Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais de *Pseudomonas aeruginosa*: uma revisão de literatura

Epidemiological and clinical-laboratory aspects of Pseudomonas aeruginosa: a literature review

Flavio Teodoro

RESUMO

A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* é uma das representantes do grupo das "superbactérias" e está diretamente relacionada às infecções relacionadas à assistência à saúde, principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva. Tais infecções normalmente são controladas e combatidas com o uso de antimicrobianos de diversas classes, entretanto o uso desenfreado destes tem impulsionando o surgimento de cepas multirresistentes no mundo todo. No período pandêmico, causado pelo vírus SARS-CoV-2, observou-se que os internamentos estiveram relacionados também com infecções relacionadas à assistência à saúde, nas quais *Pseudomonas aeruginosa* foi identificada. Diante dessas constatações, fica evidente, então, a importância clínica e epidemiológica da bactéria. O presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão dos aspectos epidemiológicos e clínicos da *Pseudomonas aeruginosa*, detalhando as mais recentes pesquisas e trabalhos realizados, além de citar avanços no combate e tratamento das infecções causadas pelo microrganismo. Com a realização do trabalho, verificou-se que, apesar da preocupação que a bactéria proporciona na comunidade médica, seja pela sua grande resistência aos antimicrobianos ou pela sua diversidade no quesito de infecções por ela causadas, a comunidade científica tem avançado para driblar esse microrganismo.
Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*. Multirresistência. Antimicrobianos.

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is one of the representatives of the "superbacteria" group and is directly related to healthcare-related infections, especially in Intensive Care Units. Such infections are usually controlled and fought with the use of antimicrobials of various classes, however, the unrestrained use of these has driven the emergence of multidrug-resistant strains worldwide. In the pandemic period, caused by the SARS-CoV-2 virus, it was observed that hospitalizations were also related to healthcare-related infections, in which *Pseudomonas aeruginosa* was identified. In view of these findings, the clinical and epidemiological importance of this bacterium is evident. The objective of the present work was to carry out a review of the epidemiological and clinical aspects of *Pseudomonas aeruginosa*, detailing the most recent research and studies carried out, in addition to citing advances in the combat and treatment of infections caused by this microorganism. This study showed that despite the concern that the bacterium causes in the medical community, either by its great resistance to antimicrobials or by its diversity in terms of infections caused by it, the scientific community has made progress to avoid this microorganism.
Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*. Multiresistance. Antimicrobials.

1 INTRODUÇÃO

O ambiente hospitalar sempre representou uma preocupação para a comunidade médica devido à existência de microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos

frequentemente utilizados. Tal resistência impõe desafios aos profissionais da saúde devido à dificuldade de se encontrar terapias medicamentosas realmente efetivas contra esses microrganismos. Dentre as espécies de maior preocupação, destacam-se *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*.

Especificamente, as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) representam o principal local de microrganismos resistentes, por conta da maior utilização de antimicrobianos e antissépticos que causam a seleção desses agentes. Por conta da ocorrência de surtos por bactérias multirresistentes, é necessário que se realizem estudos de prevalência a fim de se conhecer os microrganismos associados às infecções, no intuito de sustentar o uso racional de antimicrobianos (OLIVEIRA *et al*., 2017). Nesse sentido, a análise do perfil de suscetibilidade / resistência dos patógenos nessas instalações é uma ferramenta extremamente importante e constitui uma sólida ação contra os surtos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) (BORDIGNON; LIMA, 2017).

Com relação à bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, tem-se documentado mundialmente a incidência de isolados clínicos multi droga resistentes associados a altos índices de morbidade e mortalidade. Essa multirresistência acaba limitando as opções terapêuticas viáveis, as quais muitas vezes se restringem a carbapenêmicos, a exemplo do imipenem. O problema dessa escolha, contudo, é que tal classe de antimicrobianos representa um último recurso para o tratamento de IRAS (NEVES *et al.*, 2017).

