos contendo uma cadeia lateral de ácidos graxos ligados a um anel peptídico policatiónico com dez aminoácidos (figura 11). Essa propriedade confere a afinidade pelo lipopolissacarídeo (LPS), que possui carga negativa, presente na membrana externa de Gram-negativos, onde as polimixinas atuam desestabilizando o LPS. A ligação ao

LPS promove sua absorção e difusão pela parede celular, interrompendo a respiração celular e levando a quebra celular. (ZAVASCKI *et al.*, 2007) (figura 12).

Figura 12 - Mecanismo de ação das polimixinas.



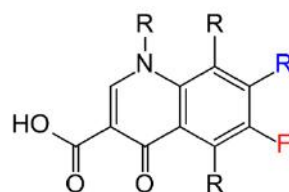
Fonte: DERIS, *et al.*, 2014

Os efeitos adversos mais importantes desta classe, incluem a nefrotoxicidade e neurotoxicidade. Assim, com o surgimento de novos antimicrobianos com amplo espectro e menor toxicidade, o uso das polimixinas diminuiu por volta dos anos de 1970-1980. Porém, com a escassez de novos agentes antimicrobianos e o surgimento da resistência ao tratamento, as polimixinas passaram a ser utilizadas novamente como último recurso para o tratamento de bactérias Gram-negativas. Isso decorre do final dos anos 90, com o aparecimento de Gram-negativos multirresistentes, principalmente devido ao aumento da resistência aos carbapenêmicos (EVANS *et al.*, 1999).

1.4.1.6 Fluoroquinolonas

Quanto às fluoroquinolonas (Figura 13), também utilizadas nas infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, são fármacos bactericidas sintéticas que atuam em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Podem ser divididas em três gerações e se distingue das quinolonas originais por possuir um átomo de flúor em sua estrutura química (ALDRED *et al.*, 2014).

Figura 13 - Estrutura química das fluoroquinolonas.

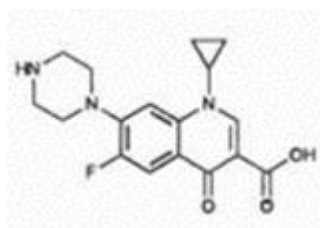


Fonte: DECK *et al.*, 2013.

O mecanismo de ação das fluoroquinolonas envolve a inibição da síntese de DNA. Seu principal alvo são as topoisomerases tipo II de DNA (DNA-girase) e topoisomerases IV (ALDRED *et al.*, 2014), em bactérias gram negativas, cuja função é realizar quebras transitórias entre as ligações da dupla fita de DNA e seu reparo, modulando assim o super enovelamento do DNA para permitir seu funcionamento adequado e interações com proteínas. Assim, estas enzimas são fundamentais para a replicação do DNA, transcrição, recombinação e remodelação do DNA condensado (ALDRED *et al.*, 2014).

Os principais representantes desta classe são a ciprofloxacina, levofloxacina e a moxifloxacina, sendo a ciprofloxacina (Figura 14) a mais utilizada no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

Figura 14 - Estrutura química da ciprofloxacina.



Fonte: MARKMAN *et al.*, 2005.

1.5 RESISTÊNCIA BACTERIANA

A rápida disseminação da resistência tem sido maior do que os avanços no desenvolvimento de novas terapias antimicrobianas, especialmente para bactérias Gram-negativas (RICE & BONOMO, 2005).

Em 2019, com o surto da doença causada pelo novo coronavírus denominado *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) e a ausência de conhecimento ao seu respeito, diversos países afetados utilizaram de forma empírica medicamentos já existentes, a fim de controlar os agravos da doença, incluindo o uso indiscriminado de antibióticos (QUEVEDO *et al.*, 2021). Mesmo com uma baixa incidência de coinfeção bacteriana com a infecção viral provocada pelo SARS-CoV-2, este uso indevido e desnecessário de antibióticos provoca impactos negativos de resistência bacteriana, visto que esses agentes apresentam uma rápida reprodução e um alto índice de mutações, como resposta adaptativa ao meio, assim gerando novas linhagens, como também o comprometimento ao organismo por sua ingestão, afetando não só bactérias maléficas, mas também a própria microbiota do indivíduo (QUEVEDO *et al.*, 2021). Dessa forma, a significativa proporção de infecções causadas por

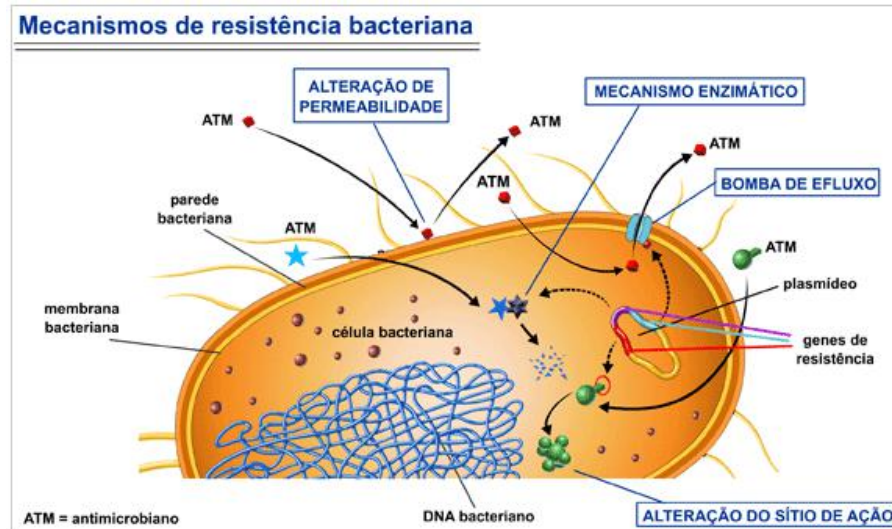
Pseudomonas aeruginosa e a crescente resistência aos antimicrobianos disponíveis, ressalta a importância de estudos epidemiológicos no Brasil.

Especialistas chamam a atenção para o futuro das infecções bacterianas, onde se estima não haver mais tratamento para estas, tanto no hospital, quanto na comunidade, nas próximas décadas. Como prova desta preocupação, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC - EUA) declarou em 2013 a era pós-antimicrobiana e a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2014 reconheceu a resistência antimicrobiana como uma ameaça à saúde pública mundial e alertou para a necessidade de esforços para conter sua disseminação e desenvolvimento de novos fármacos (MICHAEL *et al.*, 2014; GOLKAR *et al.*, 2014).

As opções terapêuticas para *Pseudomonas aeruginosa* são limitadas devido a sua resistência intrínseca, podendo adquirir novos mecanismos durante a infecção (BREIDENSTEIN *et al.*, 2011).

Os principais mecanismos de resistências em *Pseudomonas aeruginosa* podem ser classificados em resistência intrínseca, adquirida e adaptativa. A resistência intrínseca de *Pseudomonas aeruginosa* inclui baixa permeabilidade da membrana externa, expressão de bombas de efluxo que expõem antibióticos para fora da célula e a produção de enzimas inativadoras de antibióticos. A resistência adquirida de *Pseudomonas aeruginosa* pode ser alcançada pela transferência horizontal de genes de resistência ou por mutações (BREIDENSTEIN *et al.*, 2011). A resistência adaptativa de *Pseudomonas aeruginosa* envolve a formação de biofilme, onde o biofilme serve como uma barreira de difusão para limitar o acesso de antibióticos às células bacterianas (DRENKARD, 2003). Além disso, células persistentes tolerantes a múltiplos fármacos que são capazes de sobreviver ao ataque de antibióticos podem se formar no biofilme; essas células são responsáveis por infecções prolongadas e recorrentes, principalmente em pacientes com fibrose cística (MULCAHY *et al.*, 2010). Na figura 15 podemos observar os tipos de resistências desenvolvidas pelas bactérias aos antimicrobianos (ANVISA, 2021).

Figura 15: Tipos de resistências desenvolvidas pelas bactérias aos antimicrobianos.

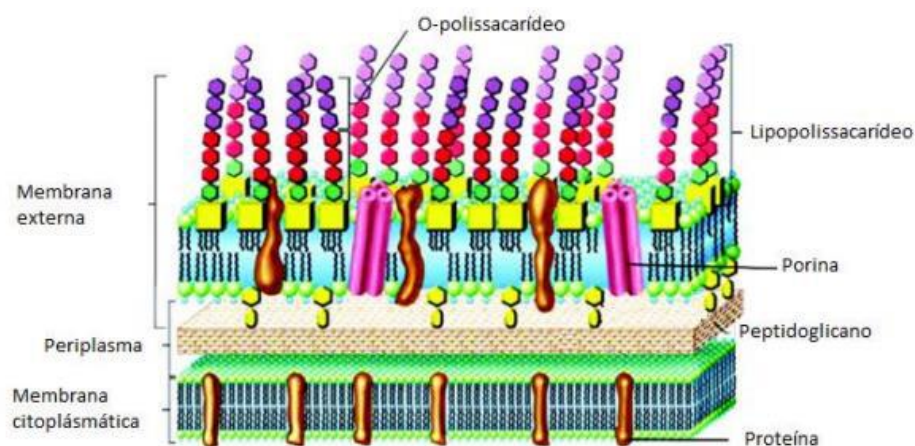


Fonte: ANVISA, 2021.

1.5.1 Permeabilidade de membrana

A membrana externa de bactérias Gram-negativas é constituída principalmente por uma bicamada lipídica pouco permeável a solutos hidrofílicos, tais como a maioria dos nutrientes e alguns antimicrobianos. A penetração destes compostos, assim como a excreção de metabólitos, ocorre através de canais proteicos de difusão inespecíficos, denominados porinas, os quais foram detectados em todas as espécies de bactérias Gram negativas (LAMBERT, 2002). Podemos observar a estrutura da parede celular de uma bactéria Gram negativa na figura 16.

Figura 16- Estrutura da parede Gram-negativa.



Fonte: WANG, G. *et al.*, 2014.

Antibióticos utilizados no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, devem ser capazes de penetrar na membrana celular para atingir alvos intracelulares (LAMBERT, 2002). Para entrar na célula bacteriana, os β -lactâmicos e as quinolonas penetram nas membranas celulares através porina, enquanto os aminoglicosídeos e as polimixinas promovem sua própria captação interagindo com o LPS bacteriano na membrana externa das bactérias (MINGEOT-LECLERCQ *et al.*, 1999).

A membrana externa da *Pseudomonas aeruginosa*, que atua como uma barreira seletiva para impedir a penetração de antibióticos, é uma bicamada assimétrica de fosfolipídios e LPS, embebida em porinas que formam canais de proteína β -barril (DELCOUR, 2009). Geralmente, a família das porinas pode ser dividida em quatro classes: as porinas não específicas (OprF), que permitem a difusão lenta da maioria das pequenas moléculas hidrofílicas; porinas específicas (OprB, OprD, OprE, OprO e OprP), que possuem sítios específicos para se ligar a um determinado conjunto de moléculas; porinas fechadas (OprC e OprH), que são proteínas de membrana externa reguladas por íons, responsáveis pela captação de complexos iônicos; e porinas de efluxo (OprM, OprN e OprJ), que são componentes importantes das bombas de efluxo (HANCOCK *et al.*, 2002; WELTE *et al.*, 1995).

O OprF, é a porina responsável pela captação não específica de íons e sacarídeos, incluindo trissacarídeos e tetrassacarídeos, e tem baixa eficiência para permeação de antibióticos (BELLIDO *et al.*, 1992; NIKAIDO *et al.*, 1991). Esta porina é capaz de dobrar em dois confôrmeros: o confôrmero fechado de dois domínios que consiste em um β -barril transmembranar N-terminal e um domínio globular perioplasmático C-terminal, e o confôrmero de canal aberto de um domínio contendo um único domínio transmembranar. O confôrmero fechado é a estrutura dominante dos canais de OprF, e apenas uma pequena fração de OprF forma canais abertos, representando menos de 5% dessa população de proteínas (SUGAWARA *et al.*, 2006). A presença de canais OprF principalmente fechados pode explicar por que a permeabilidade da membrana externa de *Pseudomonas aeruginosa* é muito menor do que outras bactérias. Além disso, a ausência da OprF leva ao aumento da formação de biofilme através da regulação positiva de bis-(3'-5')-cíclico dimérico guanosina monofosfato (c-di-GMP), que é um importante mensageiro para controlar a formação de biofilme (BOUFFARTIGUES *et al.*, 2015).

Como mencionado acima, *Pseudomonas aeruginosa* possui uma série de porinas específicas, incluindo a porina específica de carboidratos OprB, a porina específica de aminoácidos básicos OprD, a porina específica de fosfato OprP e a porina específica de pirofosfato OprO (HANCOCK *et al.*, 2002). Entre essas porinas, a OprD está envolvida na

absorção de antibióticos. Ela contém os sítios de ligação dos carbapenêmicos, uma classe de antibióticos β -lactâmicos, e a ausência de OprD em *Pseudomonas aeruginosa* aumenta a resistência a essa classe de antibiótico (LI *et al.*, 2012). Além disso, OprH é a menor porina de *Pseudomonas aeruginosa*, e sua superexpressão como consequência da inanição de Mg^{2+} foi associada ao aumento da resistência à polimixina B e gentamicina através da estabilização da membrana externa induzindo a modificação do LPS (MACFARLANE *et al.*, 1999).

As porinas, quando expressas em pequeno número ou ausentes, diminuem drasticamente a concentração do antimicrobiano no meio intracelular, efeito este potencializado pela ação das bombas de efluxo, que são formadas por proteínas triméricas, atuam expulsando de forma ativa compostos tóxicos à célula, incluindo antimicrobianos (WELTE *et al.*, 1995).

1.5.2 Sistemas de efluxo

O genoma de *Pseudomonas aeruginosa* contém genes que codificam, no mínimo, 12 sistemas de efluxo, dos quais seis já foram caracterizados: MexA-MexB-OprM; MexC-MexD-OprJ; MexE-MexF-OprN; MexX-MexY; MexJ-MexK e MexG-MexHI-OpmD (DREIER *et al.*, 2015). Estes sistemas são designados como sistemas de efluxo MDR (do inglês, multiple drug resistance), pois conferem resistência a múltiplos antimicrobianos (LLANES *et al.*, 2004).

Os sistemas de efluxo de *Pseudomonas aeruginosa* pertencem à classe RND (do inglês, resistance-nodulation-division) (SUN *et al.*, 2014); seu funcionamento é baseado na abertura de um canal que atravessa as membranas externa e interna, permitindo com que o substrato seja eliminado para o meio extracelular. Este canal é composto por três proteínas: uma, que é a bomba propriamente dita, dependente de energia, localizada na membrana citoplasmática e que funciona como transportadora (MexB, MexD, MexF e MexY); outra, que facilita a passagem do substrato pela membrana externa (OprM, OprJ, OprN, OpmB, OpmG e OpmI) e uma terceira, periplasmática, que faz a ligação entre as outras duas (MexA, MexC, MexE, MexX, MexJ e MexGH) (Figura 17). Os genes que codificam estes sistemas são organizados em operons, nos quais o primeiro gene codifica a proteína periplasmática, o segundo a proteína transportadora e o terceiro a proteína da membrana externa (LIVERMORE, 2002).

Dentre os 6 sistemas de efluxo descritos, o MexA-MexB-OprM, é o único expresso constitutivamente, removendo β -lactâmicos, cloranfenicol, macrolídeos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclina, sulfametoxazol e trimetoprim. A superexpressão deste sistema, decorrente de mutações no gene repressor provocadas pela exposição aos substratos

específicos, compromete a sensibilidade às fluoroquinolonas, penicilinas, cefalosporinas, dos inibidores de β -lactamase e ao meropenem, mas não ao imipenem (MASUDA *et al.*, 2000).

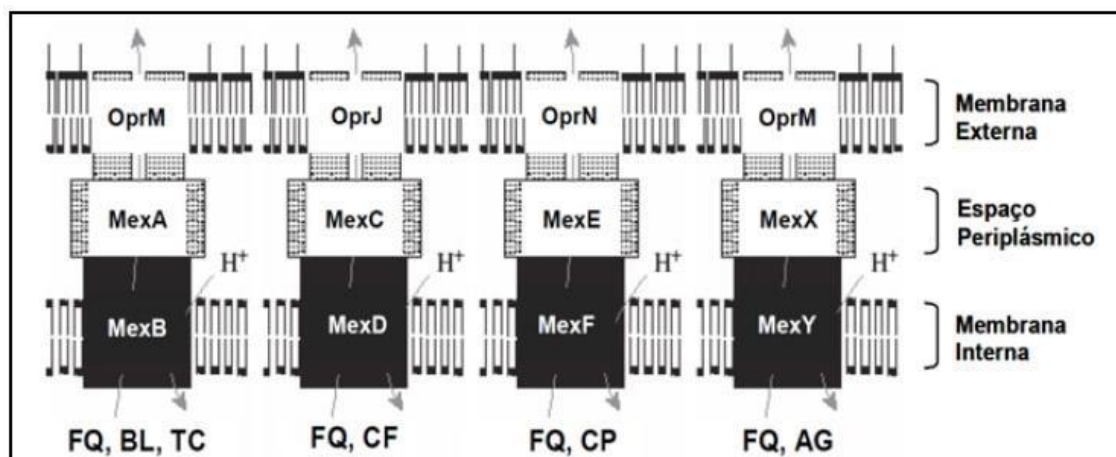
O sistema MexC-MexD-OprJ funciona como bomba de efluxo para quinolonas, eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol, ceftazidima e cefoperazona (OKAMOTO *et al.*, 2002).

O sistema MexE-MexF-OprN, quando expresso de forma exacerbada, é responsável pelo aumento da resistência a quinolonas e carbapenêmicos (LLANES *et al.*, 2004).

O sistema MexXY, descoberto em 1999, no Japão, é um determinante significativo de resistência a aminoglicosídeos somente em *Pseudomonas aeruginosa*, com muitos relatos de isolados clínicos durante a última década (HOCQUET *et al.*, 2003). O sistema MexXY-OprM é expresso constitutivamente em cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, o que pode conferir multirresistência intrínseca, caso haja sua indução por concentrações subinibitórias de seus substratos. MexXY-OprM é capaz de exportar, além dos aminoglicosídeos, tetraciclina (CABOT *et al.*, 2011; SHIGEMURA *et al.*, 2015). Também foi observado que ele participa da resistência a quinolonas, macrolídeos, cloranfenicol, lincomicina e a maioria dos β -lactâmicos. Observou-se que, em *Pseudomonas aeruginosa*, esse sistema funciona cooperativamente com OprM (MASUDA *et al.*, 2000).

