

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LYSLIE AZEREDO COUTINHO GONÇALVES

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DE AMOSTRAS DE
Pseudomonas aeruginosa EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NA REGIÃO
METROPOLITANA DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO PRÉ-PANDEMIA DA
COVID-19 (2019)**

Niterói
2023

LYSLIE AZEREDO COUTINHO GONÇALVES

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DE AMOSTRAS DE
Pseudomonas aeruginosa EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NA REGIÃO
METROPOLITANA DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO PRÉ-PANDEMIA DA
COVID-19 (2019)**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal Fluminense, como requisito necessário para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina na área de Análises Clínicas.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Pavoni Gomes Chagas

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Cláudia Rezende Vieira de Mendonça Souza

Niterói, RJ

2023

Ficha catalográfica automática - SDC/BIB
Gerada com informações fornecidas pelo autor

G635a Gonçalves, Lyslie Azeredo Coutinho
Análise retrospectiva do perfil de sensibilidade de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital universitário na região metropolitana do Rio de Janeiro no período pré-pandemia da COVID-19 (2019) / Lyslie Azeredo Coutinho Gonçalves. - 2023.
48 f.

Orientador: Thiago Pavoni Gomes Chagas.
Coorientador: Cláudia Rezende Vieira de Mendonça Souza.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação)-Universidade Federal Fluminense, Instituto Biomédico, Niterói, 2023.

1. *Pseudomonas aeruginosa*. 2. Resistência aos antimicrobianos. 3. Estudo retrospectivo. 4. Produção intelectual. I. Chagas, Thiago Pavoni Gomes, orientador. II. Souza, Cláudia Rezende Vieira de Mendonça, coorientadora. III. Universidade Federal Fluminense. Instituto Biomédico. IV. Título.

CDD - XXX

Bibliotecário responsável: Debora do Nascimento - CRB7/6368

LYSLIE AZEREDO COUTINHO GONÇALVES

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DE AMOSTRAS DE
Pseudomonas aeruginosa EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NA REGIÃO
METROPOLITANA DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO PRÉ-PANDEMIA DA
COVID-19 (2019)**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Biomedicina da
Universidade Federal Fluminense, como requisito
necessário para obtenção do grau de Bacharel em
Biomedicina na área de Análises Clínicas.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thiago Pavoni Gomes Chagas
Faculdade de Medicina - UFF

Prof.^a Dr.^a Natália Arruda Costa Camacho Rebello
Hospital Universitário Antônio Pedro - EBSEH

Prof. MSc. Felipe Almeida da Silva
DASA

Niterói, RJ
2023

À minha avó Maria da Penha,
à minha mãe Débora,
à minha irmã Mariä Paula,
três gerações de mulheres destemidas e inestimáveis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a minha fé nos momentos mais difíceis.

Agradeço a minha família, a minha fonte de inspiração, amor e apoio incondicional. Família é a base de tudo. Amo todos vocês.

Agradeço o meu namorado, Marcus, pelo companheirismo, apoio emocional e motivação no final da graduação.

Agradeço a todos os meus amigos pelos momentos juntos durante a graduação que vão ficar na lembrança para sempre. Aprendi muito com vocês. Agradecimento especial aos amigos que dividiram o apartamento comigo, por terem sido a minha família longe de casa. Márcia e Enzo por terem me acolhido em Niterói logo quando cheguei. Tenho muito carinho por todos vocês.

Agradeço a Universidade Federal Fluminense e o Hospital Universitário Antônio Pedro pelas oportunidades que me foram proporcionadas. Agradeço também todos os colegas de turma, funcionários e professores que compõem essas instituições. Especialmente os professores que me acolheram de coração aberto e que tanto me ensinaram nessa jornada acadêmica, Prof.^a Dr.^a Regina Kubrusly, Prof.^a Dr.^a Natália Galito, Prof.^a Dr.^a Aline Rabelo, Prof. Dr. Cláudio Tinoco, Prof. Dr. Thiago Pavoni e Prof.^a Cláudia Mendonça.

Agradecimento especial ao Laboratório de Microbiologia do HUAP, pois sem a sua colaboração este trabalho não seria possível.

A ciência é a alma da prosperidade das nações e a fonte viva de todo progresso.

Louis Pasteur

RESUMO

Pseudomonas aeruginosa, pertencente à família *Pseudomonadaceae*, faz parte do conjunto de bacilos Gram-negativos não-fermentadores (BGNNFs). É uma bactéria comumente associada aos crescentes casos de infecções hospitalares ocasionados pelo uso indiscriminado dos antibióticos na comunidade e nos serviços de saúde. Atualmente, a *P. aeruginosa* detém um alto nível de mecanismos intrínsecos, adaptativos e adquiridos de resistência, para o qual novos antibióticos são urgentemente necessários. O objetivo do estudo é analisar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos em *P. aeruginosa*, a partir das amostras de pacientes atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro no ano de 2019, período pré-pandemia da COVID-19. Foi realizada uma análise retrospectiva e descritiva. Laudos que possuem perfis de sensibilidade para *P. aeruginosa* de pacientes atendidos no ano de 2019 foram coletados do Laboratório de Microbiologia Clínica. Foram avaliadas 140 amostras de 84 pacientes. Os sítios de infecção mais comuns foram sangue/sangue de cateter (39,3%), trato respiratório (27,2%) e urina/urina de cateter vesical (18,6%). A colistina e a polimixina B foram os únicos antimicrobianos com taxa de sensibilidade de 100%. A amicacina foi o próximo antibiótico com maior percentual de sensibilidade (95%). As maiores taxas de resistência foram do imipenem (24,3%) e do meropenem (23,7%). *P. aeruginosa* é um patógeno encontrado principalmente em amostras de corrente sanguínea, vias aéreas e urina dos pacientes. Os perfis de sensibilidade variam de acordo com o sítio de infecção. No hospital de estudo não existem cepas resistentes às polimixinas. A maior sensibilidade é aos aminoglicosídeos. Os maiores índices de resistência são aos carbapenêmicos e às cefalosporinas.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*. Resistência aos antimicrobianos. Estudo retrospectivo.

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa, from the *Pseudomonadaceae* family, is part of the group of nonfermenting Gram-negative bacilli (NFGNB). It is a bacterium commonly associated with increasing cases of nosocomial infections caused by the indiscriminate use of antibiotics in the community and in health services. Currently, *P. aeruginosa* has a high level of intrinsic, adaptive and acquired resistance mechanisms, for which new antibiotics are urgently needed. The objective of the study is to analyze the antimicrobial susceptibility profile of *P. aeruginosa* recovered from patients treated at Hospital Universitário Antônio Pedro in the pre-pandemic period of COVID-19. A retrospective and descriptive analysis was performed. Microbiological records that have susceptibility profiles of *P. aeruginosa* for patients treated in 2019 were collected from the Laboratory of Clinical Microbiology. 140 samples from 84 patients were evaluated. The most common sites of infection were blood/catheter blood (39,3%), respiratory tract (27,2%) and urine/catheter urine (18,6%). Colistin and polymyxin B were the only antimicrobials with a sensitivity rate of 100%. Amikacin was the next antibiotic with the highest percentage of susceptibility (95%). The highest resistance rates were for imipenem (24,3%) and meropenem (23,7%). *P. aeruginosa* is a pathogen isolated mainly from the bloodstream, airways and urine of patients. Susceptibility profiles vary according to the site of infection. In the hospital of the study there are no strains resistant to polymyxins. The greatest susceptibility is to aminoglycosides. The highest rates of resistance are to carbapenem and cephalosporins.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial resistance. Retrospective study.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Bacilos Gram-negativos não-fermentadores (BGNNFs)	14
1.1.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
1.2	Resistência Antimicrobiana	18
1.2.1	<i>Mecanismos de resistência</i>	18
1.2.2	<i>Resistência de P. aeruginosa no mundo e no Brasil</i>	21
1.3	Tratamento	23
2	OBJETIVOS	25
2.1	Objetivo geral	25
2.2	Objetivos específicos	25
3	METODOLOGIA	26
3.1	Caracterização do estudo	26
3.2	Caracterização do local de estudo	26
3.3	Descrição das análises bacteriológicas realizadas no laboratório	26
3.4	Levantamento e análise de dados	26
4	RESULTADOS	28
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÃO	39
7	REFERÊNCIAS	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Número de amostras de *P. aeruginosa*, por setor do HUAP, de janeiro a dezembro de 2019, f. 27

TABELA 2 – Sítio biológico das amostras de *P. aeruginosa*, provenientes de pacientes atendidos no HUAP, de janeiro a dezembro de 2019, f. 28

TABELA 3 – Perfil de sensibilidade antimicrobiana de *P. aeruginosa*, em pacientes atendidos no HUAP, de janeiro a dezembro de 2019, f. 29

TABELA 4 – Perfil de sensibilidade antimicrobiana de *P. aeruginosa*, por sítio de infecção em pacientes atendidos no HUAP, de janeiro a dezembro de 2019, f. 31

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABC	Cassete de Ligação ao ATP
ADP	Adenosina Difosfato
AMI	Amicacina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AprA	Protease Alcalina
BGNNFs	Bacilos Gram-negativos não-fermentadores
CAZ	Ceftazidima
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CIP	Ciprofloxacina
COL	Colistina
CPM	Cefepima
CRPa	<i>P. aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos
ETA	Exotoxina A
MF	Major Facilitator
FC	Fibrose Cística
GEN	Gentamicina
IPM	Imipenem
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
LasA	Protease A
LasB	Elastase B
LecA	Lectina A