As IRAS, na maioria das vezes, tendem a aumentar a mortalidade dos pacientes e levam a um alto impacto socioeconômico. No atual cenário pandêmico em que vivemos, uma parte significativa dos leitos hospitalares são para pacientes com COVID-19, e consequentemente, esses mesmos pacientes se mostraram mais susceptíveis às IRAS (PEREIRA *et al.*, 2021). Segundo Fram *et al.* (2021), os agentes mais frequentemente isolados nas IRAS foram: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus aureus.* Desta maneira, observa-se uma concordância entre diversas publicações que afirmam a grande ocorrência desses agentes em infecções secundárias à COVID-19.

Pesquisas e análises mundo afora constatam a ampla colonização da *P. aeruginosa* em diversos ambientes: instalações sanitárias em hospitais, cateteres, pias, mãos de profissionais de saúde, UTIs de modo geral, água, ambientes úmidos e até mesmo no solo (SOARES *et al*., 2019; DANTAS *et al*., 2017; ARAOS e D'AGTA, 2019). Além de ser

encontrada em superfícies de um modo geral, *P. aeruginosa* é facilmente encontrada em isolados clínicos, tais como no sangue (hemoculturas), escarro, amostras de urina (urocultura), feridas de pacientes queimados e outras feridas crônicas. Outro fato relevante e condizente com o perfil de multirresistência da bactéria é a existência de diversos genes, a exemplo do bla_{TEM}, bla_{SHV}, bla_{SPM} e bla_{KPC} (SANTOS *et al*., 2019).

A preocupação com o perfil de disseminação da *P. aeruginosa* tem proporcionado pesquisas com o intuito de se encontrar terapias alternativas e aliadas aos antimicrobianos constantemente utilizados. São exemplos o uso de bacteriófagos (JENNES *et al*., 2017; JAULT *et al*., 2019), aplicação de óleo essencial de gengibre sobre feridas contaminadas pela bactéria (EL-SHOUNY *et al*., 2018) e ozonioterapia (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020). Os estudos citados têm ainda um caráter experimental e preliminar, porém já se constituem como aliados promissores no combate à disseminação pelo patógeno de grande preocupação local e mundialmente.

Com base no exposto acima, é perceptível a relevância clínica e epidemiológica da *Pseudomonas aeruginosa*. Ainda, levando-se em consideração a importância das IRAS e o crescente isolamento de MDR em amostras clínicas, inclusive nas infecções comunitárias, esse estudo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura sobre *P. aeruginosa* considerando o seu impacto no cenário atual das doenças infecciosas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma revisão de literatura sobre *P. aeruginosa* relacionando aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever aspectos gerais da bactéria (identificação e morfologia);
- Citar informações acerca do seu diagnóstico microbiológico;
- Realizar levantamento bibliográfico sobre os tipos de infecções, suas consequências e sobre o perfil de sensibilidade / resistência;
- Citar trabalhos experimentais que possam contribuir como alternativa para a erradicação do patógeno.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O GÊNERO *Pseudomonas*

O gênero *Pseudomonas* (do grego *pseudes*, falso e *monas*, unidade) foi descrito pela primeira vez em 1894 (MURRAY *et al*., 2016). Segundo o site *List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature* (https://lpsn.dsmz.de/), fundado por Jean P. Euzéby, em 1997 (PARTE *et al*., 2020), atualmente o gênero *Pseudomonas* possui 407 espécies, incluindo nomes corretos e sinônimos publicados. Segundo Palleroni (2010), o nome *Pseudomonas* foi utilizado pela primeira vez pelo professor Migula do Instituto Karlsruhe, na Alemanha, no final do século XIX e, além disso, o novo gênero foi descrito como "células com órgãos polares de mobilidade". Pouco depois, ele decidiu propor como nome da espécie a denominação *Pseudomonas pyocyanea* e mais tarde ela foi renomeada como *Pseudomonas aeruginosa*.

Com relação à morfologia, as espécies de *Pseudomonas* são bacilos Gram-negativos, móveis, retos ou ligeiramente curvados. Algumas cepas podem ter aspecto mucoide devido à presença de uma cápsula de polissacarídeo e essa característica está intimamente associada aos pacientes com fibrose cística (FC). Além disso, determinadas espécies produzem pigmentos, como piocianina e pioverdina, o que confere às colônias um aspecto que facilita a identificação preliminar (MURRAY *et al*., 2016).