A superexpressão de múltiplas bombas de efluxo foi encontrada em algumas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, ampliando a resistência bacteriana a antibióticos e contribuindo para o desenvolvimento de multirresistência (LLANES *et al.*, 2004; CABOT *et al.*, 2011; SHIGEMURA *et al.*, 2015). Além disso, o uso de inibidores da bomba de efluxo surgiu como uma estratégia terapêutica potencial para o tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* (ASKOURA *et al.*, 2011). Fenilalanina-arginina- β -naftilamida (PA β N) é um inibidor da bomba de efluxo que não apenas prejudica o efluxo de antibióticos através da inibição competitiva das bombas de efluxo, mas também aumenta a permeabilidade das membranas externas bacterianas (LAMERS *et al.*, 2013). Esta substância demonstrou reduzir a virulência, diminuir o quorum sensing e aumentar a suscetibilidade a antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa* (EL-SHAER *et al.*, 2016).

Figura 17 - Modelos estruturais e funcionais das bombas de efluxo de *Pseudomonas aeruginosa*, indicando a localização das proteínas constituintes da bomba e ação preferencial a determinados tipos de substratos. FQ: fluoroquinolonas; BL: betalactâmicos; TC: tetraciclina; CF: ciprofloxacino; AG: aminoglicosídeos e CP: carbapenêmicos.



Fonte: NEVES *et al.*, 2011.

1.5.3 Enzimas inativadoras

As enzimas inativadoras são responsáveis por um dos principais mecanismos de resistência intrínseca das bactérias Gram negativas, atuam na quebra e modificação dos antibióticos (WOLTER *et al.*, 2013).

Enzimas como as β -lactamases hidrolisam ligações químicas como amidas e ésteres presentes em muitos antibióticos (WRIGHT, 2005) assim como também fazem as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (POOLE, 2005; WOLTER *et al.*, 2013).

A produção de betalactamase cromossômica, a qual pode ser induzível, é responsável pela resistência intrínseca de *Pseudomonas aeruginosa* aos betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas (LIVERMORE, 2002; POIREL *et al.*, 2005). Essa enzima é capaz de quebrar a ligação amida do anel β -lactâmico, levando à inativação dos antibióticos β -lactâmicos (WRIGHT, 2005). As β -lactamases podem ser divididas em quatro classes, A, B, C e D, com base em suas sequências de aminoácidos. As classes de enzimas A, C e D hidrolisam β -lactâmicos através de um sítio ativo serina (BUSH *et al.*, 2010).

As beta-lactamases são atualmente classificadas de acordo com a sua homologia na sequência de aminoácidos (classificação de Ambler) ou de acordo com sua preferência por determinado substrato (classificação de Bush). Segundo Bush, 2010, as beta-lactamases podem ser divididas em quatro grupos: carbapenemases, metalo-beta-lactamases, oxacilinas e beta-lactamases de espectro estendido (Quadro 2) (RASMUSSEM *et al.*, 1997).

Quadro 2 - Classificação das beta-lactamases.

Bush-Jacoby 2010	Classe Molecular	Substrato	Inibição AC ou Tazobactam EDTA	Enzimas
1	C	Cefalosporinas	Não	<i>E. coli</i> AmpC
1e	C	Cefalosporinas	Não	CMY-37
2 ^a	A	Penicilinas	Sim Não	PC-1
2b	A	Penicilinas/Cefalosporinas	Sim Não	TEM-1;SHV-1
2be	A	Cefalosporina Espectro ampliado	Sim Não	TEM-3;DHV-2; CTXM-15
2br	A	Penicilinas	Não	TEM-30
2ber	A	Cefalosporinas espectro ampliado	Não	TEM-50
2c	A	Carbenicilina	Sim Não	Carb-3
2ce	A	Carbenicilina/cefepima	Sim Não	RTG-4
2d	D	Cloxacilina	Variável	Oxa-1; Oxa-10
2de	D	Cefalosporinas espectro ampliado	Variável	Oxa-11; Oxa-15
2df	D	Carbapenêmico	Variável	Oxa-23, Oxa-58
2e	A	Cefalosporinas espectro ampliado	Sim Não	CepA
2f	A	Carbapenêmico	Variável	KPC, IMI-1, SME-1
3a	B (B1)	Carbapenêmico	Não Sim	IMP-1;VIM-1, IND-1
3b	B (B3) B (B2)	Carbapenêmico Carbapenêmico	Não Sim Não Sim	L1,GOB-1 CphA
NI	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido

AC, Ácido Clavulânico; EDTA, Ácido etilendiamino tetra-acético

Fonte: BUSH *et al.*, 2010.

Outros mecanismos que conferem resistência aos betalactâmicos de espectro ampliado e carbapenêmicos têm sido descritos, como a produção das betalactamases que pertencem à classe B de Ambler, também denominadas metalo β -lactamases (MBL) (BUSH, 1998).

Essas enzimas são caracterizadas por um centro catalítico binuclear de zinco, e por isso sofrem a inibição por quelantes iônicos, como EDTA, mas não são bloqueadas por inibidores de β -lactamases que apresentam serina no seu sítio ativo. Essas enzimas inibidoras de β -lactamases, como por exemplo o ácido clavulânico, com serina em seu sítio ativo também são hidrolisados pelas metalo- β -lactamases (BUSH, 1998), assim como o sulbactam e o tazobactam (BUSH *et al.*, 1995).

Os inibidores de β -lactamases (Figura 18) são estruturalmente semelhantes às penicilinas, contendo a ligação amida do grupo β -lactâmico, mas possuem uma cadeia lateral

modificada (Figura 18), apresentando assim uma estrutura bicíclica. Tais aspectos estruturais permitem aos inibidores ligar-se de forma irreversível às β -lactamases como substratos suicidas, mantendo-as inativas. Permitem assim que a atividade do antibiótico principal seja restaurada (LEE *et al.*, 2001). Existem 3 inibidores que são os mais utilizados na prática clínica, sendo eles o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam.

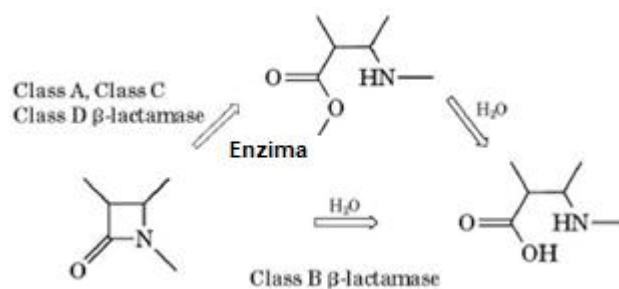
Figura 18 – Estrutura química dos inibidores das betalactamases.



Fonte: WILLIANS, 1999.

A produção dessas enzimas é o mecanismo de maior relevância na atualidade. Cepas produtoras de M β LS emergiram devido ao freqüente uso de carbapenêmicos, quando estes eram os únicos antibióticos eficazes contra outras β -lactamases. As metalo- β -lactamases são capazes de hidrolisar quase todos agentes β -lactâmicos, com exceção dos monobactâmicos, como aztreonam (TOLEMAN *et al.*, 2002).

Figura 19 - Reação catalisada por β -lactamases.



Adaptado de: D'COSTA *et al.*, 2009.

A classe C das β -lactamases produzida por *Pseudomonas aeruginosa* demonstrou inibir as cefalosporinas. Descobriu-se que alguns isolados de *Pseudomonas aeruginosa* produzem β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) que conferem um alto grau de resistência à maioria dos antibióticos β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e aztreonam (PATERSON *et al.*, 2005). As ESBLs estão predominantemente na classe enzimática A, embora as ESBLs

do tipo OXA, que foram nomeadas por suas habilidades de hidrolisação da oxacilina, estejam na classe enzimática D, conferem resistência a ampicilina, cefalotina, oxacilina e cloxacilina e são fracamente inibidas pelo ácido clavulânico (RAWAT *et al.*, 2010).

A produção de enzimas inativadoras de aminoglicosídeos está freqüentemente relacionada com a produção de enzimas que provocam modificações em diferentes sítios das moléculas de aminoglicosídeos, seja através de acetilação, fosforilação e/ou adenilação (RATJEN *et al.*, 2009).

Os aminoglicosídeos, que contêm um anel aminociclitol ligado a açúcares amino por ligações glicosídicas (RATJEN *et al.*, 2009), são um grupo de antibióticos comumente usados no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. Eles agem interagindo com a região 16S rRNA do sítio A do ribossomo bacteriano, prejudicando seu mecanismo de decodificação e, conseqüentemente, resultando em uma leitura errada do mRNA. A resistência aos aminoglicosídeos em *Pseudomonas aeruginosa* se deve a múltiplos fatores, como redução da permeabilidade da membrana celular, aumento do efluxo, alterações ribossômicas e modificação enzimática. Dentre esses mecanismos, a modificação enzimática de grupos amino e glicosídeos na estrutura molecular do aminoglicosídeo desempenha um papel predominante na resistência a essa classe de antibióticos (RATJEN *et al.*, 2009). Três tipos de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos foram descobertas: aminoglicosídeo fosfotransferase (APH), aminoglicosídeo acetiltransferase (AAC) e aminoglicosídeo nucleotidiltransferase (ANT) (RAMIREZ *et al.*, 2010).

As aminoglicosídeos acetiltransferases (AACs) utilizam acetil-CoA intracelular como co-substrato, catalisando a formação de uma amida biologicamente estável com o aminoglicosídeo.

A modificação dos aminoglicosídeos pelos AACs resulta na neutralização da carga positiva no grupo amino alvo, eliminando as principais interações iônicas e bloqueando estericamente a interação com o rRNA 16S bacteriano (D'COSTA *et al.*, 2009). Verificou-se que os AACs de *Pseudomonas aeruginosa* transferem um grupo acetil para o grupo amino na posição 3' e 6' dos aminoglicosídeos, que é responsável pela inativação da gentamicina, tobramicina, netilmicina, canamicina e amicacina (POOLE, 2005).

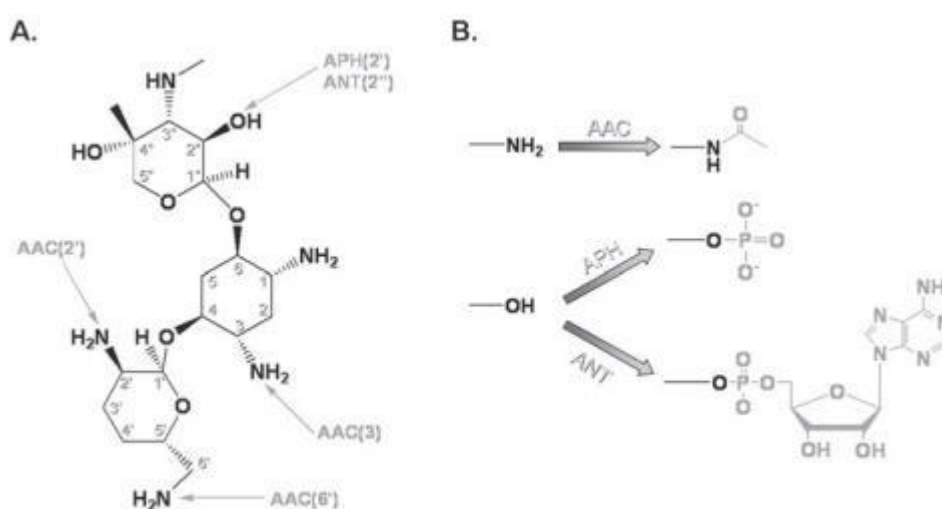
As aminoglicosídeos fosfotransferases (APH) catalisam a fosforilação de resíduos hidroxila de aminoglicosídeos específicos, utilizando ATP intracelular como doador de fosfato. A classificação de fosfotransferases é baseada no local de ação. As enzimas APH são subdivididas em sete classes: APH(2''), APH(3'), APH(3''), APH(4), APH(6), APH (7'') e APH(9). A modificação de aminoglicosídeos por fosforilação catalisada por APH resulta em

mudanças na carga geral e no tamanho do antibiótico. Isso resulta em choques eletrônicos e estéricos com o 16S rRNA e uma deficiência de 103 vezes na ligação ao 16S rRNA alvo (D'COSTA *et al.*, 2009).

Descobriu-se que os APHs de *Pseudomonas aeruginosa* transferem um grupo fosforil para o 3'-hidroxil de aminoglicosídeos, como canamicina, neomicina e estreptomicina, inativando assim esses antibióticos (POOLE, 2005).

As aminoglicosídeos nucleotidiltransferases (ANT) utilizam o co-substrato ATP para transferir uma fração AMP para grupos hidroxila de aminoglicosídeos selecionados. A ação das ANTs causa uma mudança na estrutura do antibiótico que resulta em um choque estérico e eletrônico entre o antibiótico e seu alvo (D'COSTA *et al.*, 2009). A resistência à gentamicina, ampicacina e tobramicina é conferida pelos ANTs de *Pseudomonas aeruginosa*, que transferem um grupo adenilil para o grupo amino ou hidroxil desses aminoglicosídeos (JACOBY *et al.*, 1990).

Figura 20 - Inativação do aminoglicosídeo gentamicina por enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. A) Sítios de inativação de aminoglicosídeos. Os grupos segmentados são rotulados pelas enzimas de resistência. B) Os produtos de aminoglicosídeos acetiltransferases, fosfotransferases e nucleotidiltransferases.



Fonte: D'COSTA *et al.*, 2009.

1.5.4 Resistência adquirida

As mutações são capazes de causar redução da absorção de antibióticos, modificações de alvos de antibióticos e superexpressão de bombas de efluxo e enzimas inativadoras de antibióticos; todos os quais permitem que as bactérias sobrevivam na presença de moléculas antimicrobianas (MUNITA *et al.*, 2016). Por exemplo, um estudo de Mandsberg *et*

al., (2009) demonstraram que a inativação do sistema de reparo oxidativo do DNA aumenta as frequências de mutação em *Pseudomonas aeruginosa*, levando à produção aumentada de β -lactamase e superexpressão da bomba de efluxo MexC-MexD-OprJ.

As porinas formam pequenos canais cheios de água dentro das membranas bacterianas que medeiam a difusão de antibióticos hidrofílicos, até um certo limite de exclusão (WELTE *et al.*, 1995). Mutações espontâneas podem afetar a expressão ou função de uma porina específica, reduzindo assim a permeabilidade da membrana bacteriana e aumentando a resistência a antibióticos (FERNANDEZ *et al.*, 2012). Por exemplo, uma deficiência de OprD em *Pseudomonas aeruginosa* confere um alto nível de resistência aos carbapenêmicos, especialmente ao imipenem (LI *et al.*, 2012; FANG *et al.*, 2014; WOLTER *et al.*, 2004). Fang *et al.*, (2014) analisaram 61 isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem do sul da China e descobriram que 50 isolados tinham mutações que resultaram em OprD interrompido por mutações de mudança de quadro ou um códon de parada prematuro, e 5 isolados tiveram redução da expressão de OprD, enquanto OprD não foi detectável por PCR em 6 isolados. Além disso, um estudo funcional revelou que as alças 2 e 3 da proteína OprD continham os sítios de entrada e/ou ligação do imipenem. Assim, mutações nas alças 2 e/ou 3 de OprD causaram alterações conformacionais e induziram resistência aos carbapenêmicos (OCHS *et al.*, 2000).

Para evitar o acúmulo intracelular de compostos tóxicos, as bactérias empregam sistemas de efluxo dependentes de energia que bombeiam as moléculas tóxicas para fora das células (SUN *et al.*, 2014). Assim, isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* com superexpressão de bombas de efluxo têm suscetibilidade diminuída aos antibióticos (LLANES *et al.*, 2004; CABOT *et al.*, 2011; CABOT *et al.*, 2016; POONSUK *et al.*, 2014). Por exemplo, a superexpressão de MexA-MexB-OprM em *Pseudomonas aeruginosa*, que ocorreu como consequência de mutações genéticas de reguladores transcricionais, *mexR*, *nalB*, *nalC*, ou *nalD*, confere à bactéria maior resistência a β -lactâmicos e fluoroquinolonas, uma classe de quinolonas (BRAZ *et al.*, 2016; SAITO *et al.*, 1999; TIAN *et al.*, 2016). A superexpressão de MexXY-OprM induzida pela mutação do gene *mexZ* levou ao aumento da resistência aos antibióticos aminoglicosídeos, β -lactâmicos e fluoroquinolonas em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (BAUM *et al.*, 2009; GUENARD *et al.*, 2014). As cepas de *Pseudomonas aeruginosa* com mutações no gene *nfxB* que codifica um regulador transcricional, superexpressam MexC-MexD-OprJ e são menos suscetíveis a fluorquinolonas e antibióticos carbapenêmicos, uma subfamília de β -lactâmicos (OKAMOTO *et al.*, 2002).

A interferência com alvos antibacterianos é uma estratégia comum que as bactérias utilizam para evitar a ação antimicrobiana dos antibióticos, e pode ser alcançada por meio da proteção dos alvos e modificações dos locais-alvo. (MUNITA *et al.*, 2016). Assim, modificações mutacionais dos sítios alvo em *Pseudomonas aeruginosa* também contribuem para sua resistência a antibióticos. Um dos exemplos mais bem caracterizados é a modificação dos sítios alvo das quinolonas. As quinolonas inibem a replicação do DNA bacteriano visando DNA girase e topoisomerase IV (ALDRED *et al.*, 2014), de modo que mutações em genes que codificam DNA girase (*gyrA* e *gyrB*) e/ou topoisomerase IV (*parC* e *parE*) causam uma diminuição da afinidade de ligação das proteínas codificadas às quinolonas, levando à redução da suscetibilidade às quinolonas em *Pseudomonas aeruginosa* (BRUCHMANN *et al.*, 2013). As cepas de *Pseudomonas aeruginosa* com mutações ribossômicas demonstraram desenvolver um alto nível de resistência aos aminoglicosídeos, uma vez que esse grupo de antibióticos inibe a tradução de proteínas visando a subunidade ribossômica 30S. (EL'GARCH *et al.*, 2007). O aumento da resistência aos antibióticos β -lactâmicos ocorre através da modificação das proteínas de ligação à penicilina (MOYA *et al.*, 2012). A resistência à polimixina em *Pseudomonas aeruginosa* mostrou estar associada à modificação do parceiro de ligação à polimixina (LPS) pela adição de 4-amino-L-arabinose (L-Ara4N) aos grupos fosfato dentro da fração lipídica A de LPS (BOLL *et al.*, 1994). Além disso, mutações nos sistemas reguladores de dois componentes de PhoPQ e PmrAB promoveram a modificação da adição de aminoarabinose ao lipídio A, levando ao aumento da resistência à polimixina em *Pseudomonas aeruginosa* (MILLER *et al.*, 2011; OWUSU-ANIM *et al.*, 2012; BERRAZEG *et al.*, 2015).