LecB	Lectina B
LipA	Lipase A
LPS	Lipopolissacarídeos
MATE	Multidrug and Toxic Compound Extrusion
MBL	Metalo-beta-lactamases
MDR	Multidrug-resistant
MPM	Meropenem
MYSTIC	Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PDR	Pandrug-resistant
PIT	Piperacilina/Tazobactam
PLC	Phospholipase C
QS	Quorum Sensing
Rhl	Ramnolipídeo
RND	Resistance Nodulation Division
SMR	Small Multidrug Resistance
SUS	Sistema Único de Saúde
TIC/AC	Ticarcilina/Ácido Clavulânico
TOB	Tobramicina
XDR	Extensively drug-resistant
β	beta

1 INTRODUÇÃO

1.1 Bacilos Gram-negativos não-fermentadores (BGNNF)

Os bacilos Gram-negativos não-fermentadores (BGNNF) são bactérias não esporuladas, aeróbias, que degradam carboidratos pela via oxidativa para utilizá-los como fonte de energia (DELIBERALI et al., 2011). Essas bactérias possuem uma membrana citoplasmática e uma membrana lipídica externa com lipopolissacarídeos (LPS) que não só desempenham um papel importante na integridade estrutural da membrana externa, como também estão associados à virulência de algumas bactérias em seres humanos (AUER e WEIBEL, 2017). Os BGNNFs estão amplamente distribuídos no meio ambiente e ganharam destaque a partir da década de 70 como microrganismos relacionados a infecções hospitalares, sobretudo como os principais agentes de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e de resistência a antibióticos (ROYER et al., 2015). Um dos principais representantes desse grupo é a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* (DELIBERALI et al., 2011).

1.1.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Do grego *Pseudo* “falso” e *monas* “unidade única”, e do latim, *aerūgō* “cobre enferrujado”, *P. aeruginosa* é um bacilo Gram-negativo, heterotrófico, móvel, com cerca de 1 a 5 µm de comprimento, da classe γ-proteobacteria e da família *Pseudomonadaceae* (GELLATLY e HANCOCK, 2013; DIGGLE e WHITELEY, 2020).

Em 1850, o médico francês Charles-Emmanuel Sédillot, foi a primeira pessoa a mencionar a infecção por *P. aeruginosa*, ao observar nos curativos cirúrgicos de seus pacientes uma substância azul-esverdeada que tinha um odor adocicado como de uva, ou seja, piocianina e 2-aminoacetofenona, respectivamente (WOOD et al., 2023). Em 1882, o farmacêutico francês Carle Gessard, descreveu o isolamento de *P. aeruginosa* em seu estudo “Sobre a coloração azul e verde de bandagens” (GESSARD, 1984; DIGGLE e WHITELEY, 2020).

P. aeruginosa é um microrganismo anaeróbio facultativo que cresce através de respiração aeróbica e respiração anaeróbica com nitrato como acceptor final de elétrons. Cresce bem a 37 °C, mas pode sobreviver em temperaturas de 4 °C a 42 °C (YOON et al., 2002; DIGGLE e WHITELEY, 2020). Também é capaz de catabolizar diversas moléculas orgânicas para nutrientes, tornando-se uma das bactérias mais versáteis e onipresentes, capaz de colonizar plantas, animais e seres humanos (WOOD et al., 2023). A *P. aeruginosa* é encontrada em vários ambientes, como solo,

água, vegetação, banheiras de hidromassagem, umidificadores, e até já foi isolada em aparelhos de ventilação mecânica, piscinas de fisioterapia, pias e esfregões de hospitais (POLLACK, 1995; DIGGLE e WHITELEY, 2020).

Em humanos, o trato respiratório é o principal sítio de colonização de *P. aeruginosa*, mas também pode ser encontrada no sangue, trato urinário, pele, mucosa e no trato gastrointestinal (COGEN et al., 2008; ANVISA, 2021). Em amostras clínicas, *P. aeruginosa* pode produzir colônias grandes e lisas em relevo ou colônias de aspecto mucoide, obtidas principalmente do trato respiratório ou urinário, devido à produção de alginato. Além disso, *P. aeruginosa* produz o pigmento fluorescente pioverdina e o pigmento azul piocianina, mencionado anteriormente, que é o “pus azul” característico da infecção supurativa causada por essa bactéria (TODAR, 2009). Seu genoma é extenso (5,5–7 Mbp) em comparação com outras bactérias, permitindo uma grande versatilidade metabólica e alta adaptabilidade a condições ambientais, inclusive a resposta imunológica do hospedeiro (PANG et al., 2019; JURADO-MARTÍN et al., 2021).

Em virtude disso, *P. aeruginosa* é considerado um patógeno oportunista frequentemente multirresistente (MDR) associado a uma proporção crescente de infecções agudas e crônicas, com taxas de mortalidade chegando a 40% (OSMON et al., 2004; BOTELHO et al., 2019; QIN et al., 2022). Vale destacar que alguns fatores de risco, como comorbidades, sistema imunológico comprometido, permanência prolongada na UTI, uso de instrumentos invasivos e uso de antimicrobianos, favorecem a colonização de *P. aeruginosa* (OMS, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centro de Controle de Doenças (CDC, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*) colocaram *P. aeruginosa* entre os patógenos prioritários, conhecidos pelo acrônimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* e espécies de *Enterobacter*), para qual a pesquisa de novos antimicrobianos é urgentemente necessária (WOOD et al., 2023).

A maioria das infecções por *P. aeruginosa* são toxinogênicas e realizam as ações de fixação/colonização, invasão local e disseminação de doença sistêmica. Fatores de virulência específicos medeiam cada um desses estágios e são responsáveis pelas características que acompanham as infecções por *P. aeruginosa*. Esses fatores podem ser divididos em estruturas de superfície, fatores de secreção e mediadores de interação bacteriana (DIGGLE e WHITELEY, 2020; LIAO et al., 2022).

Os *pili* e flagelos compõem os apêndices de superfície da *P. aeruginosa*. Eles são essenciais para a motilidade, mas também desempenham um papel na infecção bacteriana e formação de biofilme. Os *pili* medeiam a adesão de *P. aeruginosa* às células epiteliais do hospedeiro, enquanto os flagelos se destacam na mediação da adesão à mucina, uma proteína glicosilada produzida pelos tecidos epiteliais do hospedeiro e comumente encontrada no escarro de pacientes com fibrose cística (FC) (OVERHAGE et al., 2008; BURROWS, 2012; ROSSEZ et al., 2015). Além disso, a resistência a medicamentos causada pela formação de biofilmes parece estar associada aos *pili* e flagelos (OZER et al., 2021). O lipopolissacarídeo (LPS) é um componente da membrana externa que consiste em um lipídio A, um polissacarídeo composto de antígeno O e um núcleo externo e interno unidos por uma ligação covalente (KING et al., 2009). O LPS é um importante componente de integridade estrutural, que estimula a resposta inflamatória do hospedeiro, protege a bactéria de diferentes produtos químicos, fagocitose e também pode estar relacionado à resistência a antibióticos e formação de biofilme (PIER, 2007; QIN et al., 2022). Estudos mostram que o lipídio A permite o reconhecimento da bactéria pelos receptores do hospedeiro, além de fixação e dano tecidual (PARK et al., 2022). Cepas de *P. aeruginosa* podem produzir dois tipos diferentes de antígeno O, bandas A e B, simultaneamente. A banda A é produzida por muitas cepas de *P. aeruginosa* e provoca uma resposta fraca de anticorpos. Já a banda B, é altamente imunogênica e sua composição difere entre as cepas de *P. aeruginosa*. Vale ressaltar que a banda B é frequentemente perdida em cepas isoladas de infecção crônica (KING et al., 2009).

Dentre os fatores de secreção estão os exopolissacarídeos, como alginato, Psl e Pel. Eles estão envolvidos na formação de biofilmes ao mesmo tempo que prejudicam a eliminação bacteriana através da adesão e evasão imunológica (COLVIN et al., 2012; DIGGLE e WHITELEY, 2020; OZER et al., 2021). Além disso, a produção de alginato resulta em um fenótipo mucóide que é comumente encontrado em pulmões com FC (DIGGLE e WHITELEY, 2020). Outros fatores de secreção são a pioverdina e a piochelina, sideróforos importantes na quelação de ferro em ambientes com baixo teor de ferro, para aumentar a força da virulência e promover o crescimento bacteriano (SASS et al., 2020; PERRAUD et al., 2021). Esses metabólitos secundários demonstraram ser importantes para a adaptação da *P. aeruginosa* em vários ambientes e para a formação de biofilme (DIGGLE e WHITELEY, 2020). As

proteases também fazem parte dos fatores de secreção. A protease LasA e elastase LasB, promovem a lesão do tecido hospedeiro através da degradação de proteínas, quebra de elastina e colágeno (MARIENCHECK et al., 2003). A protease IV degrada as proteínas envolvidas na resposta imunológica contra infecções (BRADSHAW et al., 2018). Em pH alcalino, a protease alcalina (AprA) provoca lesão tecidual, além de interferir na função imunológica através de uma ação anticomplementar, inativação da IgG e inibição dos neutrófilos (QIN et al., 2022).

P. aeruginosa também produz ativamente toxinas como ExoS, ExoT, ExoU e ExoY, que causam interferência nas junções célula-célula, interrupção no citoesqueleto de actina e induzem a apoptose na célula hospedeira (SATO et al., 2003). A exolisina (ExlA) realiza a formação de poros na membrana da célula hospedeira (BASSO et al., 2017). A exotoxina A (ETA), por sua vez, inibe a síntese de proteínas do hospedeiro através da atividade de ribosilação da ADP, resultando em morte celular (MICHALSKA e WOLF, 2015; YANG et al., 2022). A piocianina é considerada tóxica por causar danos no tecido do hospedeiro e prejudicar a função dos órgãos (ALATRAKTCHI et al., 2020). A lipase A (LipA) é um imunomodulador capaz de danificar as células hospedeiras (TIELEN et al., 2013). Já a fosfolipase C (PLC) é uma hemolisina termolábil que degrada o fosfolípido surfactante pulmonar, também danificando as células hospedeiras. O ramnolípídeo (Rhl) participa dessa ação de forma sinérgica, solubilizando o surfactante pulmonar (ZHAO et al.; 2021). A lipoxigenase (LoxA) é capaz de interferir na sinalização lipídica do hospedeiro e regular o processo de invasão bacteriana (MORELLO et al., 2019). A leucocidina, por sua vez, inibe a função do sistema imunológico do hospedeiro (BOUILLLOT et al., 2020).