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria ambiental onipresente que causa infecções oportunistas em humanos. Diversas vias metabólicas e genes reguladores tornam essa bactéria altamente adaptável a várias condições de crescimento. Sua versatilidade nutricional, a grande quantidade de fatores de virulência e a alta resistência aos antibióticos tornam essa bactéria extremamente difícil de erradicar em indivíduos infectados, principalmente nas infecções pulmonares, em pacientes com FC (WU *et al*., 2015).

3.2 *Pseudomonas aeruginosa*

A *Pseudomonas aeruginosa* é um bastonete Gram-negativo, medindo 0,5–1,0 μm de largura e 1,0–3,0 μm de comprimento, aeróbio obrigatório e dotado de mobilidade. Cresce isoladamente ou em pequenas cadeias e forma colônias arredondadas e lisas. Apresenta odor característico de uva ou "taco de milho". Sua coloração verde-azulada se deve à produção dos pigmentos piocianina e pioverdina, origem do epíteto latino aeruginosa. Algumas cepas produzem ainda outros pigmentos, como piorrubina

(vermelho-escuro), piomelanina (preto), fluoresceína (verde-amarelado fluorescente) e combinações de piocianina/piomelanina, resultando em coloração marrom-preta (ARAOS; D'AGTA, 2019; BEHZA DI *et al*., 2021).

A identificação de *P. aeruginosa* é baseada na morfologia da colônia, coloração, positividade para oxidase e crescimento a 42°C. Cepas de *P. aeruginosa* podem produzir um polissacarídeo extracelular referido como alginato. A superprodução desta substância leva à formação de um fenótipo de colônia mucoide (ARAOS; D'AGTA, 2019).

3.2.1 Epidemiologia

P. aeruginosa está associada a infecções adquiridas na comunidade e em IRAS, embora seja mais comum neste último. Nos Estados Unidos da América, *P. aeruginosa* é o sexto patógeno mais comum implicado nas IRAS. Esse microrganismo é o segundo patógeno mais comum associado à pneumonia associada a ventilação mecânica (*Acinetobacter* é o primeiro), a terceira entre as causas de infecções do trato urinário associadas ao cateter, o quinto patógeno mais comum causando infecções no sítio cirúrgico e o décimo patógeno mais comum relacionado ao cateter nas infecções da corrente sanguínea que podem desencadear bacteremias / septicemias (ARAOS; D'AGTA, 2019; SANTOS *et al*., 2019).

A relação entre pias contaminadas de hospitais e *P. aeruginosa* foi objetivo do trabalho de Aspelund *et al*. (2016). Constatou-se a presença de cepas de *P. aeruginosa* produtoras de metalo betalactamases (*Pae*-MβL) em ralos de pias e avaliou-se a eficácia de uma solução de ácido acético a 24%, um método até então nunca aplicado contra o patógeno em questão. O grupo estudado envolveu 14 pacientes com cultura positiva para *Pae*-MβL entre os anos de 2008 a 2014 e constatou-se a presença de *Pae*-MβL em 12 ralos de pias, localizados nas instalações sanitárias dos respectivos pacientes. A resposta do biofilme produzido frente ao ácido acético foi constatada pela aplicação semanal da solução e verificou-se que a concentração mínima de erradicação do biofilme foi de 0,75%. Os autores também concluíram que o tratamento semanal dos ralos contaminados resultou, no final do estudo, culturas negativas para *Pae*-MβL.

3.2.2 Resistência aos antimicrobianos

A *Pseudomonas aeruginosa* apresenta múltiplos mecanismos de resistência, o que explica suas altas taxas frente a antimicrobianos, superiores a outros patógenos humanos.

Isso torna o tratamento das infecções por bacilos Gram-negativos não fermentadores um desafio, tanto em ambientes comunitários quanto hospitalares. O aumento de isolados classificados como, por exemplo, “droga totalmente resistente” ou “pandroga” evidencia a gravidade do problema. Recentemente, surgiu ainda a categoria de “resistência de difícil tratamento”, que considera aspectos clínicos e risco/benefício no uso de antimicrobianos (BEHZADI *et al*., 2021).