A mutação que causa a superexpressão de enzimas inativadoras de antibióticos em *Pseudomonas aeruginosa* é outro mecanismo bem caracterizado de resistência adquirida (MUNITA *et al.*, 2016). Alguns isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* apresentam superprodução de β -lactamases causada por mutações em um gene induzível de β -lactamase *ampC*, o que aumentou muito a resistência às cefalosporinas (BERRAZEG *et al.*, 2015). Além disso, mutações inativadoras no gene *ampD*, que codifica uma N-acetil-anidromuramil-l-alanina amidase citosólica e atua como um repressor da expressão de *ampC*, resultou em hiperprodução de β -lactamases em *Pseudomonas aeruginosa* (JUAN *et al.*, 2005).

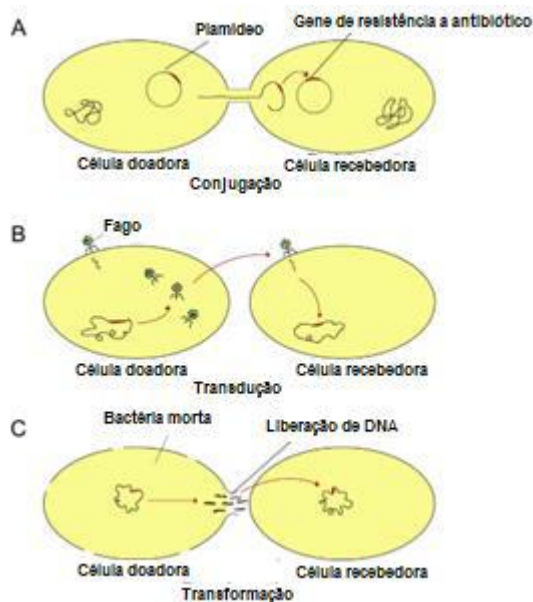
1.5.4.1 Aquisição de genes de resistência

Os genes de resistência a antibióticos podem ser transportados em plasmídeos, transposons, integrons e profagos, e as bactérias podem adquirir esses genes por meio de transferência horizontal de genes da mesma ou de diferentes espécies bacterianas

(BREIDENSTEIN *et al.*, 2011). Integrons são elementos genéticos que inserem cassetes de genes móveis em um sítio genético específico por meio de recombinação sítio-específica (HALL *et al.*, 1995), e demonstraram desempenhar um papel crítico na disseminação de resistência a antibióticos entre cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (CHEN *et al.*, 2009; KHOSRAVI *et al.*, 2017; NIKOKAR *et al.*, 2013). Os principais mecanismos de transferência horizontal de genes envolvem transformação, transdução e conjugação (Figura 21) (ARBER, 2014). A aquisição de genes de resistência a aminoglicosídeos e β -lactâmicos foi relatada em *Pseudomonas aeruginosa* (CAVALCANTI *et al.*, 2015; CASTANHEIRA *et al.*, 2004). Por exemplo, seis tipos de metalo- β -lactamases de *Pseudomonas aeruginosa* (MBLs), que pertencem à classe B, que hidrolisam a maioria dos antibióticos à base de β -lactâmicos, foi descrita, incluindo imipenemase (IMP), metalo- β -lactamase codificada por integron de Verona (VIM), metalo- β -lactamase de São Paulo (SPM), imipenemase da Alemanha (GIM), Nova Delhi metalo- β -lactamase (NDM) e Florence imipenemase (FIM) (HONG *et al.*, 2015). Os genes para essas MBLs de *Pseudomonas aeruginosa* foram detectados sendo carregados por elementos genéticos, incluindo integrons e plasmídeos (CAVALCANTI *et al.*, 2015; KHAJURIA *et al.*, 2013).

Além disso, vários genes de resistência a antibióticos podem ser transportados em um único integron (POIREL *et al.*, 2001).

Figura 21 - Mecanismos de transferência horizontal de genes. A) A conjugação é um processo que transfere DNA através do contato físico direto entre a célula doadora e a célula receptora. B) A transdução é a transferência de DNA de uma bactéria para outra por bacteriófagos. C) Na transformação, as bactérias pegam fragmentos livres de DNA liberados no ambiente e o incorporam ao seu próprio genoma.



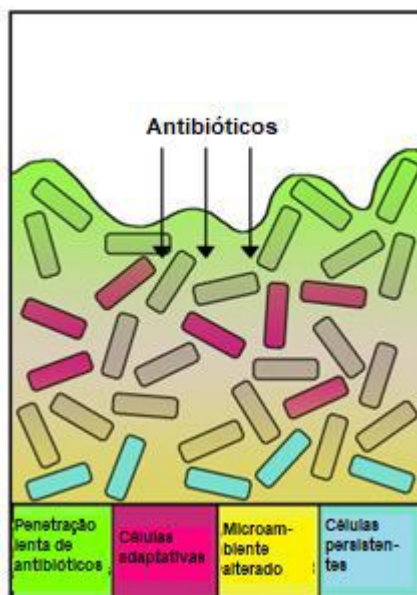
Adaptado de: ARBER, 2014.

1.5.5 Resistência adaptativa por meio de formação de biofilme

A resistência adaptativa aumenta a capacidade de uma bactéria sobreviver ao ataque de antibióticos devido a alterações transitórias na expressão de genes e/ou proteínas em resposta a um estímulo ambiental, e é reversível quando o estímulo é removido (SANDOVAL-MOTTA *et al.*, 2016). Em *Pseudomonas aeruginosa*, os mecanismos de resistência adaptativa mais bem caracterizados são a formação de biofilme e a geração de células persistentes (TAYLOR *et al.*, 2014).

Os mecanismos gerais de resistência mediada por biofilme protegendo as bactérias do ataque de antibióticos envolvem a prevenção da penetração de antibióticos; microambiente alterado induzindo crescimento lento de células de biofilme e indução de uma resposta adaptativa ao estresse e diferenciação celular persistente (STEWART, 2002).

Figura 22 - Mecanismos de resistência a antibióticos mediada por biofilme. Os antibióticos penetram lentamente no biofilme (verde); algumas células de biofilme expressam uma resposta adaptativa ao estresse permitindo a sobrevivência em condições adversas (rosa); O microambiente químico alterado (amarelo) dentro do biofilme induz o crescimento lento de bactérias, o que reduz a absorção de antibióticos; formam-se células persistentes e tolerantes a múltiplos fármacos (azul).



Adaptado de STEWART, 2002.

A *Pseudomonas aeruginosa* causa infecções crônicas nos pulmões de pacientes com fibrose cística e forma biofilme nas superfícies das células epiteliais pulmonares pela produção de DNA, proteínas e exopolissacarídeos (TAYLOR *et al.*, 2014). A regulação da formação do biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* é multifatorial e depende principalmente de sistemas de quorum sensing, os sistemas reguladores de dois componentes GacS/GacA e RetS/LadS, exopolissacarídeos e c-di-GMP (RASAMIRAVAKA *et al.*, 2015). Quorum sensing é um processo de comunicação célula-célula bacteriana que regula a expressão gênica em resposta a mudanças na densidade da população celular (MILLER *et al.*, 2001).

Pseudomonas aeruginosa possui três sistemas principais de quorum sensing, LasI-LasR, RhII-RhIR e PQS-MvfR, os quais contribuem para a formação de biofilmes maduros e diferenciados (DE KIEVIT *et al.*, 2000; KANG *et al.*, 2017; STORZ *et al.*, 2012). Uma cepa de *Pseudomonas aeruginosa* PA14 deficiente em GacA manifestou uma redução de 10 vezes na capacidade de formação de biofilme em comparação com PA14 de tipo selvagem, sugerindo um papel regulador positivo do sistema GacS/GacA na formação de biofilme (PARKINS *et al.*, 2001). Em contraste, o sensor quinase RetS no sistema RetS/LadS reprimiu a formação de biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* (GOODMAN *et al.*, 2004).

Exopolissacarídeos produzidos por *Pseudomonas aeruginosa* incluem alginato, Pel e Psl, e estes estabilizam a estrutura do biofilme. Os mutantes de *Pseudomonas aeruginosa* deficientes na biossíntese de alginato, Pel e/ou Psl perderam sua capacidade de formar biofilmes (GHAFOOR *et al.*, 2011). A pequena molécula intracelular c-di-GMP é um segundo mensageiro de nucleotídeo na transdução de sinalização em bactérias (HENGGE, 2009), e altos níveis intracelulares de c-di-GMP estão associados à formação de biofilme, enquanto baixos níveis de c-di-GMP estão associados com células do tipo planctônico (HA *et al.*, 2015). Além disso, descobriu-se que o c-di-GMP regula os processos que são importantes para a ligação célula-célula e a produção de exopolissacarídeos, que contribuem para a formação e maturação do biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* (HA *et al.*, 2015).

A *Pseudomonas aeruginosa* sofre inúmeras alterações fisiológicas e fenotípicas durante a formação do biofilme (DRENKARD, 2003). Por exemplo, na infecção crônica da fibrose cística (FC), cepas de *Pseudomonas aeruginosa* se convertem em um fenótipo mucóide que exhibe produção de alginato regulada positivamente pelo microambiente da FC, permitindo a formação de colônias de biofilme (PRITT *et al.*, 2007). O flagelo de *Pseudomonas aeruginosa* é crítico para o início da formação de biofilme devido à sua capacidade de exibir motilidade em enxame e contração (O'TOOLE *et al.*, 1998). No entanto, após a fixação na superfície, *Pseudomonas aeruginosa* diminui significativamente a expressão do flagelo e também pode perder permanentemente o flagelo devido a mutações genéticas, reduzindo a ativação da resposta imune do hospedeiro, permitindo assim que *Pseudomonas aeruginosa* evite a detecção imune e a fagocitose (JYOT *et al.*, 2007).

1.6 ANTIBIOTICOTERAPIA FRENTE AS RESISTÊNCIAS EM *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

A utilização da terapia empírica para pacientes com infecções resistentes não tem sido recomendada. Por outro lado, o atraso no tratamento pode gerar graves consequências ao paciente. Para contornar esta situação, os profissionais de saúde devem ficar atentos aos dados nacionais de vigilância da resistência, conhecer o padrão de resistência dos isolados na instituição e os fatores de riscos para tais infecções (NEIVA *et al.*, (2014).

1.6.1 Terapias combinadas

Uma estratégia para combater a resistência aos antibióticos é combinar dois ou mais antibióticos para tratar uma infecção, conhecida como terapia combinada (TC) (LEE *et al.*, 2010).

A terapia combinada é usada para minimizar o desenvolvimento desta resistência e aumentar o sucesso terapêutico pelo sinergismo dos fármacos, uma vez que os mecanismos moleculares da resistência geralmente não se sobrepõem (CELENZA *et al.*, 2012).

Sinergia entre fármacos envolve a combinação e a interação de dois ou mais agentes. Atualmente a terapia médica moderna começa a reconhecer o conceito de sinergia e usá-la no tratamento de diversas doenças complexas como o câncer, doenças reumáticas, doenças cardiovasculares (ULRICH-MERZENICH *et al.*, 2010) e também tem sido uma estratégia para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes (LEE *et al.*, 2010; CELENZA *et al.*, 2012). Chou, (2006) diz que os principais objetivos da associação são alcançar a redução da dose e toxicidade, aumentar a eficácia do tratamento e minimizar ou retardar a indução de resistência aos medicamentos. De acordo com Feala, (2010), as interações entre fármacos podem acontecer de várias maneiras e atuarem de forma sinérgica, aditiva ou antagônica. Sendo o efeito sinérgico definido pelo aumento da atividade na associação, que está acima das potências e eficácias individuais, efeito aditivo quando a combinação é correspondente com as potências individuais dos fármacos e antagonismo quando a resposta farmacológica de um medicamento é suprimida ou reduzida na presença do outro (FEALA *et al.*, 2010).

Há mais de duas décadas, estudos vêm sendo realizados para comparar os desfechos clínicos entre monoterapia e terapia combinada para tratar bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*. Hilf *et al.*, (1989), sugeriram que a terapia combinada foi superior à monoterapia em pacientes com bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*, no entanto, 86% dos pacientes (37/43) que receberam monoterapia no estudo, receberam apenas um aminoglicosídeo, que atualmente deixou de ser considerada terapia adequada, devido à sua associação com o aumento da mortalidade (LEIBOVICI *et al.*, 1997). Entretanto, estudos mais recentes não demonstraram associação significativa entre diminuição de mortalidade e uso de terapia combinada (VARDAKAS *et al.*, 2013). Portanto, até o momento as evidências permanecem contraditórias quanto ao impacto da terapia combinada na mortalidade em infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

Atualmente, não existem evidências do benefício da terapia empírica combinada sobre a monoterapia para tratar infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. Porém, têm sido sugeridos que a utilização da terapia combinada pode diminuir a possibilidade de erro na escolha do

antimicrobiano, pelo menos até conhecimento do agente e perfil de sensibilidade, garantindo assim, que pelo menos um dos antimicrobianos possa ser efetivo (HU *et al.*, 2013).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar na literatura artigos que tratem do impacto clínico de infecções relacionadas à assistência à saúde por *Pseudomonas aeruginosa* e analisar nesses artigos os fatores de riscos para tais e os mecanismos de resistência aos principais antimicrobianos utilizados no tratamento dessas infecções.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a relação de *Pseudomonas aeruginosa* com infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS);

Descrever os mecanismos de resistência aos antimicrobianos presentes em *Pseudomonas aeruginosa*;

Relacionar e destacar opções de tratamento vigentes na clínica frente às infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho refere-se a uma revisão integrativa, em que foi realizado um levantamento bibliográfico em maio de 2022 por artigos publicados no período de 2012 a 2021. Foi feita a busca de artigos sobre *Pseudomonas aeruginosa* que avaliassem a sua relação com infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência. As buscas foram realizadas em periódicos nacionais e internacionais, disponíveis nas bases de dados Lilacs, Pubmed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando-se as seguintes combinações de descritores: a) *Pseudomonas aeruginosa* e infecção hospitalar; b) *Pseudomonas aeruginosa* and nosocomial infection; c) *Pseudomonas aeruginosa* e resistência; d) *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug-resistant.

Os critérios de inclusão foram tratar de infecções hospitalares por *Pseudomonas aeruginosa* e/ou mecanismos de resistência frente aos medicamentos utilizados na terapia, ser artigo original, nos idiomas: português ou inglês e também foram considerados estudos de caso relacionados ao objetivo da revisão. Os critérios de exclusão foram artigos que não se vinculavam à proposta do estudo, que não tinham o texto completo disponível, artigos de revisão e artigos duplicados encontrados nas bases de dados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a prevalência das infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em ambiente hospitalar, sua associação às infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e fatores de risco associados a essas infecções. Somado a isto, avaliou se as opções de tratamento e os mecanismos de resistência encontrados em *Pseudomonas aeruginosa*. Para este trabalho, foi realizada uma busca bibliográfica na qual foram selecionados através da análise de títulos 284 artigos, destes, 261 não se adequavam ao objetivo do estudo após análises de seus resumos, ou estavam duplicados, ou se tratavam de artigos de revisão, logo, este trabalho foi composto, pela análise de 23 artigos. Sendo dois relatos de caso sobre IRAS e resistência à antibioticoterapia aplicada; sete relacionados às infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS); quatorze relacionados a mecanismos de resistência por *Pseudomonas aeruginosa* e opções terapêuticas frente infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

No quadro 3 estão as informações dos artigos obtidos nesta revisão que isolaram *Pseudomonas aeruginosa* como agente de IRAS relatando a incidência e/ou fatores de risco.

Quadro 3 – Estudos que tratam da incidência e fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) por *Pseudomonas aeruginosa*.