Em relação aos mediadores de interação bacteriana, o “*quorum-sensing*” (QS) é um mecanismo de comunicação entre bactérias responsável por regular a produção de fatores de virulência, a integração de estresse ambiental, a produção de biofilme e motilidade das bactérias (LI et al., 2018). Por fim, o biofilme permite a bactéria escapar da resposta imunológica do hospedeiro, além de conferir resistência a antibióticos e ajudar na persistência bacteriana em condições precárias (THI et al., 2020). A formação do biofilme também é mediada por adesinas, como as lectinas (LecA e LecB), que reconhecem açúcares específicos na superfície das células bacterianas e do hospedeiro (DIGGLE e WHITELEY, 2020).

1.2 Resistência Antimicrobiana

A resistência bacteriana é um problema mundial associado ao aumento do tempo de internação, às taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes. Esse fenômeno acontece quando microrganismos se adaptam mediante a exposição a antimicrobianos, elevando o risco de propagação da infecção, complicações e óbitos. Na natureza, a resistência bacteriana pode surgir de forma espontânea. Todavia, o uso indiscriminado dos antibióticos na comunidade e nos serviços de saúde é um fator que contribui fortemente para a aceleração do processo da resistência bacteriana. As maiores taxas de mortalidade das amostras bacterianas hospitalares estão associadas à extensão da resistência antimicrobiana de cepas de *P. aeruginosa* ou fatores de virulência específicos (ANVISA, 2020; DUSZYNSKA et al., 2022; WOOD et al., 2023).

P. aeruginosa possui um alto nível de resistência que depende, principalmente, de vários mecanismos intrínsecos, adaptativos e adquiridos de resistência a antibióticos. Tais mecanismos envolvem a expressão de bombas de efluxo, a permeabilidade da membrana externa, a produção de β -lactamase, as alterações nas topoisomerasas e a versatilidade na aquisição de genes de resistência (PANG et al., 2019; DIGGLE e WHITELEY, 2020).

As cepas de *P. aeruginosa* podem ser classificadas em multirresistentes (MDR, do inglês *multidrug-resistant*), extensivamente resistentes (XDR, do inglês *extensively drug-resistant*) ou pan resistentes (PDR, do inglês *pandrug-resistant*). As MDR são resistentes a pelo menos um agente de no mínimo três classes de antibióticos. Já as cepas XDR são resistentes a pelo menos um agente em todas, exceto uma ou duas classes de antibióticos. Por fim, as bactérias PDR são aquelas resistentes a todos os antibióticos de todas as classes (HORCAJADA et al., 2019). Estudos mostram que o risco de tratamento empírico inadequado aumenta em pacientes infectados com *P. aeruginosa* MDR/XDR. Atualmente, as opções de tratamento disponíveis para essas cepas MDR/XDR são limitadas e de maneira geral são usadas em combinação (HORCAJADA et al., 2019).

1.2.1 Mecanismos de resistência

Existem vários mecanismos que permitem às bactérias manifestarem resistência e alguns microrganismos já possuem resistência intrínseca a uma classe de antimicrobianos. No entanto, cada vez mais surgem casos de resistência adquirida,

onde bactérias sensíveis se tornam resistentes e proliferam sob a pressão seletiva do uso de antimicrobianos (TENOVER, 2006). Vale destacar, que a maioria dos mecanismos de resistência são codificados por plasmídeos, que são transmissíveis a outras bactérias (TODAR, 2009).

Embora o processo de replicação do DNA não seja completamente conhecido, quando existe a ação de um agente antimicrobiano, a população sem o gene mutante e, portanto, sensível, morre ou é inibida, enquanto a população que contém o gene mutante sobrevive. Este é o princípio da seleção de bactérias por antibióticos (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ e CALVO, 2010). Existem três mecanismos básicos de transferência de genes de resistência. O primeiro é o de transformação, quando microrganismos incorporam segmentos de DNA ao seu cromossomo. Em segundo, transdução, quando genes são transferidos através de um bacteriófago. E em terceiro, conjugação, que é o meio mais importante, devido à sua incidência epidemiológica (ALEKSHUN e LEVY, 2007). Plasmídeos conjugativos contêm genes responsáveis pelas codificações de proteínas que permitem a sua transferência entre bactérias. Por meio das trocas genéticas e das mutações espontâneas, bactérias sensíveis podem se tornar resistentes a várias classes de antimicrobianos (DAZA-PEREZ, 1998; TENOVER, 2006; ALEKSHUN e LEVY, 2007).

A membrana externa da parede celular de bactérias Gram-negativas serve como uma barreira para compostos hidrofóbicos e hidrofílicos. No entanto, estas bactérias desenvolveram proteínas do tipo porina que funcionam como entrada e saída inespecífica para antimicrobianos e outras moléculas pequenas, no intuito de contornar esta barreira de permeabilidade. Sendo assim, sabe-se também que mutações que diminuem a expressão da porina contribuem para a resistência aos antimicrobianos (ALEKSHUN e LEVY, 2007).

A resistência intrínseca de *P. aeruginosa* se deve justamente à baixa permeabilidade da célula aos fármacos (deleção da porina OprD), além da expressão de vários sistemas de bombas de efluxo e presença de uma β -lactamase cromossômica induzível. A ação conjunta desses fatores promove a resistência intrínseca às penicilinas, às aminopenicilinas, aos inibidores de β -lactamases, às cefalosporinas de primeira e segunda geração, ceftriaxona, cefotaxima, cloranfenicol, nitrofurantoína, sulfonamidas, trimetoprima, tigeciclina, tetraciclina e ácido nalidíxico. Adicionalmente, a perda ou redução da expressão da porina OprD também contribui

para resistência da *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos (BOTELHO et al., 2019; PANG et al., 2019).

Estudos têm mostrado que a maioria dos agentes antimicrobianos penetram os microrganismos, mas não conseguem chegar ao alvo intracelular antes de serem expulsos da bactéria através de sistemas de efluxo (LI e NIKAIDO, 2004). As bombas de efluxo são sistemas de transporte reverso de alta afinidade localizados na membrana, que transportam o antibiótico para fora da célula (TODAR, 2009). Estes sistemas, geralmente, são formados por uma proteína que atua como um canal por onde o antimicrobiano é expulso e outra que age como acopladora (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ e CALVO, 2010). Este é o mecanismo de resistência à tetraciclina (TODAR, 2009). A maioria das proteínas de efluxo de fármacos pertence a cinco famílias de proteínas, Cassete de Ligação ao ATP (ABC, do inglês *ATP-binding Cassette*), Facilitador Maior (MF, do inglês *Major Facilitator*), Pequena Resistência Multidrogas (SMR, do inglês *Small Multidrug Resistance*), Extrusão de Multidrogas e Compostos Tóxicos (MATE, do inglês *Multidrug and Toxic Compound Extrusion*) e Divisão de Células de Nódulo-Resistência (RND, do inglês *Resistance Nodulation Division*) (LI e NIKAIDO, 2004). A expressão de múltiplas bombas de efluxo ou a sua associação com outros mecanismos pode aumentar, consideravelmente, o poder de resistência antimicrobiana da bactéria (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ e CALVO, 2010).

A análise do genoma de *P. aeruginosa* mostra que esta possui vários sistemas de bombas de efluxo integrados em 5 superfamílias, predominando aqueles pertencentes à família RND. Este sistema é formado por uma proteína localizada na membrana citoplasmática, que atua como transportador, uma proteína de membrana externa e uma terceira proteína localizada no espaço periplásmico que une as outras duas proteínas. Os sistemas de bomba de efluxo mais frequentes em *P. aeruginosa* são MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexXY-OprM e MexAB-OprM. Essas bombas afetam a atividade dos β -lactâmicos, carbapenêmicos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, tetraciclina e tigeciclina (PANG et al., 2019).

Outro mecanismo de resistência antimicrobiana é o de alteração enzimática. Existem enzimas que causam degradação dos antibióticos, como as β -lactamases, e outras que realizam transformações químicas nos antimicrobianos, de forma que eles acabam perdendo a sua atividade (TODAR, 2009). Entre estas últimas estão enzimas que inativam aminoglicosídeos, cloranfenicol, macrolídeos e tetraciclina (DAZA-PEREZ, 1998; ALEKSHUN e LEVY, 2007). Enzimas como as cefamicinases (AmpC)

e carbapenemases são capazes de hidrolisar a grande maioria dos antimicrobianos β -lactâmicos atualmente disponíveis (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ e CALVO, 2010). Enzimas que inativam aminoglicosídeos interferem em processos de N-acetilação, O-fosforilação e O-nucleotidilação e, ao modificar a estrutura do aminoglicosídeo, geram uma molécula incapaz de inibir a bactéria (KOTRA et al., 2000).

Em *P. aeruginosa*, o mecanismo mais importante de resistência aos aminoglicosídeos é o de modificação enzimática do antimicrobiano. Esse mecanismo de resistência diminui a afinidade desse antimicrobiano pela subunidade 30S do ribossomo e assim como as metilases 16S RNAr RmtD e RmtG, atribui um alto nível de resistência à amicacina, tobramicina, netilmicina e gentamicina (FRANCISCO et al., 2015).