A resistência aos antimicrobianos em *P. aeruginosa* pode ser classificada em três categorias, podendo ocorrer sobreposição: i) adaptativa (ou seja, formação de biofilme e formas dormentes), ii) intrínseca e iii) mecanismos de resistência adquirida (mutação ou aquisição de genes de resistência, integrons, plasmídeos, profagos. transposons). Os numerosos mecanismos de resistência na *P. aeruginosa* podem i) diminuir a permeabilidade da membrana externa dificultando a penetração no local de destino ou alterando-o, ii) excretar o antimicrobiano para fora da célula através de bombas de efluxo, e iii) inativar o agente antimicrobiano usando enzimas bacterianas (ARAOS; D’AGTA, 2019; BEHZADI *et al*., 2021).

3.2.3 Relevância clínica das infecções por *P. aeruginosa*

A relevância clínica das infecções por *P. aeruginosa* aborda aspectos epidemiológicos, sobre a bactéria em estudo, sobre os pacientes afetados nas infecções, a resistência antimicrobiana e seus desdobramentos. Esses temas se complementam e se interrelacionam e, assim, serão apresentados a seguir.

A *Pseudomonas aeruginosa* é a principal causa de infecções entre os bacilos Gram-negativos não fermentadores. Embora não seja considerada altamente patogênica em comparação a enterobactérias ou cocos Gram-positivos, possui múltiplos fatores de virulência. Pode causar diversas doenças, frequentemente crônicas e de difícil erradicação. Afeta principalmente pacientes imunocomprometidos, mas também pode acometer imunocompetentes. Portanto, seu papel clínico deve ser valorizado em diferentes contextos (BEHZADI *et al*., 2021).

As possíveis manifestações clínicas incluem pneumonia (principalmente associada ao ventilador (10-30%), enquanto a forma adquirida na comunidade é muito menos comum (1-3%). As infecções de pele e tecidos moles associadas a queimaduras e cirurgias correspondem a 8–10% e as infecções do trato urinário representam 15%. Outras infecções são relatadas como: foliculite (de banheira de hidromassagem), otite externa

(ouvido de nadador), endocardite e bacteremia / sepse (associada ao cateter central ou secundária a pneumonia) e infecções oculares (ceratite) (BEHZADI *et al*., 2021).

A *Pseudomonas aeruginosa* é o patógeno mais estudado na fibrose cística (FC). A primeira infecção pode ser favorecida por infecções virais que debilitam as defesas pulmonares, e a bactéria geralmente vem de fontes naturais. Em FC, a erradicação só é possível nos estágios iniciais, permitindo tratamento precoce agressivo, enquanto em colonização crônica o objetivo é reduzir a carga bacteriana. A prevalência varia de 10–30% em crianças de 0–5 anos para mais de 80% em adultos com 25 anos ou mais. Infecções pulmonares crônicas raramente são totalmente eliminadas (BEHZADI *et al*., 2021).

3.2.4 Estudos sobre o tratamento de infecções por *P. aeruginosa*

Na literatura, vários estudos relatam o tratamento/uso de antimicrobianos e até tratamentos experimentais alternativos nas infecções por *P. aeruginosa* em diferentes sítios de infecção/manifestações clínicas. A preocupação maior é quanto à resistência antimicrobiana. Os mais comentados são os que envolvem infecções do trato respiratório inferior, infecções da pele e infecções urinárias.

O trabalho de Ding *et al*. (2016) objetivou estimar a prevalência de *P. aeruginosa* e resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa* em pneumonia associada a ventilador (VAP), pneumonia adquirida em ambiente hospitalar (HAP) e pneumonia adquirida em comunidade (CAP), na China. Foi realizada uma metanálise de 50 publicações publicadas entre 2010 a 2016, a qual mostrou que *P. aeruginosa* foi encontrada em 19,4% dos isolados de VAP, em 17,8% de amostras de HAP e finalmente em 7,7% dos isolados de CAP.

O estudo de Johnson *et al*. (2021) analisou a resistência a ceftolozano/tazobactam (C/T) e meropenem em isolados respiratórios de pacientes com pneumonia hospitalar e associada ao ventilador. O ensaio clínico de fase 3 comparou C/T (3 g a cada 8h) com meropenem (1 g a cada 8h). Não foi detectado surgimento de resistência a C/T durante o estudo. Em contrapartida, 22,4% dos pacientes (13 casos) apresentaram resistência ao imipenem. Entre os tratados com C/T, 5,1% tiveram nova infecção por cepa resistente. Já no grupo meropenem, a taxa foi de 3,4%. Esses dados reforçam a importância da vigilância da resistência antimicrobiana em diferentes regimes terapêuticos.