Tipo de estudo	Local	Amostras	Objetivo	Resultados	Citação
Estudo de coorte retrospectivo	João Pessoa	244 pacientes	Conhecer a epidemiologia das infecções hospitalares em uma UTI de um hospital público municipal.	A taxa de infecção hospitalar foi de 23,4% (57/244) e a taxa incidência foi de 32,86 (57/1735) para 1.000 pacientes/dia. A taxa de infecção primária de corrente sanguínea foi de 15,07 para 1.000 cateteres/dia, pneumonia 29,61 para 1.000 ventiladores/dia e infecção do trato urinário 8,20 para 1.000 cateteres/dia. Um dos principais microrganismos envolvidos nestas infecções foi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (31,58%). O tempo de permanência na UTI e o uso de procedimentos invasivos foram os fatores de risco preditivos para a ocorrência de infecção hospitalar.	FIGUEIREDO <i>et al.</i> , (2013)
Estudo descritivo documental e retrospectivo	Minas Gerais	Laudos de exames microbiológicos de 24 meses, 4.286 bactérias.	Analisar o perfil epidemiológico das principais bactérias em amostras biológicas de um hospital pediátrico brasileiro	Foram recuperadas de amostras biológicas, 4.286 bactérias, sendo 1.107 responsáveis por infecções relacionadas à assistência à saúde. Um dos principais microrganismos identificados foi a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	ALVES <i>et al.</i> , (2020)
Estudo caso-controle	Rio de Janeiro	Dados de todos os episódios de infecção relacionados a bacilos Gram-negativos (BGN), ocorridos entre 1º de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2012 em pacientes de UTI pediátrica.	Avaliar os preditores e desfechos associados a infecções por bactérias Gram-negativas (BGN-MR) em uma unidade de terapia intensiva pediátrica oncológica.	Pacientes com câncer estão em alto risco de infecções. Vários fatores contribuem para esse risco, incluindo imunossupressão relacionada à doença e tratamentos agressivos, como quimioterapia, radioterapia, uso de esteroides e transplante de células-tronco hematopoiéticas. Como resultado, a infecção continua sendo uma complicação frequente em pacientes com câncer e é responsável por internações em UTI's. Essas comorbidades também aumentam o risco de mortalidade em pacientes com infecções por BGN-MR. Das 765 internações na UTI pediátrica entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2012, houveram 101 episódios de infecção por BGN em 76 pacientes, e 47 desses episódios foram relacionados à infecção por BGN-MR. Um dos patógenos de ocorrência mais frequente foi a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (41%).	COSTA <i>et al.</i> , (2015)
Estudo observacional prospectivo multicêntrico	França	4.999 amostras do ambiente hídrico	Avaliar o papel do ambiente, cuidados médicos e fatores de risco individuais para colonização e infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Um total de 855 amostras de ambiente hídrico foram positivas para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (17,1%). O ambiente hídrico foi identificado como um fator de risco consistente e independente, porém fatores de risco individuais, como ventilação mecânica e uso de antibióticos, contribuíram para a transmissão da bactéria. Esses resultados defendem a necessidade de realizar intervenções preventivas e direcionadas às infecções associadas à assistência à saúde.	HOANG <i>et al.</i> , (2018)

Tipo de estudo	Local	Amostras	Objetivo	Resultados	Citação
Estudo coorte retrospectivo	São Paulo	29 pacientes	Analisar a adequação da terapia antimicrobiana empírica e correlacioná-la com a mortalidade em 30 dias.	Notou-se o caráter oportunista da infecção, pois cerca de 93% dos pacientes apresentavam algum tipo de comorbidade como câncer, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, entre outras. A maioria dos pacientes tiveram quebra das barreiras imunológicas naturais através do uso de dispositivos invasivos como o uso de cateter venoso central. A infecção foi majoritariamente nosocomial (93%). Houve elevado tempo de internação hospitalar (49,5 dias) e uso prévio de antimicrobianos em 93% dos casos.	CARDINAL <i>et al.</i> , (2015)
Estudo descritivo longitudinal	Maranhão	32 pacientes	Detectar possíveis associações entre patógenos respiratórios do aspirado traqueal e amostras de biofilme oral em pacientes intubados em UTI, e identificar os patógenos respiratórios mais comuns no biofilme oral, principalmente em pacientes que desenvolveram pneumonia associada à ventilação (PAV).	Os resultados das amostras de biofilme da língua foram comparados com as amostras de secreções traqueais. Um total de 59,37% dos pacientes apresentou a mesma espécie de patógenos no aspirado traqueal e biofilme oral, dos quais 8 (42,1%) desenvolveram PAV, 10 (52,63%) não desenvolveram pneumonia e um (5,26%) teve pneumonia aspirativa. Houve associação significativa entre a presença de microrganismos nas amostras de traqueia e boca para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e outros patógenos. Patógenos presentes em aspirados traqueais de pacientes intubados podem ser detectados em sua cavidade oral, principalmente naqueles que desenvolveram PAV ou pneumonia aspirativa. Assim, os resultados indicam que uma melhor higiene bucal nesses pacientes poderia diminuir as taxas de pneumonia na UTI.	SOUZA <i>et al.</i> , (2017)
Estudo caso-controle	Uberlândia	157 pacientes não repetitivos com bacteremia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Determinar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de bacteremia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos, a frequência de genes de virulência em produtores de metalo- β -lactamases e avaliar sua capacidade de produzir biofilme.	O uso prévio de antibióticos (78,3%), procedimentos invasivos (88,5%), comorbidades (77,7%) e cirurgia prévia (43,9%) foram comuns. Constatou-se que 31,2% dos pacientes receberam tratamento inadequado e a taxa de óbito foi de 58,6%. Vários fatores intrínsecos e extrínsecos para o desenvolvimento de bacteremia por cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenêmicos foram detectados por análise univariada. No entanto, apenas ventilação mecânica, sondas enterais/nasogástricas, bacteremia primária com foco desconhecido e terapia inadequada foram fatores de risco independentemente associados ao desenvolvimento de bacteremia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos.	GONÇALVES <i>et al.</i> , (2017)

Nesse contexto, Figueiredo *et al.*, (2013), destacou a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, como um dos principais agentes etiológicos das infecções hospitalares (31,58%). No Brasil, as infecções hospitalares constituem um problema que ultrapassa a área econômica e social, estando associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade. Esses altos índices interferem de forma individual e institucional, aumentando os custos na assistência.

Registros recentes do DATASUS (janeiro de 2017) apontam que do total de 817.661 internações, 63.810 resultam em internação nas UTIs, sendo que as infecções por *Pseudomonas aeruginosa* constituem 10% de todas as infecções registradas. Dentre as infecções ocasionadas por esse patógeno, podem ser citadas infecções do trato respiratório inferior (mais frequentes), do trato urinário, das feridas cirúrgicas, das grandes queimaduras e relacionadas também nos quadros de bacteremia.

Ao longo dos anos antibióticos foram prescritos de forma indiscriminada, com isso, cepas bacterianas desenvolveram mecanismos de autodefesa. Nesse contexto, a *Pseudomonas aeruginosa* apresenta plasmídeos e proteínas na membrana celular externa que limitam a penetração da maioria dos antimicrobianos, dessa forma, os laboratórios mundiais passaram a investir na procura de antibióticos ideais para combater às infecções hospitalares (VILLABON *et al.*, 2017).

Um estudo realizado por Alves *et al.*, (2020) relatou que infecções do trato respiratório e gastroenterites foram as principais causas de internação hospitalar, em um hospital pediátrico em Minas Gerais. Em 1.107 isolados de infecções estão relacionadas à assistência à saúde 10,4% foram *Pseudomonas aeruginosa* e sugere que a infecção está associada à intervenção médica com dispositivos como cateteres e sonda, onde essa bactéria se adere facilmente e forma biofilmes que dificultam o tratamento.

Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* também foram observadas em pacientes submetidos à quimioterapia, radioterapia e imunossupressão, assim sendo, comorbidades, como diabetes e câncer, são fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde e a *Pseudomonas aeruginosa* é causadora de infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos. Costa *et al.*, (2015), relacionou a internação na UTI pediátrica oncológica com infecções por bacilos gram-negativos multirresistentes, destacou a presença de *Pseudomonas aeruginosa* como um dos patógenos mais frequentes (41%), tendo a condição clínica destes pacientes, associada a procedimentos invasivos e uso prévio de antibióticos, levando a uma taxa alta de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

Além disto, *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria responsável por infecções relacionadas à ventilação mecânica, sítio cirúrgico, trato urinário e sepse em pacientes

internados em UTI. Observa-se este fato, no estudo de Hoang *et al.*, (2018), que relatou que o ambiente hospitalar é propício para a aquisição de infecções bacterianas, e que pacientes submetidos à ventilação mecânica desenvolveram infecções hospitalares por *Pseudomonas aeruginosa*, em 70% dos casos. A colonização apresentou-se significativamente crescente com a prescrição de antibiótico inativo caracterizado como fator de risco juntamente com a contaminação da água da torneira do quarto dos pacientes, assim como o transporte e procedimentos invasivos.

Cardinal *et al.*, (2015), observaram que, na literatura, altas taxas de mortalidade (que variam de 18% a 67%) são observadas em infecções de corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa*. Enquanto em seu estudo, a taxa de mortalidade foi ainda superior (72,4%). Cerca de 93% dos pacientes apresentavam algum tipo de comorbidade como câncer, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, entre outras, logo nota-se o caráter oportunista da bactéria em questão. A maioria dos pacientes tiveram quebra das barreiras imunológicas naturais através do uso de dispositivos invasivos como o uso de cateter venoso central. As infecções foram majoritariamente nosocomiais (93%). Houve elevado tempo de internação hospitalar (49,5 dias) e uso prévio de antimicrobianos em 93% dos casos.

O aumento da frequência de infecções hospitalares associadas à *Pseudomonas aeruginosa* e a resistência da mesma aos antimicrobianos têm se tornado um grave problema de saúde pública, Souza *et al.*, (2017) relatou que essa ameaça crescente em pacientes hospitalizados gera aumento da morbimortalidade relacionada à alta pressão seletiva de antimicrobianos comumente usados. Sabe-se que a terapia antimicrobiana empírica inadequada afeta adversamente o desfecho na infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. Neste mesmo estudo, detectou-se a presença deste patógeno em casos de pneumonia associada à ventilação, sendo essa, a infecção hospitalar que causa morbimortalidades significativas em UTI e prolonga a hospitalização.

Gonçalves *et al.*, (2017) realizaram um estudo para determinar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, a frequência de genes de virulência em produtores de metalo- β -lactamases e avaliar sua capacidade de produzir biofilme. E observaram que a bacteremia causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antibióticos apresenta maior taxa de mortalidade devido, principalmente, à administração de antibioticoterapia inadequada. A mortalidade total foi maior no grupo resistente aos carbapenêmicos, no entanto, a presença de cepas resistentes foi significativamente associada à terapia antimicrobiana inadequada, comprovando que esse grupo geralmente tem pior prognóstico.

4.1 RESISTÊNCIAS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AOS ANTIMICROBIANOS

A emergência de mecanismos de resistência aos carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa* tem se destacado devido ao amplo espectro de degradação de antimicrobianos, reduzindo as opções terapêuticas.

No quadro 4 estão descritos os estudos que tratam sobre os fatores de virulência e mecanismos de resistência relacionados às infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

Quadro 4 - Estudos que tratam sobre os fatores de virulência e mecanismos de resistências relacionados às infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

Tipo de estudo	Local	Amostras	Objetivo	Resultados	Citação
Estudo experimental	Recife	120 isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Caracterizar geneticamente isolados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> provenientes de um hospital universitário, quanto a presença dos genes de resistência (blaSPM, blaIMP, blaVIM, mexA, mexE e mexX) e o seu perfil de similaridade genética.	120 isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> apresentaram taxas de resistência que variaram de 7,5% para polimixina a 52,5% para cefotaxima. Em nenhum dos 17 isolados resistentes a ceftazidima e imipenem ou meropenem foram detectados os genes para MβL. Sessenta e nove isolados (57,5%) foram considerados MDR por apresentar resistência a mais de três classes de antimicrobianos. Os genes mexA e mexE foram detectados em 67/69 isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR e o mexX em 66/69.	ALVES <i>et al.</i> , (2013)
Estudo observacional	Recife	61 isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> procedentes de cinco hospitais públicos de Recife.	Avaliar o perfil de virulência, resistência aos antimicrobianos, a presença de genes metalo-β-lactamase (MBL) e a relação clonal entre os isolados.	Foi observada uma elevada produção de fatores de virulência na amostra (34,4% colônias mucoides; 70,5% piocianina; 93,4% gelatinase e 72,1% hemolisina), bem como um elevado percentual de resistência (4,9% isolados panresistentes e 54,1% multirresistentes). Dentre os 29 isolados resistentes ao imipenem e/ou ceftazidima, 44,8% (13/29) apresentaram MBL por meio da pesquisa fenotípica, e destes, 46,2% (6/13) foram positivos para o gene blaSPM-1.	JACÓM E <i>et al.</i> , (2012)
Estudo caso-controle	Uberlândia	157 pacientes não repetitivos com bacteremia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Determinar os fatores de risco independentemente associados ao desenvolvimento de bacteremia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenem, a frequência de genes de virulência em produtores de metalo-β-lactamases e avaliar sua capacidade de produzir biofilme.	Os resultados mostraram que <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos foram prevalentes em todo o hospital com genes que codificam essas enzimas, sendo 10,7% do genótipo blaSPM-1 e 5,4% do genótipo blaVIM. A frequência de cepas multirresistentes foi alta, logo esses resultados sugerem que outros mecanismos de resistência coexistem, como bombas de efluxo e impermeabilidade da membrana. A enzima SPM-1 é considerada a mais comum no Brasil, seguida pela IMP-1, porém, também houve aumento na frequência de isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> contendo a enzima VIM. Neste estudo, a enzima SPM-1 foi detectada em 16,7% das amostras produtoras de MBL, seguida pela enzima VIM, que foi detectada em 8,3% dos casos.	GONÇALVES <i>et al.</i> , (2017)

Tipo de estudo	Local	Amostras	Objetivos	Resultados	Citação
Estudo caso-controle	Curitiba	142 cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenêmicos	Avaliar a epidemiologia, fatores de risco e desfechos das infecções hospitalares causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> produtora de MBL (MBL-PA) em um hospital universitário do Sul do Brasil.	Cinquenta e oito pacientes foram infectados com MBL-PA (69%) e 26 pacientes foram infectados com não-MBL-PA (31%). A análise multivariada revelou que a permanência na UTI e infecção do trato urinário foram fatores de risco importantes para a infecção por MBL-PA. Os pacientes infectados com MBL-PA apresentaram início mais rápido da infecção e progressão mais rápida para óbito.	LUCENA <i>et al.</i> , (2014)
Estudo caso-controle	Uberlândia	236 pacientes	Compreender o prognóstico dos pacientes e o impacto da terapia inadequada em pacientes com bacteremia, bem como os fatores de risco de infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente (MR).	Os testes de sensibilidade antimicrobiana, mostraram que <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR, ocorreram em 40,7% dos casos. A exposição prévia aos carbapenêmicos, a terapia inadequada e diabetes mellitus, foram significativos na análise por infecções de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR. Observou-se que pacientes com bacteremia causada por isolados resistentes a carbapenêmicos, apresentaram alta taxa de mortalidade em 5 dias. Além disso, o tempo de internação foi significativamente maior para os grupos resistentes. A resistência a carbapenêmicos e fluoroquinolonas foram 45,9% e 42,6% respectivamente, seguidas de resistência a aminoglicosídeos (38,4%), cefalosporina (3 ^a e 4 ^a geração) (34,3%) e piperacilina/tazobactam (24,8%). Nenhum isolado foi resistente à polimixina.	ARAÚJO <i>et al.</i> , (2016)
Estudo experimental	Alemanha	As cepas padrão de laboratório de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATC C 27853) foram usadas neste estudo. Além disso, sete cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> obtidas de pacientes consecutivos diagnosticados com infecção articular periprotéticas (IAP)	Avaliar a atividade <i>in vitro</i> de fosfomicinas isoladas e em combinações com ciprofloxacina e gentamicina contra cepas planctônicas e biofilmes de cepas de <i>P. aeruginosa</i> , e isolados clínicos resistentes obtidos de pacientes com infecções associadas a próteses articulares	Além da resistência antimicrobiana, o tratamento da IAP é desafiado pela persistência microbiana na superfície dos implantes formando biofilmes. Em biofilmes, os micróbios exibem “resistência fenotípica” aos antibióticos padrão. Portanto, é essencial observar possíveis atividades antibiofilme de antibióticos únicos ou combinados. A combinação gentamicina/ciprofloxacina apresentou sinergismo com maior frequência contra o biofilme das cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (71,4%).	WANG <i>et al.</i> , (2019)

Jacóme *et al.*, (2012) realizaram um estudo com sessenta e um isolados de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de cinco hospitais públicos de Recife, com o objetivo de avaliar o perfil de virulência, resistência aos antimicrobianos, a presença de genes metalo- β -lactamase (MBL) e a relação clonal entre os isolados. Neste estudo foi relatado um conjunto de características do hospedeiro que podem facilitar a infecções por tais microrganismos resistentes, como: idade avançada, imunossupressão, fibrose cística, câncer, doenças cardiovasculares, diabetes, uso indiscriminado de antimicrobianos, procedimentos invasivos (hemodiálise, ventilação mecânica, traqueostomia, cateteres, tubo nasogástrico). E observaram uma elevada produção de fatores de virulência nas amostras (34,4% colônias mucoides; 70,5% piocianina; 93,4% gelatinase e 72,1% hemolisina), bem como um elevado percentual de resistência (4,9% isolados panresistentes e 54,1% multirresistentes). Os perfis de suscetibilidade antimicrobiana obtidos neste estudo mostraram que o antimicrobiano mais ativo contra *Pseudomonas aeruginosa* foi a polimixina B (82%), seguida de ceftazidima (67,2%), imipenem (63,9%) e meropenem (62,3%).

A *Pseudomonas aeruginosa* pode desenvolver resistência a uma ampla gama de antibióticos, principalmente devido a uma combinação de resistência intrínseca, adquirida e/ou adaptativa (BASSETTI *et al.*, 2018). A principal característica de resistência intrínseca em *Pseudomonas aeruginosa* é a sua baixa permeabilidade da membrana externa, juntamente com os genes que codificam para AmpC e bombas de efluxo MexAB-OprM, essas estratégias contribuem amplamente para a baixa suscetibilidade basal de *Pseudomonas aeruginosa* a antibióticos (VALOT *et al.*, 2015).

Alves *et al.*, (2013) realizaram um estudo experimental, que tinha como objetivo caracterizar o perfil de suscetibilidade e genético de resistência, e a similaridade genética em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de pacientes internados em hospital universitário em Recife. E observaram que cento e vinte isolados de *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram taxas de resistência para cefotaxima (52,5%), ceftriaxona (42,5%) e ofloxacina (38,3%), enquanto que a polimixina B, ceftazidima e amicacina apresentaram os maiores percentuais de sensibilidade, com 92,5%, 80,0% e 73,3%, respectivamente. Além disso, 57,5% (69/120) dos isolados eram multirresistentes. Destes, 8,7% (6/69) eram sensíveis apenas a polimixina B e 1,45% (1/69) era panresistente. Os isolados de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (MDR) foram submetidos à pesquisa dos genes mexA, mexE e mexX. Os genes mexA e mexE foram detectados em 97,1% (67/69) dos isolados MDR e o gene mexX foi

detectado em 95,6% (66/69) dos isolados. Os resultados deste estudo mostram que bombas de efluxo parecem contribuir para a resistência de *Pseudomonas aeruginosa*.

A resistência natural de *Pseudomonas aeruginosa* a várias classes de antibióticos é em parte devido à combinação de baixa permeabilidade da membrana e bombas de efluxo ativas. Os sistemas de efluxo envolvidos na resistência a antibióticos em *Pseudomonas aeruginosa* pertencem à família resistência-nodulação-divisão (RND). Quatro principais sistemas de efluxo foram descritos para conferir resistência a vários antibióticos: MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN e MexXY-OprM (BASSETI *et al.*, 2018).

A resistência aos carbapenêmicos pode ocorrer pela combinação de diferentes mecanismos: diminuição da permeabilidade das membranas externas, alteração na afinidade das proteínas ligadoras de penicilinas e, raramente, pelas bombas de efluxo. No entanto, as principais formas de resistência aos carbapenêmicos é a expressão de metalo- β -lactamases (M β L).