Mais um mecanismo de resistência é o de alteração do alvo antimicrobiano. Componentes da parede celular, ribossomos e proteínas têm sua estrutura modificada por certos genes, fazendo com que o alvo não seja reconhecido pelo antimicrobiano (SILVEIRA et al., 2006). O mais estudado mecanismo de resistência a quinolonas em amostras clínicas são as alterações mutagênicas da DNA-girase e da topoisomerase IV. O efeito desse tipo de resistência específica é aditivo, ou seja, o aumento do número dessas mutações amplifica o nível de resistência (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ e CALVO, 2010). De fato, em *P. aeruginosa* a resistência às quinolonas ocorre principalmente por alterações estruturais no alvo ou pela expressão de bombas de efluxo (WOLTER e LISTER, 2013; BOTELHO et al., 2019).

A resistência às polimixinas pode ser causada por mutações nos sistemas de PhoP/PhoQ ou PmrA/PmrB, reguladores da transcrição, que controlam as modificações do LPS. Mutações nos genes de ParRS/CprRS, também podem ter participação no desenvolvimento de resistência às polimixinas (LEE et al., 2014). Além disso, a inativação da proteína MgrB, que regula o *feedback* negativo do sistema PhoP/PhoQ, também pode contribuir para a resistência às polimixinas (MOFFAT et al., 2019; MLYNARCIK e KOLAR, 2019).

1.2.2 Resistência de *P. aeruginosa* no mundo e no Brasil

Dados de 2017 da OMS sugerem que, em amostras clínicas, a taxa de resistência de *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos foi de 17,8% na Europa e 19,2% nos EUA. Quanto à mortalidade, uma meta-análise mostrou que pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos (CRPa, do inglês

carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa) possuem três vezes mais chance de morrer quando comparados aos pacientes com *P. aeruginosa* sensível aos carbapenêmicos (OMS, 2017; ZHANG et al., 2016). Estudos também mostram que a prevalência de infecção por CRPa é maior na América Latina e Ásia do que na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá (GALES et al., 2001; OMS, 2017; ZHANG et al., 2016). Os motivos para tal fato pode estar relacionados às falhas nas práticas de controle de infecção e uso indiscriminado de antimicrobianos (GALES et al., 2001; OMS, 2017; ZHANG et al., 2016).

A disseminação de metalo-beta-lactamases (MBL) na América Latina também tem sido amplamente relatada, sendo o Brasil o país que tem apresentado os maiores índices destas enzimas (GALES et al., 2001; ZHANG et al., 2016). Segundo dados de 2018 da Anvisa, 41,4% de *P. aeruginosa* isoladas de infecção primária de corrente sanguínea laboratorial provenientes de UTI adulto são resistentes aos carbapenêmicos (ANVISA, 2021). As principais MBL identificadas em *P. aeruginosa* são IMP (imipenemase), VIM (verona-imipenemase), GIM (Germany imipenemase), SIM (Seoul imipenemase) e SPM (São Paulo metalo-beta-lactamase). Na Europa e nos Estados Unidos, as enzimas VIM-2 e IMP-1 são as mais importantes e sua prevalência chega a 30% entre as amostras bacterianas resistentes aos carbapenêmicos (GALES et al., 2001; SADER et al., 2014; OMS, 2017).

No Brasil, a primeira descrição da enzima SPM-1 ocorreu em 2002 e é a mais importante, sendo que a prevalência chega a 80% entre as amostras produtoras de MBL. A SPM-1 tem capacidade de hidrolisar todos os β -lactâmicos, exceto o aztreonam. A enzima é considerada restrita e endêmica em vários estados do Brasil (LABARCA et al., 2016).

1.3 Tratamento

O tratamento de infecção por *P. aeruginosa* se tornou extremamente complicado em razão da resistência antimicrobiana de algumas cepas bacterianas. As polimixinas são uma das opções terapêuticas disponíveis preferencialmente no tratamento de infecções do trato urinário, infecções de outros sítios e administração inalatória associada à terapia intravenosa para PAV. É recomendado o uso de terapia combinada com mais um ou dois agentes de outras classes aos quais a bactéria apresenta uma concentração inibitória mínima (CIM) suscetível (NAESENS et al., 2011).

Os β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos) são antimicrobianos bacteriostáticos, tempo-dependentes, caracterizados pela presença do anel β -lactâmico. Eles interagem com proteínas denominadas PBPs (do inglês, *Penicillin Binding Protein*), inibindo a enzima envolvida na transpeptidação, e conseqüentemente, impedindo a formação das ligações entre os tetrapeptídeos de cadeias adjacentes de peptideoglicano, ocasionando uma perda da integridade da parede celular (LIMA et al., 2013). As cefalosporinas são a classe de antimicrobianos mais prescrita no mundo e são conhecidas por seu amplo espectro de ação, eficácia e perfil de segurança favorável (DAZA-PEREZ, 1998; BASSETTI et al., 2013). Todavia, estudos indicam que o uso de carbapenêmicos deveria ser aprimorado em casos de infecções por *P. aeruginosa* MDR/XDR. Vale ressaltar também que existem poucos dados sobre tratamento de infecções por cepas MDR/XDR com β -lactâmicos de ação antipseudomonas (HORCAJADA et al., 2019).

Já os aminoglicosídeos são antimicrobianos bactericidas, concentração-dependentes, que se ligam à parede celular bacteriana e são transportados para o citoplasma, onde promovem uma leitura errada do RNAm. Esse evento produz uma sequência modificada de proteínas codificadas, que por sua vez, interferem na permeabilidade da membrana, causando desequilíbrio eletrolítico e lise bacteriana (KOTRA et al., 2000). Os antimicrobianos mais utilizados dessa classe são a amicacina, estreptomicina, gentamicina, neomicina e tobramicina (KOTRA et al., 2000). Eles podem ser administrados de forma parenteral ou inalatória para tratamento de pneumonia por *P. aeruginosa* MDR/XDR. Nos casos em que o foco de infecção é o trato urinário, a classe pode ser usada como monoterapia. Em infecções de caráter mais invasivo, pode ser usada como parte de terapia combinada (HORCAJADA et al., 2019).

As quinolonas agem inibindo a topoisomerase IV e a DNA-girase, enzimas essenciais à replicação e transcrição do DNA bacteriano, o que impede o superenrolamento do DNA. Sabe-se que sem o superenrolamento não há separação das cadeias do DNA, o que inibe a transcrição e a síntese proteica. A ciprofloxacina é o principal representante dessa classe, e na clínica, é utilizado por via oral no tratamento de úlceras de córnea e infecções do trato urinário causadas por *P. aeruginosa* (ALEKSHUN e LEVY, 2007).

Ceftolozano-tazobactam é um agente antimicrobiano composto por uma cefalosporina antipseudomonas combinada com um inibidor de β -lactamase. Enquanto o ceftolozano permanece estável contra as enzimas AmpC produzidas por *P. aeruginosa*, e não é afetado pelo efluxo ativo, o tazobactam é capaz de proteger ceftolozano da destruição pela maioria das β -lactamases de espectro estendido (ZHANEL et al., 2014; TOUSSAINT e GALLAGHER, 2015). Essa combinação é indicada para o tratamento de infecções do trato urinário e infecções intra-abdominais complexas causadas por *P. aeruginosa* MDR (GALLAGHER et al., 2018).

A ceftazidima-avibactam é uma nova opção terapêutica contra a ação de algumas β -lactamases encontradas em cepas MDR/XDR. Entretanto, a experiência clínica com esse antibiótico ainda é limitada (HORCAJADA et al., 2019).

Por fim, a fosfomicina possui uma boa ação antipseudomonas *in vivo*. Existem estudos avaliando a combinação desse fármaco com aminoglicosídeos, colistina e β -lactâmicos, com alguns resultados favoráveis, porém, as melhores combinações e condições terapêuticas ainda não foram estabelecidas (HORCAJADA et al., 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o perfil de sensibilidade antimicrobiana de amostras de *P. aeruginosa*, obtidas a partir de pacientes atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), em Niterói, Rio de Janeiro, no ano de 2019, período pré-pandemia da COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

- a. Coletar os resultados dos laudos do sistema operacional do Laboratório de Microbiologia Clínica;
- b. Quantificar a frequência de amostras de *P. aeruginosa* de acordo com os setores e tipo de material biológico;
- c. Analisar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados para cada uma das amostras.

3 METODOLOGIA

3.1 Caracterização do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, no qual foi feita a análise de dados microbiológicos provenientes de culturas do Laboratório de Microbiologia Clínica do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP). Foram analisados somente os resultados do período de janeiro a dezembro do ano de 2019.

3.2 Local de estudo

O Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) foi inaugurado no dia 15 de janeiro de 1951, e, atualmente, é considerado na hierarquia do SUS como hospital de nível terciário e quaternário. É uma unidade de saúde de alta complexidade de atendimento, que atende as cidades de: Niterói, Maricá, Itaboraí, Rio Bonito, São Gonçalo, Silva Jardim e Tanguá. Estima-se que a sua área de alcance atenda uma população de 2 milhões de habitantes, inclusive parte da população da cidade do Rio de Janeiro (EBSERH, 2020).