Pneumonias e traqueobronquites purulentas são também condições associadas a infecção por cepas de *P. aeruginosa* MDR ou XDR e são o tema central da investigação realizada por Rodríguez-Nuñez *et al*. (2019). No presente estudo, foi avaliada a eficácia de doses diferentes de C/T empregadas em pacientes com infecção do trato respiratório inferior em decorrência de pneumonia associada a ventilação causada por cepas MDR e XDR de *P. aeruginosa*. Os pesquisadores concluíram que a efetividade da dupla de antimicrobianos esteve associada às cepas de *P. aeruginosa* sensíveis à CIM menor ou igual a 2 mg/L. Ademais, observou-se uma menor mortalidade quando uma alta dose de C/T foi administrada para as cepas sensíveis à uma MIC menor ou igual a 2 mg/L.

As feridas na pele que acometem pacientes queimados são a principal causa de sepse. O tratamento padrão corresponde ao uso de creme de sulfadiazina de prata a 1%, entretanto há estudos experimentais que descrevem o uso de bacteriófagos de ação específica contra a *Pseudomonas aeruginosa*. Nesse tratamento alternativo, em baixas concentrações, verifica-se a redução da contagem microbiológica na ferida, todavia são necessários mais estudos com populações maiores (JAULT *et al*., 2019).

Marchesini e Ribeiro (2020) relataram um estudo de caso sobre o uso da ozonioterapia no tratamento de feridas. O paciente, homem com diabetes tipo 2, apresentava lesão traumática de difícil cicatrização há 7 meses. Os exames microbiológicos identificaram P. aeruginosa com contagem inicial superior a 100.000 UFC. Após 15 sessões de ozonioterapia, a carga bacteriana caiu para menos de 350 UFC. Além disso, houve redução significativa no tamanho da ferida. Os resultados indicam a eficácia do ozônio como terapia complementar nesse contexto.

O imipenem vem sendo estudado em combinação com o relebactam, um novo inibidor de β-lactamase ativo contra bactérias produtoras de carbapenemase. O relebactam (MK-7655) é estruturalmente relacionado ao avibactam, mas com a adição de um anel piperidina. Já o vaborbactam (RPX7009) é um inibidor não β-lactâmico baseado em ácido borônico. Ambos atuam contra β-lactamases classe A (incluindo ESβLs e KPCs) e classe C (AmpC). Em *Pseudomonas aeruginosa*, o relebactam potencializa o imipenem, reduzindo a CIM em até oito vezes. Por outro lado, o vaborbactam não mostrou melhora relevante na atividade do meropenem contra esse patógeno. Esses agentes expandem o espectro dos carbapenêmicos frente a bacilos Gram-negativos resistentes. Seu uso é promissor no tratamento de infecções por ESβL, KPC e AmpC. Para enterobactérias resistentes a carbapenêmicos, devem se tornar padrão terapêutico. O imipenem-

relebactam, em especial, representa uma opção útil contra *P. aeruginosa* resistente (Zhanel *et al*., 2018).

3.2.5 Diagnóstico Laboratorial / Microbiológico

3.2.5.1 Isolamento e Identificação

P. aeruginosa é um microrganismo não fastidioso que não requer condições especiais de cultivo e cresce bem na maioria dos meios não seletivos, como ágar Mueller-Hinton, ágar CLED (*Cystine Lactose Eletrolyte Deficient*) e ágar sangue. Para o isolamento ou recuperação a partir de amostras clínicas, utilizam-se os ágares sangue e MacConkey (seletivo para bacilos Gram-negativos). As amostras podem ser semeadas pela técnica do esgotamento ou pela técnica da alça calibrada quando houver a necessidade de avaliar a carga microbiana que pode ser feita pela contagem de UFC/mL (por exemplo: urina, lavado bronco alveolar). Após a semeadura, as placas são incubadas aerobicamente a 35ºC ±1, por 24/48 horas (BRASIL, MÓDULO 6, 2013).