Jacóme *et al.*, (2012) observaram que a detecção de isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, produtores de M β L, tem sido descrita mundialmente com predominância dos tipos IMP e VIM e que no Brasil, a enzima mais prevalente é a SPM-1. O gene blaSMP-1 tem sido relatado em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* dos estados do nordeste, centro-oeste, sudeste e sul do Brasil, com prevalências variando de 3,1% a 77,1% em isolados resistentes a imipenem e/ou ceftazidima. Neste estudo, também foi identificada uma disseminação clonal de um isolado de *Pseudomonas aeruginosa* portador do gene blaSMP-1 envolvendo três pacientes internados e esses isolados apresentaram os mesmos fatores de virulência investigados, bem como o mesmo perfil de resistência e ser suscetível à polimixina B.

Além de estar associada a infecções graves, a resistência a carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa* muitas vezes resulta na produção de M β L. Gonçalves *et al.*, (2017), identificaram em seu estudo cepas produtoras de metalo- β -lactamases em 56 isolados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos. A enzima SPM foi detectada em 16,7% das amostras fenotipicamente produtoras de MBL, seguida pela enzima VIM, que foi detectada em 8,3% dos casos.

De acordo com Gonçalves *et al.*, (2017) infecções por *Pseudomonas aeruginosa* consideradas fortes e de difícil tratamento, são aquelas em que há presença de metalo- β -lactamases e produção de biofilmes. A formação de biofilme é uma estratégia de sobrevivência para as bactérias. Sob a proteção do biofilme, as células microbianas tornam-se tolerantes e resistentes aos antibióticos e às respostas imunes, o que aumenta as dificuldades para o tratamento clínico das infecções por biofilme (WU *et al.*, 2015).

A prevalência de M β L como mecanismo de resistência tem aumentado, principalmente na América Latina. Um estudo caso-controle realizado no Brasil, por Lucena *et al.*, (2014), comparou 142 pacientes infectados com cepas de metalo- β -lactamases (M β Ls) a 26 pacientes infectados com cepas não M β Ls. A análise multivariada mostrou que a permanência na UTI e a infecção do trato urinário foram os fatores importantes para as infecções por M β Ls. A presença de cepas de M β Ls também foram associadas a um início mais rápido da infecção e uma progressão mais rápida para a morte.

Podemos observar esta afirmação, no relato de caso, realizado por Maciel *et al.*, (2017), que descreve o primeiro caso de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* produtora de metalo- β -lactamase com enzima tipo SPM-1, no estado do Mato Grosso do Sul. Tratou se de um paciente do sexo masculino, com 57 anos, que estava internado há 6 dias em outra unidade de saúde onde, devido à gangrena de Fournier, foi submetido a procedimento de colostomia e desbridamento cirúrgico. O paciente foi admitido com hemiplegia à esquerda, decorrente de acidente vascular cerebral prévio. Ele também apresentava um baixo nível de consciência e tinha histórico de hipertensão e diabetes. Foi sedado e colocado em ventilação mecânica por traqueostomia. No dia da internação, fez diálise por insuficiência renal aguda com suspeita de sepse tegumentar e urinária, que se apresentava como edema de membros inferiores e presença discreta de desbridamento na região de expansão da bolsa escrotal. Foi submetido a procedimentos para introdução de diversos dispositivos invasivos como cateter venoso central, bolsa de colostomia e uretra.

Após 34 dias de internação, foi isolada em amostras de urocultura, *Pseudomonas aeruginosa*. O tratamento intravenoso, que incluiu teicoplanina (600mg) uma vez ao dia e meropenem (1.000mg) duas vezes ao dia, foi administrado por 26 dias. No 21º e 39º dias de internação, o paciente apresentou parada cardiorrespiratória sem atividade elétrica ou pulso; no entanto, a equipe médica conseguiu reanimá-lo. Após 49 dias de internação, seu quadro piorou progressivamente e *Pseudomonas aeruginosa* foi isolada de outra amostra de urina. Foi iniciada nova antibioticoterapia com meropenem (500mg) e tigeciclina (50mg) duas vezes ao dia por 19 dias. No 60º dia, o paciente desmaiou e sofreu dois ataques cardíacos que evoluíram para óbito. A causa da morte foi relatada como parada cardiorrespiratória agravada por sepse.

A conclusão deste caso, descrito por Maciel e colaboradores (2017), diz que o paciente, já com comorbidades pré-estabelecidas, foi exposto a fatores de risco associados à aquisição de bactérias produtoras de M β L, como internação em UTI, internação prolongada e uso de dispositivos invasivos; e que o mesmo não estava colonizado na sua admissão. Além disto, o paciente faleceu após a administração de duas terapias antimicrobianas diferentes. O tratamento

inicial consistiu em uma combinação de teicoplanina e meropenem. No entanto, essa terapia inadequada pode ter contribuído para o agravamento de seu quadro clínico e a evolução da sepse. Os resultados dos testes laboratoriais sugeriram que a polimixina B e a colistina representaram terapias alternativas. Embora esses medicamentos possam estar associados à nefrotoxicidade grave e haja escassez de dados sobre desfechos clínicos, eles ainda são usados como última opção terapêutica contra infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS/2021), o antibiótico polimixina B (PB) de último recurso tem sido utilizado na prática clínica para tratar infecções graves causadas por bacilos gram negativos multirresistentes e extremamente resistentes (GNB MDR/XDR). No entanto, a resistência adquirida às polimixinas (incluindo resistência cromossômica e mediada por plasmídeos) tem sido cada vez mais detectada em vários BGN não fermentadores, como a *Pseudomonas aeruginosa*.

Segundo Araújo *et al.*, (2016), o tratamento recomendado para infecções por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes, é com administração de carbapenêmicos, como o imipenem, meropenem e o doripenem. Porém, de modo alarmante, é crescente o número de isolados resistentes a essa classe de antimicrobianos, na maioria das vezes devido ao uso indiscriminado em ambiente hospitalar, ocasionando pressão seletiva, que resulta em seleção de linhagens multirresistentes e aumento na transferência de elementos móveis intra e inter espécies. Além da resistência aos carbapenêmicos, a resistência às fluoroquinolonas tem se tornado um problema crescente, até o momento, poucos estudos investigaram a ocorrência de resistência a fluoroquinolonas em *Pseudomonas aeruginosa*. Os resultados do estudo de Araújo *et al.*, (2016) demonstraram pela primeira vez a presença de genes resistência a fluoroquinolonas em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* no Brasil.

Wang *et al.*, (2019) observaram a formação de biofilme na superfície do implante articular periprotético e avaliaram *in vitro* a atividade da fosfomicina, ciprofloxacina e gentamicina, isoladamente e em combinações, contra biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*. Observaram que a combinação gentamicina/ciprofloxacina apresentou sinergismo com maior frequência contra o biofilme das cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (71,4%).

4.2 OPÇÕES TERAPÊUTICAS EM INFECÇÕES POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

A terapia antipseudomonas é limitada ao uso das cefalosporinas, fluoroquinolonas, monobactâmicos e carbapenêmicos. No entanto, o aparecimento de cepas resistentes a esses grupos tem muitas vezes restringido o tratamento às polimixinas, cujo benefício no tratamento

de infecções graves ultrapassou os sérios riscos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade (Neiva *et al.*, 2014). Diante disso, esquemas de associação entre fármacos tem sido uma alternativa para o tratamento de infecções causadas por micro-organismos resistentes (LEE *et al.*, 2010; AN *et al.*, 2011; CELENZA *et al.*, 2012) e se mostrado uma importante ferramenta para expandir o espectro antimicrobiano, evitar o surgimento de mutantes resistentes e minimizar os efeitos tóxicos do tratamento (CHANDA, 2011). Nas infecções por *Pseudomonas aeruginosa* tem sido recomendado principalmente à combinação dos antibióticos beta-lactâmicos, aminoglicosídeo ou fluoroquinolonas (DUNDAR, 2010).

Bassetti *et al.*, (2018), descreve novas opções de tratamento para infecções por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos, como: aminoglicosídeos (gentamicina, amicanica, netilmicina, tobramicina), carbapenêmicos (imipenem, meropenem, doripenem), cefalosporinas (ceftazidima, cefepime), fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), penicilinas com inibidores de β -lactamase (ticarcilina-ácido clavulânico, piperacilina-tazobactam), monobactams (aztreonam), ácidos fosfônicos (fosfomicina) e polimixinas (colistina e polimixina B). Ceftazidima-avibactam e ceftolozano-tazobactam já foram aprovados pelo FDA e estão disponíveis para uso, enquanto cefiderocol e imipenem-cilastatina/relebactam estão atualmente em desenvolvimento.

No quadro 5 estão descritos estudos que tratam sobre o perfil de suscetibilidade antimicrobiana para o tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

Quadro 5 - Estudos que tratam sobre o perfil de suscetibilidade antimicrobiana para o tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

Tipo de estudo	Local	Amostras	Objetivo	Resultados	Citação
Estudo experimental / <i>in vitro</i>	Taiwan	150 isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Investigar as suscetibilidades <i>in vitro</i> de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> não suscetível a carbapenêmicos (CNSPA)	Mais de 80% dos isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> não suscetível a carbapenêmicos foram suscetíveis a cefiderocol, ceftazidima/ avibactam, ceftolozane/ tazobactam e ampicacina.	LIU <i>et al.</i> , (2021)
Estudo experimental / <i>in vitro</i>	América Latina	537 isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> coletados de 12 centros médicos	Avaliar a atividade <i>in vitro</i> de ceftolozane/ tazobactam contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de pacientes com infecções associadas à assistência à saúde.	Ceftolozane/ tazobactam foi o agente β -lactâmico mais potente testado contra isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , inibindo 86,8% das amostras.	PFALLER <i>et al.</i> , (2017)
Estudo experimental / <i>in vitro</i>	Ceará	Linhagem padrão <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e a multirresistente <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Avaliar as atividades microbiológicas e comparar as atividades decorrentes da associação entre antibióticos que atuam no mesmo alvo e também em alvos diferentes frente às cepas bacterianas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	As associações claritromicina/ imipenem e claritromicina/ ciprofloxacina apresentaram sinergismo frente a infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . O resultado deste ensaio sugere que a associação de dois antibióticos aumenta o seu potencial antimicrobiano, desde que comprovem a segurança de tal uso.	MELO COUTINHO <i>et al.</i> , (2015)
Estudo retrospectivo	Pensilvânia	21 pacientes com infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente (MR)	Descrever a experiência no tratamento de infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR com ceftolozane/ tazobactam, avaliar o surgimento de resistência e identificar possíveis mecanismos de resistência.	Os isolados iniciais eram MR, mas suscetíveis a ceftolozane/ tazobactam. Quinze (71%) dos isolados iniciais foram resistentes a todos os β -lactâmicos anti pseudomonas testados, exceto ceftolozane/ tazobactam. A resistência ao ceftolozane/ tazobactam foi identificada em 3 pacientes (14%), surgindo durante pneumonia recorrente que levou à morte em 90 dias (paciente 1), colonização das vias aéreas após infecção intra-abdominal (paciente 7) e traqueobronquite supurativa após pneumonia (paciente 8). A resistência surgiu 2 semanas após a conclusão de um de tratamento de 30 dias e nos dias 8 e 19 de tratamento, respectivamente. A resistência foi associada com mutações, em vez de aquisição de isolados nosocomiais resistentes. A super expressão e mutações de <i>ampC</i> foram identificadas como potenciais determinantes de resistência.	HAIDAR <i>et al.</i> , 2017

Tipo de estudo	Local	Amostras	Objetivos	Resultados	Citação
Estudo experimental	Itália	45 isolados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR foram isolados de um hospital	Descrever os mecanismos que determinam a resistência a fluoroquinolonas (FQ) em cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , especialmente aquelas com um fenótipo multirresistente (MDR).	Os resultados sugeriram que as mutações em genes que codificam alvos de ciprofloxacina representavam o principal mecanismo de resistência à fluoroquinolonas dessas cepas; 97,8% desses isolados apresentaram mutações em <i>gyrA</i> , 28,9% em <i>gyrB</i> , 88,9% em <i>parC</i> e 6,7% em <i>parE</i> . Outro mecanismo de resistência foi a superexpressão das bombas de efluxo. Em particular, a superexpressão do transportador de drogas MexXY-OprM foi encontrada em cinco isolados, enquanto a superexpressão de MexCD-OprJ foi detectada em dois isolados; surpreendentemente, em um desses dois últimos isolados, também foi identificada superexpressão da bomba MexAB-OprM.	PASCA <i>et al.</i> , (2012)
Estudo experimental	China	256 cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isoladas de pacientes ambulatoriais, de emergência e internados	Investigar a prevalência e características moleculares de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no sul da China, incluindo suscetibilidade antimicrobiana, e se apresentam genes de resistência plasmidiais (PMQR) transferíveis ou mutações da região determinante de resistência às quinolonas (QRDR)	Os testes de sensibilidade aos antibióticos mostraram que a maioria das cepas foi sensível à polimixina B, piperacilina, piperacilina/ tazobactam, ceftazidima e amicacina. E 65 isolados foram identificados como resistentes à ciprofloxacina. Análises adicionais de região determinante de resistência a quinolonas revelaram que as cepas resistentes carregavam pelo menos uma mutação no <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , e <i>parC</i> . Pela primeira vez, relataram que o gene <i>gmrA1</i> está associado a baixos níveis de resistência à ciprofloxacina de isolados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . A mutação de <i>gyrA</i> (na posição 83) está claramente ligada à resistência a fluoroquinolonas. Além disso, a resistência a fluoroquinolonas pode ser devida ao mecanismo de resistência mediado por cromossomos e não ao mecanismo de resistência a quinolonas mediado por plasmídeos (PMQR).	YANG <i>et al.</i> , (2015)

Liu *et al.*, (2021), realizaram um estudo *in vitro* onde viram que mais de 80% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos foram suscetíveis a ceftazidima/avibactam e ceftolozane/tazobactam. A ceftolozane/tazobactam manteve um nível significativo de atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* com efluxo elevado, desrepressão de AmpC ou perda de OprD. Cefepima/enmetazobactam também apresentaram atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos, inibindo 84% dos isolados desta com CIM \leq 16 mg/L. Enquanto cefepima/zidebactam inibiu 94,7% dos isolados da bactéria com CIM \leq 8 mg/L. No estudo, os autores demonstraram também a potente atividade de cefiderocol contra *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos.

Wright *et al.*, (2017) realizaram um estudo *in vitro*, onde relataram que as CIMs de imipenem foram reduzidas de \geq 16 mg/L para 2 mg/L na presença de relebactam quando isolados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem foram testados. Observaram também que a suscetibilidade geral de *Pseudomonas aeruginosa* à ceftazidima/avibactam é melhorada em relação à ceftazidima isolada. Ceftolozane/tazobactam é uma combinação de uma cefalosporina com um conhecido inibidor de β -lactamase. O ceftolozane é notável por sua potente atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, com alta afinidade para as proteínas de ligação à penicilina PBP1b, PBP1c e PBP3, e sua estabilidade na presença de AmpC β -lactamase. A atividade do ceftolozano não foi afetada pela expressão da bomba de efluxo ou deleção da proteína de membrana OprD em *Pseudomonas aeruginosa*. Estudos *in vitro* mostraram baixa propensão para a seleção de resistência contra *Pseudomonas aeruginosa*. Com isso, observaram que o ceftolozane/tazobactam demonstrou potente atividade *in vitro* contra *Pseudomonas aeruginosa*, demonstrando MIC₉₀ de \leq 4 mg/L incluindo em isolados multirresistentes (MDR).

As novas cefalosporinas sideróforas aparecem entre os mais promissores dos novos antibióticos, uma vez que possuem o mais amplo espectro de todos os agentes contra bacilos Gram-negativos, como a *Pseudomonas aeruginosa*. Como representante desta classe temos o cefiderocol (anteriormente S-649266), um novo antibiótico cefalosporina sideróforo com uma porção catecol na cadeia lateral de 3 posições. A cadeia lateral do catecol permite a ligação do íon de ferro férrico, e o complexo resultante de cefiderocol e íons de ferro é ativamente transportado para as bactérias através de sistemas transportadores de ferro férrico com subsequente destruição da síntese da parede celular. O cefiderocol demonstrou ser potente *in vitro* contra uma ampla gama de organismos Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* MDR. Esta atividade é considerada devido não só à absorção eficiente através dos

sistemas de sideróforos ativos, mas também à alta estabilidade do cefiderocol contra a hidrólise da carbapenemase (WRIGHT *et al.*, 2017).

O estudo de Scudeller *et al.*, (2021) descreve que a colistina, geralmente em associação com meropenem, tem sido empregada para tratar *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. O uso de aminoglicosídeos também representa uma alternativa válida na terapia combinada, embora o alto risco de toxicidade renal geralmente limite a combinação de um aminoglicosídeo com colistina na prática clínica. Os autores também mostraram que a combinação de imipenem com amicacina resultou em uma alta taxa de sinergia em um estudo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) de boa qualidade. A combinação de um carbapenêmico com um aminoglicosídeo demonstrou vantagens em termos de efeito bactericida e taxas de recrescimento em comparação com monoterapias. Em termos de efeito bactericida, no entanto, a colistina usada como monoterapia apresentou resultados semelhantes em comparação com outras combinações à base de colistina. A sinergia para combinações incluindo ceftazidima/avibactam e ceftolozane/tazobactam foi avaliada em estudos únicos incluindo PK/PD e ambas as análises PK/PD e time-kill (TK), respectivamente. Finalmente, a associação de um aminoglicosídeo com imipenem mostrou aumento do sinergismo (por exemplo, imipenem e amicacina) e atividade bactericida (por exemplo, imipenem/amicacina ou imipenem/tobramicina) contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Com o aumento de microrganismos nosocomiais multirresistentes, alternativas terapêuticas como a colistina é contemplada novamente. Como no caso, descrito por Garcia-Casallas *et al.*, (2018), de um paciente de 56 anos com história de hiperplasia prostática benigna e doença diverticular, que foi internado em hospital universitário por quadro clínico de sangramento no trato digestivo inferior por doença diverticular complicada que necessitou de intervenção cirúrgica, com posterior laparotomia exploradora com drenagem de hematoma retroperitoneal que necessitou de múltiplas lavagens (10 lavagens peritoneais no total) juntamente com a remodelação da anastomose ileocólica, com fechamento definitivo da parede abdominal seis dias depois. Peritonite residual foi encontrada com isolamento de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) tratada com tigeciclina e doripenem por 14 dias.