3.3 Descrição das análises bacteriológicas do estudo

As amostras coletadas, provenientes dos pacientes atendidos, foram processadas pelo Laboratório de Microbiologia. A identificação bacteriana foi realizada pelo sistema BD Phoenix™. Os testes de sensibilidade a antimicrobianos foram realizados pelo método de difusão em disco por se tratar de BGNNFs. Com isso, foram analisadas as suscetibilidades das amostras bacterianas para 12 agentes antimicrobianos, amicacina (AMI), cefepima (CPM), ceftazidima (CAZ), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GEN), imipenem (IPM), colistina (COL), meropenem (MPM), piperacilina/tazobactam (PIT), polimixina B (Microdiluição), ticarcilina/ácido clavulânico (TIC/AC) e tobramicina (TOB). Em razão da má difusibilidade da polimixina B em ágar, foi realizado o método da microdiluição em caldo para este antimicrobiano. Enquanto os resultados dos seis primeiros antimicrobianos foram liberados em todas as amostras do estudo, os seis últimos foram liberados em uma quantidade variável de amostras, considerando o material biológico.

3.4 Análise de dados

O levantamento de dados foi realizado através do software de gestão de dados hospitalares, MV. Somente os resultados liberados entre janeiro e dezembro

de 2019 pelo Laboratório de Microbiologia, associado ao Serviço de Patologia Clínica, foram planilhados, organizados e analisados no programa Microsoft® Excel® 2019.

4 RESULTADOS

Entre janeiro e dezembro de 2019 foram identificadas 140 amostras positivas para *P. aeruginosa* no laboratório de Microbiologia Clínica do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP). Essas amostras foram provenientes de 84 pacientes atendidos em diversos setores do HUAP.

Foi possível notar que *P. aeruginosa* esteve bem distribuída em quase todos os setores do HUAP. De acordo com o setor de cada paciente, 29 (20,7%) amostras foram do Centro de Tratamento Intensivo, 24 (17,1%) do Serviço de Emergência e 15 (10,7%) da Unidade Coronariana (Tabela 1). Das amostras do CTI, 14 (48,3%) foram de sangue e 13 (44,8%) foram do trato respiratório.

Tabela 1 - Número de amostras de *P. aeruginosa*, por setor do HUAP, de janeiro a dezembro de 2019.

Setor	n	%
Centro de Tratamento Intensivo (CTI)	29	20,7
Serviço de Emergência (SEM)	24	17,1
Unidade Coronariana (UCO)	15	10,7
Clínica Pediátrica (PED)	12	8,6
Serviço de Ambulatório (SAM)	12	8,6
Clínica Cirúrgica Masculina (CCMA)	11	7,9
Clínica Médica Feminina (CMF)	6	4,3
Serviço de Otorrinolaringologista (SOTOR)	6	4,3
Centro de Diálise (CD)	5	3,6

Clínica Cirúrgica Especial Mista (CCEMI)	4	2,9
Clínica Cirúrgica Feminina (CCF)	4	2,9
Clínica Médica Masculina (CMM)	2	1,4
Clínica Hematológica (HEMAT)	2	1,4
Doenças Infecto-parasitárias (DIP)	2	1,4
Serviço de Nefrologia (SNEFRO)	2	1,4
Centro Cirúrgico Geral (CCG)	1	0,7
Quimioterapia (QUIMIO)	1	0,7
Serviço de Ambulatório Médico Especial (SAMÉS)	1	0,7
Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTINEO)	1	0,7
Total	140	100

n - número de amostras

No geral, *P. aeruginosa* foi encontrada em diversas amostras biológicas. Os principais sítios de origem das amostras bacterianas foram sangue (39,3%), incluindo sangue de cateter, trato respiratório (27,2%) e urina (18,6%), incluindo urina de cateter vesical, como descrito na Tabela 2.

Tabela 2 - Sítio biológico das amostras de *P. aeruginosa*, provenientes de pacientes atendidos no HUAP, de janeiro a dezembro de 2019.

Amostra Biológica	n (%)
Sangue e Sangue de Cateter	55 (39,3)
Sangue	51 (36,4)

Sangue de Cateter	4 (2,9)
Trato Respiratório	38 (27,2)
Aspirado Traqueal	24 (17,2)
Lavado Brônquico	8 (5,7)
Escarro	4 (2,9)
Lavado Broncoalveolar	2 (1,4)
Urina e Urina de Cateter	26 (18,6)
Urina	24 (17,2)
Urina de Cateter Vesical	2 (1,4)
Secreção de Ferida	7 (5,0)
Secreção de Ouvido	3 (2,2)
Biópsia	2 (1,4)
Secreção de Dreno	2 (1,4)
Secreção de Abscesso	1 (0,7)
Secreção em Geral	1 (0,7)
Secreção de Orofaringe	1 (0,7)
Swab Orifício Saída	1 (0,7)
Líquido Peritoneal	1 (0,7)
Raspado de Córnea	1 (0,7)
Diversos	1 (0,7)
Total	140 (100)

n - número de amostras

Na Tabela 3 constam os resultados dos antibiogramas das amostras. Os perfis de sensibilidade das amostras se diferenciam em sensível e resistente de acordo com os antimicrobianos utilizados no antibiograma. Os perfis intermediários foram avaliados como resistentes para fins da análise. Todas as amostras testadas com colistina e polimixina B se mostraram sensíveis. Os antimicrobianos de maior taxa de sensibilidade foram amicacina (95%), tobramicina (93,5%) e gentamicina (92,9%). Já os de maior taxa de resistência foram imipenem (24,3%) e meropenem (23,7%).

Tabela 3 – Perfil de sensibilidade antimicrobiana de *P. aeruginosa*, em pacientes atendidos no HUAP, de janeiro a dezembro de 2019.

Antimicrobiano	Sensível (%)	Resistente (%)	n
Amicacina	133 (95)	7 (5,0)	140
Gentamicina	130 (92,9)	10 (7,1)	140
Tobramicina	129 (93,5)	9 (6,5)	138
Cefepima	113 (80,7)	27 (19,3)	140
Ceftazidima	113 (80,7)	27 (19,3)	140
Ciprofloxacina	122 (87,1)	18 (12,9)	140
Colistina	55 (100)	-	55
Polimixina B	30 (100)	-	30
Imipenem	106 (75,7)	34 (24,3)	140
Meropenem	106 (76,3)	33 (23,7)	139
Piperacilina /Tazobactam	118 (84,9)	21 (15,1)	139
Ticarcilina/ Ácido Clavulânico	73 (83,9)	14 (16,1)	87

n - número de amostras

Dentre os sítios de infecção, o sangue foi o que mais apresentou índices de resistência aos antimicrobianos de escolha no hospital de estudo, enquanto que o trato urinário foi o que mais apresentou sensibilidade. Nenhuma amostra foi resistente à colistina e polimixina B em qualquer um dos sítios de infecção (Tabela 4).

As amostras de sangue/sangue de cateter e do trato respiratório não exibiram resistência à amicacina. Além disso, nas amostras do trato respiratório também não

houve resistência à gentamicina. Nas amostras de urina/urina de cateter vesical, não houve resistência à imipenem, meropenem e tobramicina.

Além dos antimicrobianos mencionados anteriormente, no sangue/sangue de cateter, os antimicrobianos de maior taxa de sensibilidade foram tobramicina (96,2%) e gentamicina (92,7%). Já as maiores taxas de resistência foram para imipenem e meropenem, ambos com 21,8%.

No trato respiratório, os antimicrobianos de maior taxa de sensibilidade foram tobramicina (94,7%) e piperacilina/tazobactam (91,9%). Em contrapartida, imipenem e meropenem exibiram os mais altos percentuais de taxa de resistência, 34,2% e 31,6%, respectivamente.

Na urina/cateter de urina, 96,2% das amostras testadas com amicacina, gentamicina, piperacilina/tazobactam se mostraram sensíveis. Por outro lado, as maiores taxas de resistência foram para cefepima, ceftazidima e ciprofloxacina, todos com 11,5%.

Vale ressaltar que a quinolona, ciprofloxacina, e a carboxipenicilina, ticarcilina/ácido clavulânico, apresentaram um percentual de sensibilidade relativamente constante durante todo o estudo.

Tabela 4 – Perfil de sensibilidade antimicrobiana de *P. aeruginosa*, por sítio de infecção em pacientes atendidos no HUAP, de janeiro a dezembro de 2019.

Antimicrobiano	Sangue		Respiratório		Urina	
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)
Amicacina	55 (100)	-	38 (100)	-	25 (96,2)	1 (3,8)
Gentamicina	51 (92,7)	4 (7,3)	38 (100)	-	25 (96,2)	1 (3,8)
Tobramicina	51 (96,2)	2 (3,8)	36 (94,7)	2 (5,3)	26 (100)	-
Cefepima	45 (81,8)	10 (18,2)	31 (81,6)	7 (18,4)	23 (88,5)	3 (11,5)
Ceftazidima	45 (81,8)	10 (18,2)	31 (81,6)	7 (18,4)	23 (88,5)	3 (11,5)

Ciprofloxacina	50 (90,9)	5 (9,1)	34 (89,5)	4 (10,5)	23 (88,5)	3 (11,5)
Colistina	26 (100)	-	12 (100)	-	7 (100)	-
Polimixina B	18 (100)	-	7 (100)	-	2 (100)	-
Imipenem	43 (78,2)	12 (21,8)	25 (65,8)	13 (34,2)	26 (100)	-
Meropenem	43 (78,2)	12 (21,8)	26 (68,4)	12 (31,6)	25 (100)	-
Piperacilina /Tazobactam	45 (81,8)	10 (18,2)	34 (91,9)	3 (8,1)	25 (96,2)	1 (3,8)
Ticarcilina /Ácido Clavulânico	24 (85,7)	4 (14,3)	24 (88,9)	3 (11,1)	16 (94,1)	1 (5,9)

S - Sensível; R - Resistente

5 DISCUSSÃO

No presente estudo retrospectivo, foram analisadas amostras de *P. aeruginosa* identificadas em um Hospital Universitário em Niterói (RJ), entre janeiro e dezembro de 2019. Os laudos do sistema de dados hospitalares foram coletados no intuito de analisar informações sobre o setor, material biológico e perfil de sensibilidade das amostras bacterianas. Ainda que onipresente no ambiente, a *P. aeruginosa* também é considerada um patógeno oportunista muito associado à IRAS. Estudos apontam para a *P. aeruginosa* como um patógeno comum entre pacientes críticos e que cepas multirresistentes estão sendo cada vez mais isoladas nas unidades de terapia intensiva (ORTEGA et al., 2004; AKINCI et al., 2005). Esses dados corroboram com o presente estudo, no qual pacientes situados no Centro de Tratamento Intensivo foram os mais afetados por infecções causadas por *P. aeruginosa*. Ferrareze et al. (2007) salientam que pacientes internados em unidades de tratamentos intensivos estão mais suscetíveis a infecções hospitalares graves do que pacientes de outras unidades. Isso provavelmente deve-se ao fato de a prática intensiva utilizar medicamentos e instrumentos invasivos que favorecem a colonização por infecções bacterianas oportunistas (BLOT et al., 2003; FERRAREZE et al., 2007).