Para o isolamento de *P. aeruginosa*, podem ser usados meios seletivos como o ágar Cetrimide suplementado com ácido nalidíxico a 15 µg/mL (EL-SHOUNY *et al*., 2018). Deutsch *et al*. (2016) descrevem uma técnica alternativa, em que o swab é inoculado em 2 mL de solução salina 0,9%, homogeneizado e 1 mL é transferido para Caldo Triptona Soja (TSB). Após incubação a 35 °C por 24–48 horas, o inóculo do tubo turvo é semeado no ágar Cetrimide e incubado nas mesmas condições. Rossini *et al*. (2017) também mencionam o TSB como meio adequado. Para amostras de urina, o meio CLED é utilizado para seleção e isolamento bacteriano (D'Addazio *et al*., 2016). Essas metodologias permitem identificação eficiente e isolamento seletivo de *P. aeruginosa*.

3.2.5.2 Antibiograma

Nos últimos anos, a ocorrência e disseminação de microrganismos MDR tem aumentado em todo o mundo, levando a comunidade médica e os órgãos governamentais (ANVISA, no Brasil) a adotarem medidas mais eficazes no controle e prevenção desses microrganismos. O primeiro passo para a detecção da multirresistência é a realização criteriosa de testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), os quais são utilizados para determinar a sensibilidade total, a sensibilidade diminuída (necessitando de aumento da exposição ao fármaco) ou resistência de microrganismos frente a antimicrobianos *in vitro* (BRASIL, MÓDULO 10, 2020).

O TSA deve ser realizado de acordo com as recomendações de comitês internacionais especializados, tais como o CLSI ou o EUCAST. No Brasil, de acordo com a Portaria nº 64, de 11 de dezembro de 2018, do Ministério da Saúde, devem ser seguidas as orientações contidas no *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCAST), o qual é uma versão brasileira do documento do EUCAST (BRASIL, MÓDULO 10, 2021).

O Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA) pode ser realizado por métodos qualitativos ou quantitativos. O qualitativo, mais utilizado na rotina, é o de disco difusão, descrito por Bauer & Kirby, que classifica o microrganismo como sensível, intermediário ou resistente. Já os quantitativos fornecem essas informações e ainda determinam a CIM, menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano (BRASIL, MÓDULO 10, 2020).

4 DISCUSSÃO

Conforme citado por Araos e D'Agta (2019) e Santos *et al*. (2019), *P. aeruginosa* é uma bactéria relacionada a infecções adquiridas tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar. Entretanto, o caráter preocupante do patógeno na comunidade é restrito, devido ao fato de que a microbiota de pessoas saudáveis não contempla a bactéria. Por outro lado, o ambiente hospitalar, em especial a UTI, equivale a uma situação ideal para a proliferação desenfreada da bactéria, visto que, nesse caso, os pacientes estão em situação de imunodeficiência. Ademais, os requisitos mínimos para sobrevivência da bactéria favorecem o surgimento de infecções e surtos (SOARES *et al*. (2019), DANTAS *et al*. (2017) e ARAOS e D'AGTA (2019).

As infecções relacionadas à *Pseudomonas aeruginosa* são bastante relevantes devido às infecções relacionadas à assistência à saúde. No geral, essas infecções causam aumento do tempo de internação e aumento dos índices de mortalidade. Observa-se, além isso, uma maior tendência de acometimento em pacientes imunocomprometidos, mas não pode ser excluída a possibilidade de a *P. aeruginosa* debilitar pacientes saudáveis (BEHZADI *et al*., 2021). Das infecções mais comumente relatadas, destacam-se as do trato respiratório inferior (YANG *et al*., 2021) e do trato urinário (KITAGAWA *et al*., 2019).

Tais surtos que todos os anos causam preocupação na comunidade médica levantam discussões sobre o uso dos antimicrobianos para combater a *P. aeruginosa*. Não à toa, o microrganismo é classificado como "superbactéria" devido à sua incrível

capacidade de resistir a ação dos antimicrobianos de diversas classes. De acordo com Araos e D'Agta (2019) e Behzadi *et al*. (2021) essa resistência pode ser desenvolvida por: **i)** resistência intrínseca, própria da bactéria, **ii)** adquirida, devido à constante exposição a diversos antimicrobianos ao longo dos anos e também com a iii) resistência adaptativa, representada principalmente pela formação de biofilmes, mecanismo citado nos estudos de Araos e D'Agta (2019).