O paciente permaneceu internado e seu estado geral agravou se, com febre e taquicardia, com cateter venoso central eritematoso e resposta inflamatória sistêmica. Foram solicitadas policulturas onde foram obtidas três hemoculturas positivas e uma cultura de ponta de cateter com evidência de *Pseudomonas aeruginosa*. Foi instituído manejo com colistina, em doses de

10.000.000 UI divididas em duas doses diárias, e meropenem 2 g endovenoso a cada 8 horas (dia 1), com monitorização das provas de função renal (GARCIA-CASALLAS *et al.*, 2018).

Avaliado pelo comitê de infecção, que revisou o antibiograma de hemocultura e as culturas de ponta de cateter de *Pseudomonas aeruginosa* com evidência de CIM > 16 mg para meropenem, foi realizada a troca para doripenem com dose de 1 g. a cada 8 horas, solicitam na nona dose de colistina, administração concomitante de ácido ascórbico (3 g endovenoso a cada 12 horas) e retirada de dispositivos médicos invasivos. O paciente apresentou evolução clínica favorável, melhora da resposta inflamatória sistêmica e afebril, porém com provas de função renal elevadas; portanto, no quarto dia, foram feitas alterações no esquema terapêutico com colistina na dose de 2.400.000 UI a cada 8 horas e controle das hemoculturas, cujo resultado negativo permitiu complementar o manejo antibiótico por 10 dias com resposta favorável e alta hospitalar (GARCIA-CASALLAS *et al.*, 2018).

A colistina representa um antibiótico com espectro de ação para bactérias Gram-negativas e função bactericida adequada no manejo de infecções multirresistentes. O caso acima demonstrou sua eficácia como bactericida, a segurança do medicamento estabelecendo um modelo baseado em sua dosagem, com a importância de medir os níveis terapêuticos, para alcançar resultados favoráveis no tratamento dessas infecções que impactam na morbimortalidade dos pacientes e demandam altos custos do sistema de saúde (GARCIA-CASALLAS *et al.*, 2018).

Em contra partida, o ceftolozane/ tazobactam foi desenvolvido para superar os mecanismos de resistência antimicrobiana da *Pseudomonas aeruginosa*, como alterações na permeabilidade das porinas e regulação positiva das bombas de efluxo. Este fármaco tem uma potente atividade anti-pseudomonas intrínseca, devido a uma maior afinidade por todas as proteínas de ligação à penicilina (PBPs) essenciais, incluindo PBP1b, PBP1c e PBP3. Pfaller *et al.*, (2017), realizaram um estudo que avaliou a atividade *in vitro* de ceftolozane/ tazobactam e de agentes comparadores testados contra isolados latino-americanos de *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes com infecções relacionadas à assistência à saúde. Ceftolozane/ tazobactam é uma cefalosporina antipseudomonas combinada com um inibidor de β -lactamase bem estabelecido. Um total de 2.415 organismos Gram-negativos (537 *Pseudomonas aeruginosa*) foram coletados consecutivamente em 12 centros médicos localizados em quatro países da América Latina. Observaram que o ceftolozane/ tazobactam foi o agente β -lactâmico mais potente (CIM50//90, 0,5/16 $\mu\text{g/mL}$) testado contra isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, inibindo 86,8% a uma CIM de $\leq 4 \mu\text{g/mL}$. *Pseudomonas aeruginosa* apresentou altas taxas de

resistência à cefepima (16,0%), ceftazidima (23,6%), meropenem (28,3%) e piperacilina/tazobactam (16,4%). Esses dados sugerem que ceftolozane/ tazobactam pode ser uma importante opção de tratamento para IRAS causadas por cepas selvagens e MDR de *Pseudomonas aeruginosa*.

Haidar *et al.*, (2017), realizaram um estudo retrospectivo de 21 pacientes tratados com ceftolozane/ tazobactam para infecções por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. A idade mediana foi de 58 anos; 9 pacientes (43%) eram receptores de transplante; dezoito (86%) pacientes foram tratados para infecções do trato respiratório; outros foram tratados para corrente sanguínea, infecções intra-abdominais complicadas ou infecções complicadas do trato urinário. Ceftolozane/ tazobactam foi descontinuado em 1 paciente (erupção cutânea). As taxas de mortalidade por todas as causas e atribuíveis em 30 dias foram de 10% (2/21) e 5% (1/21), respectivamente; as taxas de mortalidade em 90 dias correspondentes foram de 48% (21/10) e 19% (21/4). A resistência ao ceftolozane/ tazobactam surgiu em 3 (14%) pacientes. A resistência foi associada com mutações, em vez de aquisição de isolados nosocomiais resistentes. A superexpressão e mutações de *ampC* foram identificadas como potenciais determinantes de resistência. Concluíram neste estudo que o ceftolozane/ tazobactam foi bem sucedido no tratamento de 71% dos pacientes com infecções MDR- *Pseudomonas aeruginosa*, a maioria dos quais com pneumonia. O surgimento de resistência ao ceftolozane/ tazobactam em 3 pacientes é preocupante e pode ser mediado em parte por mecanismos relacionados ao AmpC. Este mecanismo de resistência, produção de AmpC β -lactamase, hidrolisa penicilinas, monobactâmicos e oximiino-cefalosporinas (exceto cefepima), mas não carbapenêmicos.

Outras opções de tratamento para infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, são as quinolonas, sobretudo a ciprofloxacina. Entretanto a grande frequência de resistência encontrada, já coloca este antimicrobiano como opção de escolha inicial apenas quando o resultado do antibiograma mostra sensibilidade para *Pseudomonas aeruginosa*. Melo Coutinho *et al.*, (2015), realizaram um estudo, onde compararam as atividades, *in vitro*, decorrentes da associação entre antibióticos (macrolídeos, carbapenem e fluoroquinolonas) que atuam no mesmo alvo e também em alvos diferentes frente às cepas bacterianas de *Pseudomonas aeruginosa*. É recomendado a utilização de uma associação incluindo um β -lactâmico e outro antibiótico, comumente um aminoglicosídeo ou quinolona, sendo os β -lactâmicos a base da associação escolhida. Melo Coutinho *et al.*, (2015), observaram que as associações claritromicina/ imipenem e claritromicina/ ciprofloxacina apresentaram sinergismo frente à *Pseudomonas aeruginosa*, porém a associação claritromicina/ gentamicina demonstrou

indiferença. Por outro lado, as associações imipenem/ claritromicina, ciprofloxacino/ claritromicina e gentamicina/ claritromicina apresentaram antagonismo.

A resistência a fluoroquinolonas (FQs) tem sido associada com mutações no sítio alvo na DNA girase (*gyrA* e *gyrB*) e topoisomerase IV (*parC* e *parE*), que são enzimas críticas envolvidas na regulação da topologia do DNA durante a replicação. Além disso, a superexpressão de bombas de efluxo foi sugerida como um mecanismo adicional de resistência a fluoroquinolonas (FQs). Quatro bombas de efluxo pertencentes à família resistência-nodulação-divisão (RND), MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN e MexXY-OprM, demonstraram extrudar as fluoroquinolonas dando origem a um fenótipo resistente entre *Pseudomonas aeruginosa* isolados clínicos. Neste contexto, Pasca *et al.*, (2012) realizaram um estudo onde 45 cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa*, com fenótipo multirresistente (MDR), foram isoladas em um hospital do norte da Itália e caracterizadas para identificar os mecanismos responsáveis por sua resistência à fluoroquinolona (FQ). Os resultados deste estudo sugeriram que as mutações em genes que codificam alvos de ciprofloxacina representavam o principal mecanismo de resistência à fluoroquinolonas dessas cepas; 97,8% desses isolados apresentaram mutações em *gyrA*, 28,9% em *gyrB*, 88,9% em *parC* e 6,7% em *parE*. Outro mecanismo de resistência foi a superexpressão das bombas de efluxo em algumas cepas representativas. Em particular, a superexpressão do transportador de fármacos MexXY-OprM foi encontrada em cinco isolados, enquanto a superexpressão de MexCD-OprJ foi detectada em dois isolados; surpreendentemente, em um desses dois últimos isolados, também foi identificada superexpressão da bomba MexAB-OprM.

Com o aumento da utilização de fluoroquinolonas, a resistência emergente tornou-se uma preocupação significativa, no entanto, Yang *et al.*, (2015) observaram através de um estudo experimental que mais de 60% de *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram a polimixina B (98,8%), piperacilina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, amicacina e ciprofloxacina. Menor eficácia foi observada em isolados ao usar ticarcilina/ ácido clavulânico, cefoperazona/sulbactam, cefepima, imipenem, gentamicina, moxifloxacino. A sensibilidade aos antibióticos da levofloxacina foi entre 60,0% e 70,0%. Além disso, mutações foram observadas em DNA girase (*gyrA*, *gyrB*) e topoisomerase IV (*parC* e *parE*) foram identificadas.

Os estudos até aqui citados mostraram que a multirresistência e vários determinantes de virulência são fatores-chave que contribuem para a disseminação global de *Pseudomonas aeruginosa* em hospitais. Neste contexto, estudo adicionais têm sido realizados buscando alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções causada por este patógeno, frente às resistências já observadas.

Esta revisão teve como limitação a complexidade de encontrar um tratamento farmacológico ideal, pois este patógeno ocasiona diversas infecções, como: infecção do trato urinário, sistema respiratório, pele e tecidos moles, oftalmológicas, ósseas e articulares e outras infecções sistêmica, fazendo-se necessário uma terapia específica para cada infecção. Outros fatores contribuíram para escolha desta limitação tais como a diversidade de antimicrobiano usado para combater patologias relacionadas com a *Pseudomonas aeruginosa* que podem ocasionar uma multirresistência a este patógeno, e sua potencialização em organismos imunocomprometidos que dificulta na escolha de um tratamento. Tais fatores tornam complexa uma escolha terapêutica padrão para todas as patologias ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

5 CONCLUSÃO

Pseudomonas aeruginosa em ambiente hospitalar é causa recorrente de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). A prevalência e disseminação de cepas multirresistentes é um problema de saúde pública, causa de falhas no tratamento, além de aumentar as taxas de morbimortalidade. Compreender e discernir os mecanismos de resistência bacteriana, permite a escolha da antibioticoterapia mais adequada.

Neste estudo, verificou-se que a presença de comorbidades, a realização de procedimentos invasivos e internações prévias e em unidades de terapia intensiva configuraram-se, assim como em outros estudos, os principais fatores de risco para aquisição de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

Os principais mecanismos relacionados com fenótipos multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* em hospitais brasileiros são produção de β -lactamases, produção de enzima modificadoras de aminoglicosídeos, perda de porina OprD e superexpressão de bombas de efluxo, o que pode explicar os altos índices de resistência a carbapenêmicos e aminoglicosídeos. A emergência de isolados com essas características é preocupante e ocasiona grande impacto clínico, tendo em vista a escassez de terapias efetivas no tratamento de infecções por esse patógeno.

Nos últimos anos, opções de tratamento como ceftazidima/ avibactam e ceftolozane/ tazobactam e o ressurgimento das polimixinas, e trouxeram uma expectativa favorável nas infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFZAL-SHAH, M, *et al.* Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D β -lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 2, p. 583-8, 2001.

ALASIL, S.M, *et al.* Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factors and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* by culture extract from novel bacterial species of paenibacillus using a rat Model of Chronic Lung Infection. **International Journal of Bacteriology**. v. 15, art. 671562, 2015.

ALDRED, K.J; KERNS, R.J; OSHEROFF, N. Mechanism of quinolone action and resistance. **Biochemistry**. v. 53, n. 10, p. 1565–1574, 2014.

ALEXANDRINO, E; MEDEIROS, S. Prevalência e evolução clínica de episódios de pneumonia associada à ventilação mecânica causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem produtoras e não-produtoras de SPM-1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 44, n. 5, p. 604–606, 2011.

ALVES, G. C. S, *et al.* Epidemiological profile of isolated bacteria in a public pediatric hospital. **Revista De Epidemiologia e Controle De Infecção**. v. 10, n. 4, 2020.

AMIEL, E, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* evasion of phagocytosis is mediated by loss of swimming motility and is independent of flagellum expression. **Infection and Immunity**. v. 78, n. 7, p. 2937–2945, 2010.

ANDREJKO, M, *et al.* Three *Pseudomonas aeruginosa* strains with different protease profiles. **Acta Biochimica Polonica**. v. 60, n. 1, p. 83–90, 2013.

ANDREJKO, M, MIZERSKA-DUDKA, M. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* elastase B on level and activity of immune proteins/peptides of *Galleria mellonella* hemolymph. **Journal of Insect Science**. v. 12, art. 88, p. 1–14, 2012.

ARAÚJO, B.F, *et al.* Clinical And Molecular Epidemiology Of Multidrug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* Carrying Aac(6')-Ib-Cr, Qnrs1 And Blaspm Genes In Brazil. **PLOS One**. v. 11, n. 5, 2016.

ARBER, W. Horizontal gene transfer among bacteria and its role in biological evolution. **Life (Basel)**. v. 4, n. 2, p. 217–224, 2014.

ARRUDA, C.J.M., *et al.* Revisão bibliográfica de antibióticos beta-lactâmicos. **Revista Saúde em Foco**. ed. 11, p. 982-995, 2019.

ARRUDA, E.A, *et al.* Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.20, n.9, p.620-3, 1999.

ASKOURA, M, *et al.* Efflux pump inhibitors (EPIs) as new antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa*. **Libyan Journal of Medicine**. v. 6, p. 1-8, 2011.

BALASUBRAMANIAN, D, *et al.* A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas aeruginosa* virulence. **Nucleic Acids Research**. v. 41, n. 1, p. 1–20, 2013.

BARONE, A; FERNANDES, A. *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii e Mycobacterium tuberculosis*. **Professor de Biomedicina**, 2018. Disponível em: http://www.profbio.com.br/aulas/ac2_05.pdf. Acesso em: 20/09/2022.

BASSETTI, M, *et al.* How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Drugs in Context**, v. 7, 212527, p. 1-18, 2018.

BAUM, E. Z, *et al.* Effect of MexXY overexpression on ceftobiprole susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 53, n. 7, p. 2785–2790, 2009.

BELLIDO, F, *et al.* Reevaluation, using intact cells, of the exclusion limit and role of porin OprF in *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane permeability. **Journal of Bacteriology**. v. 174, n. 16, p. 5196-5203, 1992.

BERRAZEG, M, *et al.* Mutations in beta-Lactamase AmpC increase resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 59, n. 10, p. 6248–6255, 2015.

BOLL, M, *et al.* 4-Amino-4-deoxy-L-arabinose in LPS of enterobacterial R-mutants and its possible role for their polymyxin reactivity. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**. v. 8, n. 4, p. 329–341, 1994.

BOUFFARTIGUES, E, *et al.* The absence of the *Pseudomonas aeruginosa* OprF protein leads to increased biofilm formation through variation in c-di-GMP level. **Frontiers in Microbiology**. v. 6, art. 630, 2015.

BOYD, A; CHAKRABARTY, A.M. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: role of the alginate exopolysaccharide. **Journal of Industrial Microbiology**. v. 15, n. 3, p. 162-168, 1995.

BRAZ, V. S, *et al.* Mutations in NalC induce MexAB-OprM overexpression resulting in high level of aztreonam resistance in environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. **FEMS Microbiology Letters**. v. 363, n. 16, p. 1-6, 2016.

BROWN, D. G. New drugs and emerging leads in antibacterial drug Discovery. **Comprehensive Medicinal Chemistry III**. p. 682-702, 2017.

BRUCHMANN, S, *et al.* Quantitative contributions of target alteration and decreased drug accumulation to *Pseudomonas aeruginosa* fluoroquinolone resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 57, n. 3, p. 1361–1368, 2013.

BRUNTON, L. L; GOODMAN, L. S; GILMAN, A. G; PARKER, K. L. **GOODMAN & GILMAN'S. Manual of Pharmacology and Therapeutics**, International ed, McGraw-Hill, New York, 2008.

BRUNTON, L; KNOLLMAN, B; HILAL-DANDAN, R. **GOODMAN & GILMAN'S. The Pharmacological Basis of Therapeutics**. McGraw-HILL, New York, 2008.

BUSH, K, *et al.* A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 6, p. 1211-33, 1995.

BUSH, K. Metallo- β -Lactamases: A Class Apart. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, Suppl. 1, p. S48-S53, 1998.

BUSH, K; JACOBY, G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 54, n. 3, p. 969-976, 2010.

CABOT, G, *et al.* Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial resistance and fitness under low and high mutation rates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 60, n. 3, p. 1767–1778, 2016.

CABOT, G, *et al.* Overexpression of AmpC and efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from bloodstream infections: prevalence and impact on resistance in a Spanish multicenter study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 55, n. 5, p. 1906-1911, 2011.

CAMPODÔNICO, V. L, *et al.* Evaluation of flagella and flagellin of *Pseudomonas aeruginosa* as vaccines. **Infection and Immunity**. v. 78, n. 2, p. 746-755, 2010.

CARDINAL, L.D.S.M, *et al.* Análise da terapia antimicrobiana empírica em infecção de corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* em hospital universitário. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. v. 13, n. 4, p. 257-261, 2015.

CASTANHEIRA, M, *et al.* Molecular characterization of a beta-lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo-beta-lactamase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 48, n. 12, p. 4654–4661, 2004.

CAVALCANTI, F. L, *et al.* Mutational and acquired carbapenem resistance mechanisms in multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Recife, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 110, n. 8, p. 1003–1009, 2015.

CELENZA, G, *et al.* In vitro antimicrobial activity of pannerin alone and in combination with antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. **Phytomedicine**. v. 19, n. 7, p. 596–602, 2012.

CHANDA, S; RAKHOLIYA, K. Combination therapy: Synergism between natural plant extracts and antibiotics against infectious diseases. **Science against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances**. v. 1, n. 13, p. 520-529, 2011.

CHANG, S.S; GRONENBERG, L.S; KAHNE D. Proteins required for lipopolysaccharide assembly in *Escherichia coli* form a transenvelope complex. **Biochemistry**. v. 49, n. 22, p. 4565–4567, 2010.