Em um estudo realizado na Itália, Nicoletti et al. (2006) relataram que as amostras de *P. aeruginosa* exibiram uma sensibilidade de 97,5% para amicacina. Em relação às taxas de resistência, os autores encontraram valores de 24,5% para imipenem e 11,1% para cefepima (NICOLETTI et al., 2006). No Hospital das Clínicas de Pernambuco, as amostras de *P. aeruginosa* apresentaram um percentual de resistência de 18,2% para imipenem, 20,7% para meropenem e 45% para cefepima (PIRES et al., 2009). Não houve teste de sensibilidade para polimixinas nesses trabalhos. No presente estudo, analisando esses mesmos antimicrobianos, obtivemos 95% de taxa de sensibilidade para amicacina, e das taxas de resistência, 24,3% para imipenem, 23,7% para meropenem e 19,3% para cefepima. Em relação ao estudo na Itália, nota-se percentuais bem próximos entre si no que diz respeito à amicacina e ao imipenem, enquanto que Pires et al. (2009) apresentaram maior divergência sobre esses antimicrobianos. Adicionalmente, a taxa de resistência de cefepima no estudo de Pernambuco apresentou uma diferença considerável do valor encontrado no HUAP. Embora ainda exista uma sensibilidade à aminoglicosídeos, a *P. aeruginosa* apresenta uma tendência de resistência a carbapenêmicos e a cefalosporinas, representando uma preocupação devido ao isolamento dessas cepas

multirresistentes adquiridas tanto na comunidade quanto em ambiente nosocomial (NICOLETTI et al., 2006; PIRES et al., 2009).

O programa de vigilância antimicrobiana SENTRY de 2000, apresentou dados do perfil de sensibilidade de *P. aeruginosa* em pacientes de 30 hospitais na América do Norte (HOBAN et al., 2003). As taxas de sensibilidade foram 93,7% para amicacina e 90,2% para tobramicina. Esses dados corroboram com o presente estudo, no qual, para os mesmos antimicrobianos as taxas de sensibilidade foram de 95% e 93,5%, respectivamente. Foi possível observar também uma proximidade no que diz respeito às taxas de resistência das cefalosporinas. Hoban et al. (2003) revelaram valores de 21,7% para ceftazidima e 19,5% para cefepima, enquanto no HUAP, ambas cefalosporinas, apresentaram uma taxa de resistência ligeiramente mais baixa de 19,3%. Sobre a resistência à carbapenêmicos, Hoban et al. (2003) encontraram os valores de 14,4% para imipenem e 10,9% para meropenem. Já no presente estudo, os percentuais foram mais altos, de 24,3% para imipenem e 23,7% para meropenem. Apesar de haver proximidade no que diz respeito aos dados de aminoglicosídeos e cefalosporinas, observa-se uma divergência considerável nos valores de resistência à carbapenêmicos.

Dados do programa *Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection* (MYSTIC) 2003, revelaram o perfil de sensibilidade de *P. aeruginosa* em pacientes de 20 hospitais brasileiros (KIFFER et al., 2005). As taxas de sensibilidade foram 63,4% para amicacina, 54% para tobramicina e 53,2% para gentamicina. Para os mesmos antimicrobianos, encontramos no HUAP os valores de 95%, 93,5% e 92,9%, respectivamente. No trabalho de Kiffer et al. (2005), 33,9% das amostras apresentaram resistência a meropenem e 30% a cefepima. No presente estudo, esses valores foram relativamente menores, de 23,7% para meropenem e 19,3% para cefepima. No geral, a *P. aeruginosa* apresentou altas taxas de resistência na pesquisa de Kiffer et al. (2005) em comparação com os nossos dados. É possível notar uma grande divergência acerca da sensibilidade à aminoglicosídeos, além de uma diferença considerável acerca da resistência à carbapenêmicos e cefalosporinas.

Vale ressaltar que, por razões desconhecidas, não houve teste de sensibilidade para colistina e polimixina B nesses trabalhos. É possível que seja pelo fato de o perfil de resistência de *P. aeruginosa* à polimixinas ainda ser mínimo, ainda mais nos períodos analisados nestes estudos. Todavia, no HUAP essa classe de

antimicrobianos apresentou taxa de 100% de sensibilidade entre as amostras de *P. aeruginosa*.

De acordo com o presente estudo, os sítios de infecção com maior quantidade de amostras positivas para *P. aeruginosa* foram sangue/sangue de cateter (39,3%), trato respiratório (27,2%) e trato urinário/urina de cateter (18,6%). Tal achado vai de encontro com um estudo realizado por Mendes et al. (2005), que também evidenciou sangue (39,2%), trato respiratório (25,7%) e trato urinário (16,7%) como principais sítios de infecções dentre os 7 centros hospitalares que participaram do programa MYSTIC Brasil 2002. Todavia, um estudo feito em um Hospital Público de Fortaleza (CE) apresentou o trato respiratório (65,3%) como principal sítio de infecção, seguido por sangue (17,8%) e trato urinário (16,9%) (BARROS et al., 2012). Outra pesquisa, realizada no Hospital Público de Ensino de Montes Claros (MG), mostrou que foram infecções do trato urinário (33,3%), trato respiratório (30,8%) e da corrente sanguínea (9,4%) as mais habituais (COSTA et al., 2014). Apesar das divergências quantitativas, é perceptível que esses três sítios topográficos se sobressaem na maioria dos estudos sobre infecções causadas por *P. aeruginosa*. É possível que as bacteremias, infecções respiratórias e as infecções urinárias sejam as infecções hospitalares mais recorrentes e graves devido ao uso de dispositivos invasivos nas unidades de internação (DIENER et al., 1996).

Em um estudo realizado no Hospital Geral de Fortaleza (CE), Menezes et al. (2007) revelaram que 100% das amostras de sangue se mostraram sensíveis à amicacina, piperacilina/tazobactam e imipenem, enquanto 40% foram resistentes à gentamicina. Esses dados corroboram em parte com os achados do presente estudo, no qual houve uma taxa de sensibilidade de 100% para amicacina e de 81,8% para piperacilina/tazobactam. Além disso, no HUAP a taxa de resistência para imipenem foi de 21,8% e para gentamicina de 7,3%. No geral os índices de sensibilidade descritos por Menezes et al. (2007) foram mais altos. Foi possível notar uma diferença em relação ao aminoglicosídeo, gentamicina, e o carbapenêmico, imipenem, no perfil de resistência de *P. aeruginosa*.

Um trabalho feito em um Hospital Universitário de Vitória (ES), apresentou que 100% das amostras de sangue foram sensíveis à polimixina, 65% à amicacina e 38,8% à piperacilina/tazobactam (SIQUEIRA et al., 2018). Para os mesmos antimicrobianos, no presente estudo obtivemos taxas de sensibilidade de 100% para polimixinas e amicacina, e de 81,8% para piperacilina/tazobactam. Além disso, no

HUAP obtivemos um percentual de resistência de 21,8% para imipenem, enquanto que no estudo de Siqueira et al. (2018) esse valor subiu para 70%. Embora haja concordância sobre a sensibilidade de polimixinas, os percentuais de sensibilidade para amicacina, piperacilina/tazobactam e imipenem apresentaram uma diferença notável.

No trato respiratório, obtivemos taxas de sensibilidade de 91,9% para piperacilina/tazobactam, 88,9% para ticarcilina/ácido clavulânico e 65,8% para imipenem. Esses valores foram um pouco maiores em comparação com o trabalho de Menezes et al. (2007), no qual 80% das amostras do trato respiratório se mostraram sensíveis para piperacilina/tazobactam e ticarcilina/ácido clavulânico, e 60% se mostraram sensíveis para imipenem. Em contrapartida, os nossos achados demonstraram que 100% das amostras de *P. aeruginosa* se mostraram sensíveis à amicacina e gentamicina, enquanto que o estudo em Fortaleza apresentou apenas 40% (MENEZES et al., 2007). Apesar de haver uma certa correlação na atividade antimicrobiana das penicilinas e do carbapenêmico, os aminoglicosídeos apresentaram uma discordância considerável.

No presente estudo, as amostras de urina/urina de cateter vesical, não exibiram resistência às polimixinas, tobramicina, imipenem e meropenem. Além disso, 96,2% das amostras testadas para amicacina, gentamicina e piperacilina/tazobactam se mostraram sensíveis. As maiores taxas de resistência foram para cefepima, ceftazidima e ciprofloxacina, 11,5%. Para os mesmos antimicrobianos, Siqueira et al. (2018) apresentaram concordância apenas em relação à sensibilidade para polimixina. As taxas de resistência dos carbapenêmicos, imipenem (68%) e meropenem (80%), das cefalosporinas, cefepima (70,9%) e ceftazidima (75%), e da quinolona, ciprofloxacina (66,7%), se mostraram extremamente altas em comparação com o nosso estudo.