A respeito da resistência adquirida, esta relaciona-se diretamente com a produção de genes de resistência pela *P. aeruginosa*. O trabalho de Santos et. al (2019), inclusive, mostra a preocupante constatação de que, em 20 anos, a proporção de cepas consideradas extremamente resistentes a antimicrobianos aumentou mais de 80%. Outro dado importante é o surgimento de genes de resistência para carbapenêmicos, em especial o bla_{SPM} e o bla_{KPC}. De acordo com Neves *et al*. (2017), geralmente os carbapenêmicos, a exemplo do imipenem e meropenem, são as últimas alternativas terapêuticas para erradicação da *P. aeruginosa*, e a existência de mecanismos de resistência a eles obriga a comunidade científica a buscar novas ferramentas para combater esse agente.

A urgência que a bactéria impõe, por outro lado, causa resultados favoráveis nas pesquisas, como a aprovação de novos antimicrobianos, o relebactam e o vaborbactam, no objetivo de se reduzirem os casos de IRAS mundo afora. Pesquisas realizadas por Beirão *et al*. (2021), Lob *et al*. (2019) e Dwivedi *et al*. (2021) já mostram resultados favoráveis quanto à sensibilidade da *P. aeruginosa* diante desses novos antimicrobianos. Não podemos, contudo, permanecer restritos apenas às terapias medicamentosas. Estudos experimentais já testam bacteriófagos específicos para *P. aeruginosa* (JAULT *et al*., 2019; JENNES *et al*., 2017), ozonioterapia (MARCHESINI *et al*., 2020), que se mostrou eficaz na diminuição da contagem de colônias de *P. aeruginosa*, e até mesmo substâncias naturais, a exemplo de ácidos graxos (KIM *et al*., 2021), os quais podem ser aliados na constante luta contra a bactéria.

CONCLUSÃO

A aparente simplicidade do material genético das bactérias, de um modo geral e em comparação com o do ser humano, esconde uma enorme capacidade de adaptação e sobrevivência frente às adversidades que os diversos ambientes apresentam. Nesse contexto, com a revisão, foi possível entender como a *P. aeruginosa* é responsável por tantos episódios de surtos na comunidade hospitalar e por que é tão difícil sua

erradicação. Felizmente, os recentes trabalhos mostram que o combate não se restringe apenas a antimicrobianos, fonte de preocupação devido à resistência adquirida pela bactéria.

É inegável que o ambiente hospitalar é a melhor opção para proliferação da *P. aeruginosa*. Dessa forma, é imprescindível que o serviço de controle de IRAS atue incansavelmente na análise de pontos críticos, como higienização de mãos de profissionais e superfícies de equipamentos das UTIs, a fim de implantar medidas preventivas, objetivando se evitar ao máximo o uso de antimicrobianos considerados como de última escolha para eliminação desse microrganismo.

Com o controle eficaz, é possível pensar, futuramente, na UTI como um ambiente mais seguro, no que tange a infecções por superbactérias. Como já explicado anteriormente, as bactérias possuem mecanismos diversificados para contornar obstáculos e os trabalhos mostrando o surgimento de genes de resistência ao longo dos anos é um bom exemplo. Não podemos inibir, portanto, as variações do material genético bacteriano considerado "simples", por ser um fenômeno natural, imprevisível e aleatório. Todavia, somos capazes de estudar, refletir e ir em busca de mais ferramentas e técnicas para tornar o ambiente hospitalar menos suscetível ao desenvolvimento bacteriano.

REFERÊNCIAS

ARAOS, R.; D'AGTA, E. *Pseudomonas aeruginosa* and other *Pseudomonas* species. *In*: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Filadélfia: Elsevier, 2019. p. 2686-2699.

ASPELUND, A. S.; SJÖSTRÖM, K.; LILJEQUIST, B. O.; MÖRGELIN, M.; MELANDER, E.; PAHLMAN, L. I. Acetic acid as a decontamination method for sink drains in a nocosomial outbreak of metallo-β-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Hospital Infection**, Estados Unidos, v. 94, n. 1, p. 13-20, set. 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346622/. Acesso em: 10 nov. 2021.