CHATTERJEE, M, *et al.* Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. **International Journal of Medical Microbiology**. v. 306, n. 1, p. 48-58, 2016.

CHATTERJEE, M, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 306, n. 1, p. 48-58, 2016.

CHEN, J, et al. Identification and characterization of class 1 integrons among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients in Zhenjiang, China. **International Journal of Infectious Diseases**. v. 13, n. 6, p. 717–721, 2009.

CHIKU K, et al. Defects in d-rhamnosyl residue biosynthetic genes affect lipopolysaccharide structure, motility, and cell-surface hydrophobicity in *Pseudomonas syringae* pathovar glycinea race 4. **Bioscience Biotechnology Biochemistry**. v. 77, n. 3, p. 505–510, 2013.

CHOU, T-C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. **Pharmacological Reviews**. v. 68, n. 3, p. 621 – 681, 2006.

CHUNG, J.W, et al. *Pseudomonas aeruginosa* eliminates natural killer cells via phagocytosis-induced apoptosis. **PLOS Pathogens**. v. 5, n. 8, p. 1–14, 2009.

CIGANA, C, et al. Efficacy of the Novel Antibiotic POL7001 in Preclinical Models of *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 60, n. 8, p. 4991-5000, 2016.

CLONTS, L. Como evitar a formação de biofilmes. **Revista de controle de contaminação**. v. 109, p. 50-56, 2008.

CORNELIS, P, DINGEMANS, J. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections. **Frontiers in Cellular and Infect Microbiology**. v. 3, art. 75, p. 1–7, 2013.

COSTA, P. O; ATTA, E.H; DA SILVA, A.R. Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. **Jornal de Pediatria [online]**. v. 91, n. 5, p. 435-441, 2015.

DA MATA, P. T. G, et al. Descrição de caso de resistência a antibióticos por *Pseudomonas aeruginosa*. **Arquivos do Mudi**, v. 11, n. 2, p. 20-25, 2007.

DA SILVA FILHO, L.V.R.F, et al. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 39, n. 4, p. 495–512, 2013.

DADDAOUA, A, KRELL, T, RAMOS, J-L. Regulation of Glucose Metabolism in *Pseudomonas*: The phosphorylative branch and entner-doudoroff enzymes are regulated by a repressor containing a sugar isomerase domain. **Journal of Biology Chemistry**. v. 284, issue. 32, p. 21360-8. 2009.

DAS, T, et al. Pyocyanin facilitates extracellular DNA binding to *Pseudomonas aeruginosa* influencing cell surface properties and aggregation. **PLOS One**. v. 8, n. 3, p.1–11, 2013.

DAS, T, *et al.* Role of extracellular DNA in initial bacterial adhesion and surface aggregation. **Applied and Environmental Microbiology**. v. 76, n. 10, p. 3405–3408, 2010.

D'COSTA, V; WRIGHT, G. Biochemical Logic of Antibiotic Inactivation and Modification. **Antimicrobial Drug Resistance**. p. 81-95, 2009.

DE KIEVIT, T.R; IGLEWSKI, B.H. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. **Infection and Immunity**. v. 68, n. 9, p. 4839–4849, 2000.

DECK, D.H; WINSTON, L.G. Sulfonamides, Trimethoprim, and Quinolones. In Katzung, B.G., Masters, S.B., and Trevor, A.J. (Eds.), **Basic and Clinical Pharmacology**, 12th ed., p. 831–834, 2013.

DELCOUR, A.H. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. **Biochimica et Biophysica Acta**. v. 1794, n. 5, p. 808-816, 2009.

DRAWZ, S.M; BONOMO, R.A. Three decades of beta-lactamase inhibitors. **Clinical microbiology reviews**. v. 23, n. 1, p. 160-201, 2010.

DREIER, J; RUGGERONE, P. Interaction of antibacterial compounds with RND efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. **Frontiers Microbiology**. v. 6, art. 660, 2015.

DRENKARD, E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. **Microbes Infect**. v, 5, n. 13, p. 1213–1219, 2003.

DUNDAR, D; OTKUN, M. In-Vitro Effectiveness of Antibiotic synergistic combinations in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. **Yonsei Medical Journal**. v. 51, n. 1, p. 111-116, 2010.

DUPONT, P, *et al.* Bacteriostatic and bactericidal activities of eight fluoroquinolones against MexAB-OprM-overproducing clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 55, n. 4, p. 518-522, 2005.

EB BREIDENSTEIN, E.B; FUENTE-NUNEZ, C; HANCOCK, R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: todos os caminhos levam à resistência. **Trends Microbiology**, v. 19, n. 8, p. 419-426, 2011.

EL SOLH, A.A; ALHAJHUSAIN, A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 64, n. 2, p. 229-238, 2009.

EL'GARCH, F, *et al.* Cumulative effects of several nonenzymatic mechanisms on the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**. v. 51, n. 3, p. 1016–1021, 2007.

EL-SHAER, S, *et al.* Control of quorum sensing and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* using phenylalanine arginyl beta-naphthylamide. **Journal of Medical Microbiology**. v. 65, n. 10, p. 1194-1204, 2016.

EROAN, L.J; PASSOS, S. Early discharge of infected patients through appropriate antibiotic use. **Arch Intern Med.** v.161, n. 1, p. 61-65, 2001.

EVANS, M.E; FEOLA, D.J; RAPP, R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant Gram-negative bacteria. **The Annals of Pharmacotherapy.** v. 33, n. 9, p. 960-967, 1999.

FANG, Z. L, *et al.* OprD mutations and inactivation in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from China. **Infection, Genetics and Evolution.** v. 21, p. 124–128, 2014.

FEALA, J.D, *et al.* Systems approaches and algorithms for finding combinatorial therapies. **Wiley Interdisciplinary Reviews, Systems Biology and Medicine.** v. 2, p. 181- 193, 2010.

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

FIGUEIREDO, D. A; VIANNA, R. P. De T; NASCIMENTO, J. A. Do. Epidemiologia Da Infecção Hospitalar Em Uma Unidade De Terapia Intensiva De Um Hospital Público Municipal De João Pessoa-PB. **Revista Brasileira De Ciências Da Saúde.** v. 17, n. 3, p. 233–240, 2013.

FIGUEIREDO, E. A. P, *de et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no Recife/PE. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva,** v. 19, n. 4, p. 421-427, 2007.

FIGUEREDO, A. C. F, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: panorama do perfil de resistência aos carbapenêmicos no Brasil. **Brazilian Journal of Development.** v.7, n. 1, p. 9661-9672, 2021.

FILE, T. M. Jr., *et al.* An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* ventilador-associated respiratory infections due to contaminated food coloring dye, further evidence of significance of 13 gastric colonization preceding nosocomial pneumonia. **Infection Control and Hospital Epidemiology.** v. 16, n. 7, p. 417–418, 1995.

FLEMMING, H, WINGENDER J. The biofilm matrix. **Nature Reviews Microbiology.** v. 8, n. 9, p. 623–633, 2010.

FLICK, M.R; CLUFF, L.E. *Pseudomonas* bacteremia. Review of 108 cases. **The American Journal of Medicine.** v. 60, n. 4, p. 501–508, 1976.

FLOURNOY, D.J, *et al.* Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. **American Journal of Infection Control,** n.28, n.3, p.244-50, 2000.

FRANKLIN, M.J, *et al.* Biosynthesis of the *Pseudomonas aeruginosa* extracellular polysaccharides, alginate, Pel, and Psl. **Frontiers in Microbiology.** v. 2, art. 167, p. 1–16, 2011.

FUENTEFRÍA, D.B; FERREIRA, A.E; GRÄF T, C. G. *Pseudomonas aeruginosa*: Disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 41, n. 5, p. 470–473, 2008.

- GALES, A.C, *et al.* Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates: Occurrence Rates, Antimicrobial Susceptibility Patterns, and Molecular Typing in the Global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. **Clinical Infectious Diseases**. v.32, n.2, p.146- 55, 2001.
- GALLE, M; CARPENTIER, I; BEYAERT, R. Structure and function of the type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. **Current Protein & Peptide Science**. v. 13, n. 8, p. 831–842, 2012.
- GARCIA-CRUZ, H. C., *et al.* Bacterial alginate: technological aspects, characteristics and production. **Química Nova**. v. 31 n. 7, p. 1800-1806, 2008.
- GHAFOOR, A; HAY, I.D; REHM, B.H. Role of exopolysaccharides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and architecture. **Applied and Environmental Microbiology**. v. 77, n. 15, p. 5238–5246, 2011.
- GILTNER, C.L, *et al.* Evolutionary and functional diversity of the *Pseudomonas* type IVa pilin island. **Environmental Microbiology**. v. 13, n. 1, p. 250–264, 2011.
- GILTNER, C.L, Nguyen, Y, Burrows, L.L. Type IV pilin proteins: versatile molecular modules. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. v. 76, n. 4, p. 740–772, 2012.
- GOLDMANN, D. A; HUSKINS, W. C. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacterial: a strategic priority for hospitals worldwide. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. S139-S145, 1997.
- GOLKAR, Z; BAGASRA, O; PACE, D.G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. **Journal of Infection in Developing Countries**. v. 8, n. 2, p. 129-136, 2014.
- GONÇALVES, D.C.P.S, *et al.* Detecção de metalo-beta-lactamase em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes hospitalizados em Goiânia, Estado de Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 42, n. 4, p. 411-414, 2009.
- GONÇALVES, I. R, *et al.* Carbapenem-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*: Association With Virulence Genes And Biofilm Formation. **Brazilian Journal of Microbiology**. v. 48, n. 2, p. 211-217, 2017.
- GOODMAN, A. L, *et al.* A signaling network reciprocally regulates genes associated with acute infection and chronic persistence in *Pseudomonas aeruginosa*. **Developmental Cell**. v. 7, n. 5, p. 745–754, 2004.
- GRÄF, T; BOPP, D; CORÇÃO, G. Occurrence of multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-b-lactamase bla SPM-1 in clinical samples. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 41, n. 3, p. 306–308, 2008.
- GUENARD, S, *et al.* Multiple mutations lead to MexXY-OprM-dependent aminoglycoside resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 58, n. 1, p. 221–228, 2014.

HA, D.G; O'TOOLE, G.A. c-di-GMP and its effects on biofilm formation and dispersion: a *Pseudomonas Aeruginosa* review. **Microbiology Spectrum**. v. 3, n. 2, p. 1-20, 2015.

HAIDAR, G, *et al.* Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance, **Clinical Infectious Diseases**. v. 65, issue 1, p. 110–120, 2017.

HALL, R.M; COLLIS, C.M. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. **Molecular Microbiology**. v. 15, n. 4, p. 593–600, 1995.

HANCOCK, E; SPORT, D.E. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. **Drug Resist Updat**. v. 3, n. 4, p. 247-255, 2000.

HANCOCK, R.E; BRINKMAN, F.S. Function of pseudomonas porins in uptake and efflux. **Annual Review of Microbiology**. v. 56, p. 17-38, 2002.

HARMSSEN, M, *et al.* An update on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation, tolerance, and dispersal. **Immunology Medical Microbiology**. v. 59, n. 3, p.253–268, 2010.

HAÜSSLER, S.; BECKER, T. The *Pseudomonas* Quinolone Signal (PQS) balances life and death in *Pseudomonas aeruginosa* populations. **Pathogens Journal Information**, v. 4, n. 9, p. 1-8, 2008.

HENGGE, R. Principles of c-di-GMP signalling in bacteria. **Nature Reviews Microbiology**. v. 7, n. 4, p. 263–273, 2009.

HENRICHFREISE, B, *et al.* Resistance mechanisms of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from Germany and correlation with hypermutation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 51, n. 11, p. 4062–4070, 2007.

HILF, M, *et al.* Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. **The American Journal of Medicine**. v. 87, n. 5, p. 540-546, 1989.

HIROYUKI, A. Regulation and Function of Versatile Aerobic and Anaerobic Respiratory Metabolism in *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal Frontiers in Microbiology**. v. 2, art. 103, 2011.

HIRSCH, E; TAM, V.H. Impacto da infecção por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente nos resultados dos pacientes. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 10, n. 4, p. 441-451, 2010.

HOANG, S, *et al.* Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. **PLoS One**. v. 13, n. 3, e. 0193300, 2018.

HOCQUET, D, *et al.* MexXY-OprM efflux pump is necessary for a adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 47, n. 4, p. 1371-1375, 2003.

HONG, D.J, *et al.* Epidemiology and characteristics of Metallo-beta-Lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. **Infection & Chemotherapy**. v. 47, n. 2, p. 81–97, 2015. Disponível em:

<https://what-when-how.com/molecular-biology/beta-lactamases-molecular-biology/> , acesso em: 03/06/22.

HU, Y, *et al.* Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 42, n. 6, p. 492-496, 2013.

HUANG, J.X, *et al.* Molecular characterization of lipopolysaccharide binding to human α -1-acid glycoprotein. *J Lipids*. art. 360438, p. 1–15, 2012.

JACOBY, G.A, *et al.* Appearance of amikacin and tobramycin resistance due to 4'-aminoglycoside nucleotidyltransferase [ANT(4')-II] in gram-negative pathogens. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 34, n. 12, p. 2381-2386, 1990.

JÁCOME, P. R. L. de A, *et al.* Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Recife, State of Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 45, n. 6, p. 707-712, 2012.

JÁCOME, P. R. L. de A. *et al.* Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Recife, State of Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 45, n. 6, p. 707-712, 2012.

JALAL, S; WRETLIND, B. Mecanismos of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. **Microb Drug Resist**, v.4, n.4, p.257-61, 1998.

JENKINSON, H. F; LAPPIN-SCOTT, H. M. Biofilms adhere to stay. **Trends in Microbiology**. v. 9, n. 1, p. 9-10, 2001.

JIMENEZ, P.N, *et al.* The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. v. 76, n. 1, p. 46–65, 2012.

JOHNSON, D.E, *et al.* Mouse models of short and long term foreign body in the urinary bladder: analogies to the bladder segment of urinary catheters. **Laboratory Animal Science**. v. 41, n. 5, p. 451–455, 1991.

JUAN, C, *et al.* Molecular mechanisms of beta-lactam resistance mediated by AmpC hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 49, n. 11, p. 4733–4738, 2005.

JYOT, J, *et al.* Genetic mechanisms involved in the repression of flagellar assembly by *Pseudomonas aeruginosa* in human mucus. **Molecular Microbiology**. v. 63, p. 1026–1038, 2007.

KANG, D; TURNER, K.E; KIRIENKO, N.V. PqsA promotes Pyoverdine production via biofilm formation. **Pathogens**. v. 7, n. 1, p. 1-15, 2017.

KAPLAN, J.B. Biofilm dispersal: Mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. **Journal of Dental Research**. v. 89, n. 3, p. 205–218, 2010.

KARAKOC, C, *et al.* Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. **European review for medical and pharmacological Sciences**. v. 17, n. 7, p. 951–957, 2013.

KHAJURIA, A, *et al.* Emergence of NDM – 1 in the clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in India. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**. v. 7, n. 7, p. 1328–1331, 2013.

KHOSRAVI, A. D, *et al.* The frequency of class 1 and 2 integrons in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients in a burn center of Ahvaz, Iran. **PLoS One**. v. 12, n. 8, p. 1–8, 2017.

KING, J.D; *et al.* Review: lipopolysaccharide biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. **Innate Immunity**. v. 15, n. 5, p. 261–312, 2009.

KONEMAN, E.W, *et al.* **Diagnóstico Microbiológico: Texto E Atlas**. 5.Ed. São Paulo: Medsi; 2001. p. 535-64, 2001.

KONEMAN, E.W., *et al.* **Diagnóstico Microbiológico: Texto e atlas colorido**. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KWA, A. L; TAM, V. H; FALAGAS, M. E. Polymyxins: a review of the current status including recent developments. **Ann. Acad. Med. Singapore**. v.37, p. 870-883, 2008.

LAMBERT, P.A. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 95, n. 41, p. 22-26, 2002.

LAMERS, R.P; CAVALLARI, J.F; BURROWS, L.L. The efflux inhibitor phenylalanine-arginine beta-naphthylamide (PAbetaN) permeabilizes the outer membrane of gram-negative bacteria. **PLoS One**. v. 8, art. e60666, 2013.

LAVERTY, G, *et al.* Biomolecular mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* biofilm formation. **Pathogens**, v. 3, n. 3, p. 596-632, 2014.

LEE, Y.S, *et al.* Synergistic effect to femodin in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Pharmaceutical Biology**. v. 48, n. 11, p. 1285–1290, 2010.

LEIBOVICI, L, *et al.* Monotherapy versus B-lactamaminoglycoside combination treatment for Gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 41, n. 5, p. 1127-1133, 1997.

LI, H, *et al.* Structure and function of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies. **International Journal of Medical Microbiology**. v. 302, n. 2, p. 63-68, 2012.

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

LIANG, H, *et al.* Identification of mutants with altered phenazine production in *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Medical Microbiology**. v. 60, pt.1, p. 22–34, 2011.

LISTER, P.D; WOLTER, D.J; HANSON, N.D. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antibacterianos: impacto clínico e regulação complexa de mecanismos de resistência codificados cromossomicamente. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, n. 4, p. 582-610, 2009.

LIU, P-Y, *et al.* In vitro activity of cefiderocol, cefepime/enmetazobactam, cefepime/zidebactam, eravacycline, omadacycline, and other comparative agents against carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates associated from bloodstream infection in Taiwan between 2018–2020. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 55, n. 5, p. 888-895, 2021.

LIVERMORE, D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? **Clinical Infectious Diseases**. v. 34, n. 5, p. 634-40, 2002.

LLANES, C, *et al.* Clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing MexAB-OprM and MexXY efflux pumps simultaneously. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 48, n. 5, p. 1797-1802, 2004.

LUCENA, A, *et al.* Nosocomial Infections With Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Pseudomonas Aeruginosa*: Molecular Epidemiology, Risk Factors, Clinical Features And Outcomes. **J Hosp Infect**. v. 87, n. 4, p. 234-240. 2014.

LUNA, R. A, *et al.* Molecular epidemiological Surveillance of Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in a Pediatric Population of Patients with Cystic Fibrosis and Determination of Risk factors for Infection with the Houston-1 Strain. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 51, n.4, p. 1237-1240. 2013.

MACFARLANE, E.L, *et al.* PhoP-PhoQ homologues in *Pseudomonas aeruginosa* regulate expression of the outer-membrane protein OprH and polymyxin B resistance. **Molecular Microbiology**. v. 34, n. 2, p. 305-316, 1999.