Vale destacar que, os maiores percentuais de resistência aos antimicrobianos foram das amostras de *P. aeruginosa* provenientes do trato respiratório e do sangue. É provável que tal cenário se deva ao fato de os pacientes com infecções respiratórias ou sanguíneas normalmente se encontrarem em situações mais graves ou hospitalizados por mais tempo que aqueles com infecção urinária (JONES et al., 2000; GALES et al., 2001). Foi possível perceber que alguns relatos na literatura corroboram com o nosso estudo, porém com valores bastante diversificados dependendo dos fatores envolvidos. Tal acontecimento provavelmente deve-se a política de vigilância

à resistência antimicrobiana e a conduta médica dos profissionais do HUAP. Dito isso, fica evidente que o número de amostras e o perfil de sensibilidade de *P. aeruginosa* aos antimicrobianos pode variar de acordo com a região geográfica, o tipo de hospital, e dentro do próprio hospital, por setor e sítio de infecção.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo retrospectivo permitem constatar que *P. aeruginosa* foi um patógeno encontrado, principalmente, em amostras de corrente sanguínea, vias aéreas e urina de pacientes do HUAP.

Os perfis de sensibilidade aos antimicrobianos variam de acordo com o sítio de isolamento da infecção. Dentro do contexto do presente estudo, não existem cepas resistentes às polimixinas no hospital. Os aminoglicosídeos possuem uma alta atividade contra essas bactérias. Além disso, verificou-se que os maiores índices de resistência foram aos antimicrobianos carbapenêmicos e às cefalosporinas.

Vale ressaltar que, ao considerar que essa bactéria tem importante papel na colonização e na infecção de pacientes nas diferentes unidades e estabelecimentos de saúde, os dados gerados poderão contribuir para as estratégias de prevenção, controle e monitoramento de bactérias Gram-negativas multirresistentes como *P. aeruginosa* associadas às infecções de assistência à saúde, principalmente no HUAP.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKINCI, E. et al. Risk factors for ICU-acquired imipenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *J Hosp Infect*, Ankara, v. 59, n. 4, p. 317-323, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15749320/>>. Acesso em: Jun 2023.

ALATRAKTCHI, F. A. et al. Electrochemical detection of pyocyanin as a biomarker for *Pseudomonas aeruginosa*: a focused review. *Sensors (Basel)*, Roskilde, v. 20, n. 181, p. 5218, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32933125/>>. Acesso em: Jun 2023.

ALEKSHUN M. N.; LEVY S. B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, Kenilworth, v. 128, n. 6, p. 1037-1050, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382878/>>. Acesso em: Jun 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 20: Avaliação dos indicadores nacionais das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2018*. Brasília: Anvisa, 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletim-seguranca-do-paciente/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-20-incidentes-relacionados-a-assistencia-a-saude-2018.pdf/view>>. Acesso em: Jun 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica. Brasília: Anvisa, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-10_manual-de-microbiologia.pdf>. Acesso em: Mai 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde*. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília: Anvisa, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>>. Acesso em: Mai 2023.

AUER, G. K.; WEIBEL, D. B. (2017). Bacterial Cell Mechanics. *Biochemistry*, Madison, v. 56, n. 29, p. 3710-3724, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666084/>> Acesso em: Mai 2023.

BARROS, L. M. et al. Prevalência de microrganismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. *Revista Ciência Farm. Básica Apl*, Fortaleza, v. 33, n. 3, p. 429-435, 2012. Disponível em: <<https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/281/279>> Acesso em: Jun 2023.

BASSETTI, M. et al. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrobials*, Udine, v. 12, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984642/>> Acesso em: Jun 2023.

BASSO, P. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Pore-Forming Exolysin and Type IV Pili Cooperate To Induce Host Cell Lysis. *mBio*, Grenoble, v. 8, n. 1, p. 2250-16, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28119472/>>. Acesso em: Jun 2023

BLOT, S. et al. Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect*, Ghent, v. 53, n. 1, p. 18-24, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495681/>> Acesso em: Jun 2023.

BOTELHO, J. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, Kiel, v. 44, n. 100640, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492517/>>. Acesso em: Jun 2023.

BOUILLOT S. et al. Inflammasome activation by *Pseudomonas aeruginosa*'s ExlA pore-forming toxin is detrimental for the host. *Cell Microbiol.*, Grenoble, v. 22, n. 11, p. 13251, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32779854/>>. Acesso em: Jun 2023.

BRADSHAW, J. L. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Protease IV Exacerbates Pneumococcal Pneumonia and Systemic Disease. *mSphere*. Jackson, v. 3, n. 3, p. 212-18, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720526/>> Acesso em: Jun 2023.

BURROWS, L. L. *Pseudomonas aeruginosa* twitching motility: type IV pili in action. *Annu. Rev. Microbiol.*, Hamilton, v. 66, n. 9, p. 493–520, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22746331/>> Acesso em: Jun 2023.

COGEN, A. L. et al. Skin microbiota: A source of disease or defence? *Br. J. Dermatol.*, San Diego, v. 158, p. 442–455, 2008. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x>> Acesso em: Jun 2023.

COLVIN, K. M. et al. The Pel and Psl polysaccharides provide *Pseudomonas aeruginosa* structural redundancy within the biofilm matrix. *Environ Microbiol.*, Seattle, v. 14, n. 8, p. 1913-1928, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22176658/>>. Acesso em: Jun 2023.

COSTA F. M. et al. Hospital Infection: topographic and microbiological distribution in a public teaching hospital. *J Health Sci Inst*, Montes Claros, v. 32, n. 3, p. 265-270, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.unip.br/journal-of-the-health-sciences-institute-revista-do-instituto-de-ciencias-da-saude/infeccao-hospitalar->

distribuicao-topografica-e-microbiologica-em-um-hospital-publico-de-ensino/>
Acesso em: Jun 2023.

DAZA-PEREZ, R. M. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inform Terap Sis Nac Salud*, Madrid, v. 22, n. 3, p. 57-67, 1998. Disponível em: <<https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>>. Acesso em: Jun 2023.

DELIBERALI, B. et al. Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre-RS. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Porto Alegre, v. 47, n. 5, p. 529–534, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpm/la/NQr4HCng3WwYPM9qBqH6zTb/abstract/?lang=pt>> Acesso em: Jun 2023.

DIENER, J. R. C. et al. Infecções relacionadas ao cateter venoso central em terapia intensiva. *Rev Ass 6 Med Brasil*, Florianópolis, v. 42, n. 4, p. 205-214, 1996. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-186406>> Acesso em: Jun 2023.

DUSZYNSKA, W. et al. Frequency, Etiology, Mortality, Cost, and Prevention of Respiratory Tract Infections—Prospective, One Center Study. *J. Clin. Med.*, Wroclaw, v. 11, p. 3764. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35807049/>> Acesso em: Jun 2023.

EBSERH. Huap realizou 142 mil consultas ambulatoriais em 2019. Ministério da Educação, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/huap-uff/comunicacao/noticias/huap-realizou-142-mil-consultas-ambulatoriais-em-2019>>. Acesso em: Mai 2023.

FERRAREZE, M. V. G. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente em unidade de cuidados intensivos: desafios que procedem?. *Acta Paulista De Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 20, n. 1, p. 7–11, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ape/a/Cs4JDSn5vjrLR8Sj79mngmf/#>> Acesso em: Jun 2023.

FRANCISCO, G. R. et al. Identification of Aminoglycoside-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing RmtG 16S rRNA Methyltransferase in a Cystic Fibrosis Patient. *Antimicrob Agents Chemother.*, São Paulo, v. 59, n. 5, p. 2967–8, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753627/>> Acesso em: Jun 2023.

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. *Clin Infect Dis.*, Iowa, v. 32, n. 2, p. 146 – 155, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11320454/>> Acesso em: Jun 2023.

GELLATLY, S. L.; HANCOCK, R. E. *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis.*, Vancouver, v. 67, p. 159–173,

2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23620179/>> Acesso em: Jun 2023.

GESSARD, C. Classics in infectious diseases. On the blue and green coloration that appears on bandages. By Carle Gessard (1850–1925). *Rev. Infect. Dis.*, França, v. 6, suppl. 3, p. S775–S776, 1984. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6443777/>> Acesso em: Jun 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. Geneva, 2017. Disponível em: <<http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>>. Acesso em: Jun 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva, 2017. ISBN 9789241550178. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259462>>. Acesso em: Mai 2023.

HOBAN, D. J. et al. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, Winnipeg, v. 45, n. 4, p. 279-285, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730000/>>. Acesso em: Jun 2023.

HORCAJADA, J. P. et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clinical microbiology reviews*, Barcelona, v. 32, n. 4, p. 31-19, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462403/>> Acesso em: Jun 2023.

JONES, R. N. et al. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Diagn Microbiol Infect Dis*. Iowa, v. 37, n. 2, p. 115-125, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863106/>>. Acesso em: Jun 2023.

JURADO-MARTÍN, I. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *International journal of molecular sciences*, Dublin, v. 22, n. 6, p. 3128, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803907/>> Acesso em: Jun 2023.

KING, J. D. et al. Review: Lipopolysaccharide biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Innate Immun.*, Ontario, v.15, p. 261–312, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19710102/>> Acesso em: Jun 2023.

KIFFER, C. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis*, São Paulo, v. 9, n.

3, p. 216-24, 2005. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16224628/>>. Acesso em: Jun 2023.

KOTRA L. P. et al. Aminoglycosides: Perspectives on Mechanisms of Action and Resistance and Strategies to Counter Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.*, Detroit, v. 44, n. 12, p. 3249-3256, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11083623/>> Acesso em: Jun 2023.