MACHADO, G.M, *et al.* Occurrence and the susceptibility to antimicrobial agents in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter sp.* at a tertiary hospital in southern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]**. v. 44, n. 2, p. 168–172, 2013.

MAESHIMA, N; FERNANDEZ, R. C. Recognition of lipid A variants by the TLR4-MD2 receptor complex. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. v. 3, art. 3, 2013.

MAH, T. F, *et al.* A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance. **Nature**. v. 426, n. 6964, p. 306–310, 2003.

MANDSBERG, L.F, *et al.* Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains with increased mutation frequency due to inactivation of the DNA oxidative repair system. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 53, n. 6, p. 2483–2491, 2009.

MARTINS, M.A. **Manual de Infecção Hospitalar, Epidemiologia, Prevenções e controle**, 2.ed. Rio de Janeiro. Editora Médica e Científica Ltda, 2001.

MASUDA, N, *et al.* Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 44, n. 12, p. 3322-3327, 2000.

MAYER, A.M.S, *et al.* Cyanobacterial *Microcystis aeruginosa* Lipopolysaccharide Elicits Release of Superoxide Anion, Thromboxane B2, Cytokines, Chemokines, and Matrix Metalloproteinase-9 by Rat Microglia. **Toxicological Science**. v. 121, n. 1, p. 63-72, 2011.

MELO COUTINHO, H.D, *et al.* Avaliações comparativas da associação entre antibióticos frente à *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Cubana de Farmacia, Ciudad de la Habana**. v. 49, n. 3, 2015.

MESQUITA, C.S; SOARES-CASTRO, P; SANTOS P.M. *Pseudomonas aeruginosa*: phenotypic flexibility and antimicrobial resistance. **Microb Pathog Strateg Combat them Sci Technol Educ**. p. 650–665, 2013.

MICHAEL, C.A; DOMINEY-HOWES, D; LABBATE, M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. **Frontiers in Public Health**. v. 2, art. 145, p. 1-8, 2014.

MICHAEL, J. F, *et al.* Biosynthesis of the *Pseudomonas aeruginosa* Extracellular Polysaccharides, Alginate, Pel, and Psl. **Frontiers in Microbiology**. v. 2, p. 167, 2011.

MILLER, A. K, *et al.* PhoQ mutations promote lipid A modification and polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* found in colistin-treated cystic fibrosis patients. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**. v. 55, n. 12, p. 5761–5769, 2011.

MILLER, M.B; BASSLER, B.L. Quorum sensing in bacteria. **Annual Review of Microbiology**. v. 55, p. 165–199, 2001.

MINGEOT-LECLERCQ, M.P; GLUPCZYNSKI, Y; TULKENS, P.M Aminoglicosídeos: atividade e resistência. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 43, n. 4, p.727-737, 1999.

MOREAU-MARQUIS, S; O'TOOLE, G.A; STANTON, B.A. Tobramycin and FDA-approved iron chelators eliminate *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on cystic fibrosis cells. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**. v. 41, n. 3, p. 305-313, 2009.

MORIMOTO, Y. V, MINAMINO T. Structure and function of the bi-directional bacterial flagellar motor. **Biomolecules**. v. 4, n. 1, p. 217–234, 2014.

MORITA, Y; TOMIDA, J; KAWAMURA, Y. Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. **Frontiers Microbiology**. v. 4, art. 422, p. 1-8, 2014.

MOSKOWITZ, S.M; ERNST, R.K; MILLER, S.I. PmrAB, a two-component regulatory system of *Pseudomonas aeruginosa* that modulates resistance to cationic antimicrobial peptides

and addition of aminoarabinose to lipid A. **Journal of Bacteriology**. v. 186, n. 2, p. 575–579, 2004.

MOYA, B, *et al.* Pan-beta-lactam resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 56, n. 9, p. 4771–4778, 2012.

MULCAHY, L.R, *et al.* Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains producing high levels of persister cells in patients with cystic fibrosis. **Journal of Bacteriology**. v. 192, n. 23, p. 6191-6199, 2010.

MUNITA, J.M; ARIAS, C.A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology Spectrum**. v. 4, n. 2, p. 1-37, 2016.

MURRAY, T.S, KAZMIERCZAK, B.I. *Pseudomonas aeruginosa* exhibits sliding motility in the absence of type IV pili and flagella. **Journal Bacteriology**. v. 190, n. 16, p. 2700–2708, 2008.

NATHWANI, D, *et al.* Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. **Antimicrobial resistance and infection control**. v. 3, n. 1, p. 32, 2014.

NEVES, P.R, *et al.* *Pseudomonas Aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial**. v. 47, n. 4, p. 409-420, 2011.

NEVES, P.R. Alterações da permeabilidade e expressão de bombas de efluxo em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipenem. **Universidade de São Paulo**; 2010.

NIKAIDO, H; NIKAIDO, K; HARAYAMA, S. Identification and characterization of porins in *Pseudomonas aeruginosa*. **The Journal of Biology Chemistry**. v. 266, n. 2, p. 770-779, 1991.

NIKOKAR, I, *et al.* Antibiotic resistance and frequency of class 1 integrons among *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from burn patients in Guilan, Iran. **Iranian Journal of Microbiology**. v. 5, n. 1, p. 36–41, 2013.

OCHS, M.M; BAINS, M; HANCOCK, R.E. Role of putative loops 2 and 3 in imipenem passage through the specific porin OprD of *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 44, n. 7, p. 1983–1985, 2000.

ODUMOSU, B.T; ADENIYI, B.A; CHANDRA, R. Analysis of integrons and associated gene cassettes in clinical isolates of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Southwest Nigeria. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**. v. 12, p. 29, 2013.

OKAMOTO, K; GOTOH, N; NISHINO, T. Extrusion of penem antibiotics by multicomponent efflux systems MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM of *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 46, n. 8, p. 2696-2699, 2002.

OLIVEIRA, C, *et al.* Perfil de resistência a antimicrobianos de cepas *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de ralos e pias de enfermarias hospitalares em Santa Catarina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 3, n. 43, p. 192-196, 2011.

O'TOOLE, G.A; KOLTER, R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. **Molecular Microbiology**. v. 30, p. 295–304, 1998.

OWUSU-ANIM, D; KWON, D.H. Differential role of two-component regulatory systems (phoPQ and pmrAB) in Polymyxin B susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. **Advances in Microbiology**. v. 2, n. 1, p. 1-10, 2012.

ÖZEN, A.I; USSERY D.W. Defining the *Pseudomonas* Genus: Where Do We Draw the Line with *Azotobacter*? **Microbial Ecology**. v. 63, p. 239–248, 2012

PARK, S.Y, *et al.* Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. **BMC Infectious Diseases**. v. 12, n. 308, 2012.

PARKINS, M.D; CERI, H; STOREY, D.G. *Pseudomonas aeruginosa* GacA, a factor in multihost virulence, is also essential for biofilm formation. **Molecular Microbiology**. v. 40, n. 5, p. 1215–1226, 2001.

PASCA, M.R, *et al.* Evaluation of fluoroquinolone resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* multidrug resistance clinical isolates. **Microbial Drug Resistance**. v. 18, n. 1, p. 23-32, 2012.

PATERSON, D.L; BONOMO, R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 18, n. 4, p. 657-686, 2005.

PEEK, M.E, *et al.* Pyoverdine, the major siderophore in *Pseudomonas aeruginosa*, Evades NGAL Recognition. **Journal Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**. art. 843509, 2012.

PELEG, A.Y; HOOPER, D.C. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. **The New England Journal of Medicine**. v. 362, n. 19, p. 1804-1813, 2010.

PFALLER, M. A, *et al.* Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in Latin America: report from an antimicrobial surveillance program (2013-2015). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 21, n. 6, p. 627-637, 2017.

POIREL, L, *et al.* OXA-58, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 49, n. 1, p. 202-208, 2005.

POLLACK, M. A virulência de *Pseudomonas aeruginosa*. **Revisões de doenças infecciosas**. v. 6, n. 3, p. S617-S626, 1984.

POOLE, K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 49, n. 2, p. 479-487, 2005.

- POOLE, K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. **Frontiers Microbiology**. v. 2, art. 65, p.1-13, 2011.
- POOLE, K. Resistência aos antibióticos beta-lactâmicos. **Cell Mol Life Sci**. v. 61, n. 17, p. 2200-2223, 2004.
- POONSUK, K; TRIBUDDHARAT, C; CHUANCHUEN, R. Simultaneous overexpression of multidrug efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* non-cystic fibrosis clinical isolates. **Candian Journal of Microbiology**. v. 60, n. 7, p. 437–443, 2014.
- PRITT, B; O'BRIEN, L; WINN, W. Mucoid *Pseudomonas* in cystic fibrosis. **American Journal of Clinical Pathology**. v. 128, n. 1, p. 32–34, 2007.
- QUEVEDO, M. O, *et al.* Resistência bacteriana causada por uso de antibióticos na pandemia de covid-19. **Revista Multidisciplinar Em Saúde**. v. 2, n. 4, p. 56, 2021.
- RADA, B; LETO, T.L. Redox warfare between airway epithelial cells and *Pseudomonas*: dual oxidase versus pyocyanin. **Immunologic Research**. v. 43, n. 1-3, p. 198-209, 2009.
- RAMIREZ, M.S; TOLMASKY, M.E. Aminoglycoside modifying enzymes. **Drug Resistance Updates**. v. 13, n. 6, p. 151-171, 2010.
- RASAMIRAVAKA, T, *et al.* The formation of biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: a review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms. **Biomed Research International**. Art. 759348, p. 1-17, 2015.
- RASMUSSEM, B.A; BUSH, K. Carbapenem-hydrolyzing β -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 41, n. 2, p. 223-232, 1997.
- RATJEN, F; DÖRING, G. Cystic fibrosis. **The Lancet**. v. 361, n. 9358, p. 681–689, 2003.
- RATJEN, F; Brockhaus, F; ANGYALOSI, G. Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a review. **Journal of Cystic Fibrosis**. v. 8, n. 6, p. 361-369, 2009.
- RATTANAUMPAWAN, P, *et al.* Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative gram-negative bacteria. **BMC Infectious Diseases**. v. 13, n. 167, 2013.
- RAWAT, D; NAIR, D. Extended-spectrum beta-lactamases in Gram negative bacteria. **Journal of Global Infectious Diseases**. v. 2, n. 3, p. 263-274, 2010.
- REUTER, K; STEINBACH, A; HELMS, V. Interfering with Bacterial Quorum sensing. **Perspectives in Medicinal Chemistry**, v. 8, p. 1-15, 2016.
- RICE, L, BONOMO, R. Genetic and Biochemical mechanisms of bacterial. em Victor Lorian, M. D. (Eds), **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Ed. 5^a, p. 441-476, Nova Iorque, 2005.
- SADER, H. S; *et al.* Epidemiologic typing of multiply drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from an outbreak in an intensive care unit. **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 13-18, 1993.

- SADOVSKAYA, I, *et al.* Highlevel antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: the ndvB gene is involved in the production of highly glycerol-phosphorylated beta-(1- > 3) - glucans, which bind aminoglycosides. **Glycobiology**. v. 20, p. 895–904, 2010.
- SAITO, K; YONEYAMA, H; NAKAE, T. nalB-type mutations causing the overexpression of the MexAB-OprM efflux pump are located in the mexR gene of the *Pseudomonas aeruginosa* chromosome. **FEMS Microbiology Letters**. v. 179, n. 1, p. 67–72, 1999.
- SANDOVAL-MOTTA, S; ALDANA, M. Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. **Wiley Interdisciplinary Reviews, Systems Biology and Medicine**. v. 8, n. 3, p. 253–267, 2016.
- SANTOS, I. de A. L, *et al.* Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. **RBCA**. v. 47, n. (1-2), p. 5-12, 2015.
- SHIGEMURA, K, *et al.* Association of overexpression of efflux pump genes with antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains clinically isolated from urinary tract infection patients. **The Journal of Antibiotics**. v. 68, n. 9, p. 568-572, 2015.
- SOUZA, L.C.D, *et al.* Association between pathogens from tracheal aspirate and oral biofilm of patients on mechanical ventilation. **Brazilian Oral Research**. v. 31, e. 38, 2017.
- STARADUMSKYTE, D, PAULAUSKAS, A. Non-Fermentative gram-negative bacteria in drinking water. **Journal of Water Resource and Protection**. v. 6, n. 2, p. 114–119, 2014.
- STEWART, P.S. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. **International Journal of Medical Microbiology**. v. 292, n. 2, p. 107–113, 2002.
- STORM, D. R; ROSENTHAL, K. S; SWANSON, P. E. Polymyxin and related peptide antibiotics. **Annu. Rev. Biochem.** v. 46, p. 723-763, 1977.
- STORZ, M. P, *et al.* Validation of PqsD as an anti-biofilm target in *Pseudomonas aeruginosa* by development of smallmolecule inhibitors. **Journal of the American Chemical Society**. v. 134, n. 39, p. 16143–16146, 2012.
- STRAATSMA, T, SOARES, T. Characterization of the outer membrane protein OprF of *Pseudomonas aeruginosa* in a lipopolysaccharide membrane by computer simulation. **Proteins**. v. 74, n. 2, p. 475–488, 2010.
- STRATEVA, T; YORDANOV, D. *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance. **Journal of Medical Microbiol.** v. 58 n. 9, p. 1133-1148, 2009.
- SUAREZ, C; GUDIOL, F. Antibióticos Betalactâmicos. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**. v. 27, n. 2, p. 116-129, 2009.
- SUDHAKAR, T, KARPAGAM, S, SHIYAMA, S. Analysis of pyocyanin compound and its antagonistic activity against phytopathogens. **International Journal of ChemTech Research**. v. 5, p. 1101–1108, 2013.

SUGAWARA, E; NESTOROVICH, M; BEZRUKOV, S.M; NIKAIDO, H. *Pseudomonas aeruginosa* Porin OprF Exists in Two Different Conformations. **The Journal Biology Chemistry**. v. 281, n. 24, p. 16220-16229, 2006.

SUN, J; DENG, Z; YAN, A. Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 453, n. 2, p. 254-267, 2014.

SWARTJES, J.J.T.M, *et al.* A functional DNase I coating to prevent adhesion of bacteria and the formation of biofilm. **Advanced Functional Materials**. v. 23, p. 2843–2849, 2013.

SYKES, R.B; BONNER D.P. Aztreonam: The first monobactam. **The America Journal of Medicine**. v. 78, n. 2, p. 2-10, 1985.

TACCONELLI, E, *et al.* Lista de prioridades globais de bactérias resistentes a antibióticos para orientar a pesquisa, descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos. **Organização Mundial da Saúde**. p. 1 – 7, 2017. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Acesso em: 31/05/2022.

TADEU, A.F; FERNANDES, M.L.V; RIBEIRO, N.F. Infecção Hospitalar E Suas Interfaces Na Área Da Saúde. **Editora Atheneu**, vol. 2, 2000.

TAYLOR, P.K; YEUNG, A.T; HANCOCK, R.E. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: towards the development of novel anti-biofilm therapies. **Journal of Biotechnology**. v. 191, p. 121–130, 2014.

TIAN, Z. X, *et al.* CpxR activates MexAB-OprM efflux pump expression and enhances antibiotic resistance in both laboratory and clinical nalB-type isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. **PLOS Pathogens**. v. 12, n. 10, e1005932, 2016.

TOLEMAN, M. A, *et al.* Molecular Characterization Of Spm-1, A Novel Metallo- β -Lactamase Isolated In Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 50, n. 5, p. 673-9, 2002.

TOMARAS, A.P, *et al.* Adaptation-based resistance to siderophore-conjugated antibacterial agents by *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 57, n. 9, p. 4197–4207, 2013.

ULRICH-MERZENICH, G, *et al.* Drug development from natural products: exploiting synergistic effects. **Indian Journal of Experimental Biology**. v. 48, n. 3, p. 208–219, 2010.

VAKULENKO, S.B; MOBASHERY, S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 16, n. 3, p. 430 – 450, 2003.

VARDAKAS, K.Z, *et al.* β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 41, n. 4, p. 301-310, 2013.

VEESENMEYER, J.L, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: Evolving translational strategies. **Critical Care Medicine**. v. 37, n. 5, p. 1777–1786, 2009.

VENTOLA, C.L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **P & T**, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015.

WALKTY, A, *et al.* In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 58, n. 5, p. 2554-2563, 2014.

WANG, L, *et al.* Atividade sinérgica de Fosfomicina, Ciprofloxacina e Gentamicina Contra Biofilmes de *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. **Frontiers in microbiology**. v. 10, art. 2522, 2019.

WELTE, W, *et al.* Estrutura e função do canal de porina. **Kidney International**. v. 48, n. 1, p. 930-940, 1995.

WILLIAMS, J.D. β -lactamases and β -lactamase inhibitors. **Inter. J. Antimicrob. Agents**, v. 12, p. 3-7, 1999.

WILTON, M, *et al.* Extracellular DNA Acidifies biofilms and induces Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 60, n. 1, p. 544–553, 2016.

WOLTER, D.J; HANSON, N.D; Lister, P.D. Insertional inactivation of oprD in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* leading to carbapenem resistance. **FEMS Microbiology Letters**. v. 236, n. 1, p. 137–143, 2004.

WOLTER, D.J; LISTER, P.D. Mechanisms of β -lactam resistance among *Pseudomonas aeruginosa*. **Current Pharmaceutical Diseases**. v. 19, n. 2, p. 209-222, 2013.

WRIGHT, G.D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. **Advandec Drug Delivery Reviews**. v. 57, n. 10, p. 1451-1470, 2005.

YANG, X, *et al.* Prevalence and fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital of South China. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**. v. 8, n. 1, p. 1386-1390, 2015.

ZAVASCKI, A.P, *et al.* Polimixina B para o tratamento de patógenos multirresistentes: uma revisão crítica. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 60, n. 6, p. 1206-1215, 2007.

ZHANG, L, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* tssC1 links type VI secretion and biofilm-specific antibiotic resistance. **Journal of Bacteriology**. v. 193, n. 19, p. 5510–5513, 2011.

ZHANG, L; MAH, T.F. Involvement of a novel efflux system in biofilm-specific resistance to antibiotics. **Journal of Bacteriology**. v. 190, n. 13, p. 4447–4452, 2008.