LABARCA, J. A. et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol.*, Santiago, v. 42, n. 2, p. 276 – 292, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25159043/>> Acesso em: Jun 2023.

LEE, J. Y. et al. Development of colistin resistance in pmrA-, phoP-, parR- and cprR-inactivated mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Suwon, v. 69, n. 11, p. 2966–2971, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24994873/>> Acesso em: Jun 2023.

LI, X. Z.; NIKAIDO, H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*, Berkeley, v. 64, n. 2, p. 159-204, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14717618/>> Acesso em: Jun 2023.

LI, W. R. et al. Diallyl disulfide from garlic oil inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by inactivating key quorum sensing genes. *Appl Microbiol Biotechnol*, Guangzhou, v. 102, n. 17, p. 7555-7564, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951860/>> Acesso em: Jun 2023.

LIAO, C. et al. Virulence Factors of *Pseudomonas Aeruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance. *Front Cell Infect Microbiol.*, Shanghai, v. 12, p. 926758, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35873152/>> Acesso em: Jun 2023.

LIMA, T. B. et al. Bacterial resistance mechanism: what proteomics can elucidate. *FASEB J.*, Brasília, v. 27, n. 4, p. 1291-1303, 2013. Disponível em: <<https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.12-221127>> Acesso em: Jun 2023.

MARIENCHECK W. I. et al. *Pseudomonas aeruginosa* elastase degrades surfactant proteins A and D. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, Durham, v. 28, n. 4, p. 528-537, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12654643/>> Acesso em: Jun 2023.

MARK, B. L. et al. Providing β -lactams a helping hand: targeting the AmpC β -lactamase induction pathway. *Future Microbiology*, Winnipeg, v. 6, n. 12, p. 1415–1427, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22122439/>> Acesso em: Jun 2023.

MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.; CALVO, J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, Santander, v. 28, p. 4-9, 2010. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X10700355>>
Acesso em: Jun 2023.

MENDES, C. et al. Antimicrobial Susceptibility in Intensive Care Units: Mystic Program Brazil 2002. *BJID*, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 44-51, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947846/>> Acesso em: Jun 2023.

MENEZES, E. A. et al. Frequência e percentual de suscetibilidade de bactérias isoladas em pacientes atendidos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Geral de Fortaleza. *J Bras Patol Med Lab.*, Fortaleza, v. 43, n. 3, p. 149-155, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/SdDpTDvxJlLQWBJfNLnkhYK/abstract/?lang=pt>> Acesso em: Jun 2023.

MICHALSKA, M.; WOLF, P. Pseudomonas Exotoxin A: optimized by evolution for effective killing. *Front Microbiol.*, Freiburg, v. 6, p. 963, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26441897/>> Acesso em: Jun 2023.

MLYNARCIK, P.; KOLAR, M. Molecular mechanisms of polymyxin resistance and detection of mcr genes. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, Olomouc, v. 163, n. 1, p. 28–38, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30439931/>> Acesso em: Jun 2023.

MOFFATT, J. H. et al. Mechanisms of Polymyxin Resistance. In: Li J, Nation RL, Kaye KS. Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside. *Springer International Publishing*, Clayton, v. 59, p. 55–71, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364071/>> Acesso em: Jun 2023.

MORELLO, E. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Lipoyxygenase LoxA Contributes to Lung Infection by Altering the Host Immune Lipid Signaling. *Front Microbiol.*, Tours, v. 10, p. 1826, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474948/>> Acesso em: Jun 2023.

NAESENS, R. et al. A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC infectious diseases*, Edegem, v. 11, p. 317, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085766/>> Acesso em: Jun 2023.

ORTEGA, B. et al. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* Amsterdam, v. 25, n. 10, p. 825-831, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15518023/>> Acesso em: Jun 2023.

OSMON, S. et al. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.*, St. Louis, v. 125, p. 607–616, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769745/>> Acesso em: Jun 2023.

OVERHAGE, J. et al. Swarming of *Pseudomonas aeruginosa* is a complex adaptation leading to increased production of virulence factors and antibiotic resistance. *J Bacteriol.*, Vancouver, v. 190, n. 8, p. 2671-2679, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18245294/>> Acesso em: Jun 2023.

OZER, E. et al. An inside look at a biofilm: *Pseudomonas aeruginosa* flagella biotracking. *Sci. Adv.*, Beer-Sheva, v. 7, p. 1–15, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117070/>> Acesso em: Jun 2023.

PANG, Z. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*, Halifax, v. 37, n. 1, p. 177–192, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500353/>> Acesso em: Jun 2023.

PARK, W. S. et al. Benzyl isothiocyanate attenuates inflammasome activation in *Pseudomonas aeruginosa* LPS-stimulated THP-1 cells and exerts regulation through the MAPKs/NF-kappaB pathway. *Int. J. Mol. Sci.*, Chuncheon, v. 23, p. 1–10, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163151/>> Acesso em: Jun 2023.

PERRAUD, Q. et al. Opportunistic use of catecholamine neurotransmitters as siderophores to access iron by *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ. Microbiol.*, Strasbourg, v. 24, p. 878–893, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33350053/>> Acesso em: Jun 2023.

PIER, G. B. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. *Int J Med Microbiol.*, Boston, v. 297, n. 7-8, p. 641, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994162/>> Acesso em: Jun 2023.

PIRES, E. J. V. C. et al. Análise epidemiológica de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de hospital universitário. *Revista Brasileira De Terapia Intensiva*, Recife, v. 21, n. 4, p. 384–390, 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbti/a/RP37fJSwn3S3Mmqdx4vQNrq/>> Acesso em: Jun 2023.

POLLACK, M. *Pseudomonas aeruginosa*. In *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, G.L., Dolin, R., Bennett, J.E., Eds.; Churchill Livingstone: New York, pp. 1820–2003, 1995. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/4453492>> Acesso em: Jun 2023.

QIN, S. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Sig Transduct Target Ther.*, Chengdu, v. 7, p. 199, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752612/>> Acesso em: Jun 2023.

ROSSEZ, Y. et al. Bacterial flagella: twist and stick, or dodge across the kingdoms. *PLoS Pathog.*, Dundee, v. 11, p. 4483, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590430/>> Acesso em: Jun 2023.

SADER, H. S. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents.*, North Liberty, v. 43, n. 4, p. 328–334, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630306/>> Acesso em: Jun 2023.

SASS, G. et al. The *Pseudomonas aeruginosa* product pyochelin interferes with *Trypanosoma cruzi* infection and multiplication in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, San Jose, v. 114, n. 7, p. 492-498, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334823/>> Acesso em: Jun 2023.

SATO, H. et al. The mechanism of action of the *Pseudomonas aeruginosa*-encoded type III cytotoxin, ExoU. *EMBO J.*, Milwaukee, v. 22, n. 12, p. 2959-2969, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12805211/>> Acesso em: Jun 2023.

SILVEIRA, G. P. et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Quím. Nova*, Florianópolis, v. 29, n. 4, p. 844, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/8357FZYbtRVJB3R5pKFGP6v/>> Acesso em: Jun 2023.

SIQUEIRA, C. C. M. et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of microorganisms in a university hospital from Vitória (ES), Brazil. *Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial*, Vitória, v. 54, n. 2, p. 76–82, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/gmtjMnxb36QDXx4kTqLzLjF/abstract/?lang=en>> Acesso em: Jun 2023.

TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*, Atlanta, v. 34, n. 5, suppl. 1, p. S3-10, discussion p. S64-73, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16735149/>> Acesso em: Jun 2023.

THI, M. T. T. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Int J Mol Sci.*, Nathan, v. 21, n. 22, p. 8671, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212950/>> Acesso em: Jun 2023.

TIELEN, P. et al. Regulatory and metabolic networks for the adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to urinary tract-like conditions. *PLoS One*, Braunschweig, v. 8, n. 8, p. 71845, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23967252/>> Acesso em: Jun 2023.

TODAR, K. The Mechanisms of Bacterial Pathogenicity. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. Disponível em: <<https://textbookofbacteriology.net/>> Acesso em: Jun 2023.

TOUSSAINT, K. A.; GALLAGHER, J. C. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: from then to now. *Ann Pharmacother.*, Philadelphia, v. 49, p. 86–98, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25361682/>> Acesso em: Jun 2023.

WOLTER, D. J.; LISTER, P. D. Mechanisms of β -lactam resistance among *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Pharm Des.*, Seattle, v. 19, n. 2, p. 209–222, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894618/>> Acesso em: Jun 2023.

WOOD, S. J. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Infections, Animal Modeling, and Therapeutics. *Cells*, Chicago, v. 12, n. 1, p. 199, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36611992/>> Acesso em: Jun 2023.

YANG, J. J. et al. The role of Type III secretion system in the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* microbial keratitis. *Tzu. Chi. Med. J.*, North Carolina, v. 34, p. 8–14, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35233350/>> Acesso em: Jun 2023.

YOON, S. S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* anaerobic respiration in biofilms: Relationships to cystic fibrosis pathogenesis. *Dev. Cell*, Cincinnati, v. 3, p. 593–603, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12408810/>> Acesso em: Jun 2023.

ZHANEL, G. G. et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*, Winnipeg, v. 74, p. 31–51, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352909/>> Acesso em: Jul 2023.

ZHANG, Y. et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect.*, Guangzhou, v. 5, n. 1, p. 1–6, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004762/>> Acesso em: Jun 2023.

ZHAO, F. et al. Anaerobic biosynthesis of rhamnolipids by *Pseudomonas aeruginosa*: performance, mechanism and its application potential for enhanced oil recovery. *Micro. Cell Fact.*, Qufu, v. 20, p. 103, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8139158/>> Acesso em: Jun 2023.