BEHZADI, P.; BARÁTH, Z.; GAJDÁCS, M. It's not easy being green: a narrative review on the microbiology, virulence and therapeutic prospects of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Antibiotics**, Estados Unidos v. 10, n. 1, p. 1-29, jan. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406652/. Acesso em: 14 nov. 2021.

BORDIGNON, J. C.; LIMA, L. R. Etiologia de infecções hospitalares e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos em um hospital do sudoeste do Paraná, Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 3, set. 2017. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/11/RBAC-vol-49-3-2017-ref-566-corr.pdf. Acesso em: 13 set. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Controle de Qualidade em Microbiologia Clínica. Módulo 3 – Gram-negativos não fermentadores. Brasília: ANVISA, 2008. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo3/identificacao.htm. Acesso em: 7 ago. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Controle de Qualidade em Microbiologia Clínica. Módulo 6 – Detecção e Identificação de bactérias de importância médica. Brasília: ANVISA, 2013. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/index.htm. Acesso em: 13 jun. 2021.

BRASIL. 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: 18 nov. 2021.

DANTAS, R. C. C.; TAVARES E SILVA, R.; FERREIRA, M. L.; GONÇALVES, I. R.; ARAÚJO, B. F.; CAMPOS, P. A.; ROYER, S.; BATISTÃO, D. W. F.; GONTIJO-FILHO, P. P.; RIBAS, R. M. Molecular epidemiological survey of bacteremia by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: the relevance of intrinsic resistance mechanisms. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 12, n. 5, p. 1-14, mai. 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481953/. Acesso em: 14 jul. 2021.

D'ADDAZIO, L. B.; MORAES, S. R. Microrganismos isolados de infecção do trato urinário da comunidade. **Revista de Saúde**, Vassouras, v. 6, n. 1, p. 11-13, set. 2016. Disponível em: http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/42. Acesso em: 11 out. 2021.

DEUTSCH, G; BOKEHI, L. C.; SILVA, A. E. G. P. R.; JÚNIOR, L. M. G.; RODRIGUES, R.; ESPER, LMR.; GONZALEZ, A. G. M.; PAULA, G. R.; CASTILHO, S. R.; TEIXEIRA, L. A. Balneotherapy is a potential factor for *Pseudomonas aeruginosa* colonization. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v.52, n.1, jan. /mar. 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/j/bjps/a/z6kYqVLRgx6NSc8NThHLc6N/?lang=en. Acesso em: 18 nov. 2021.

DING, C.; YANG, Z.; WANG, J.; LIU, X.; CAO, Y.; PAN, Y.; HAN, L.; ZHAN, S. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, Aarhus, v. 49, p. 119-128, ago. 2016. Disponível em: https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1201971216310992?returnurl=null&referrer=nullso. Acesso em: 23 out. 2021.

DWIVEDI, H. P.; FRANKLIN, S.; CHANDRASEKARAN, S.; GARNER, O.; TRACZWESKI, M. M.; BEASLEY, D.; PROCOP, G. W.; TUOHY, M.; WILSON, D.; BALA, Y.; PINCUS, D. H. Multicenter clinical evaluation of Vitek® 2 meropenem-vaborbactam for susceptibility testing of *Enterobacteriales* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Clinical Microbiology**, Estados Unidos, out. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34705536/. Acesso em: 15 nov. 2021.

EL-SHOUNY, WA; ALI, SS; SUN, J; SAMY, SM; ALI, A. Drug resistance profile and molecular characterization of extended spectrum beta-lactamase (ESβL)-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wound infections. Essential oils and their potential for utilization. **Microbial Pathogenesis**, Estados Unidos, v.116, p.301-312, fev. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29407236/Acesso em: 10 ago. 2021.

EUCAST. **The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing**. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11, 2021. Disponível em: http://www.eucast.org. Acesso em: 12 abr. 2021.

FRAM, D. S.; FERREIRA, D. B.; MATIAS, L. de O.; COELHO, W. E.; ESCUDERO, D. V.; ANTONELLI, T. S.; MEDEIROS, E. A. Perfil epidemiológico das IRAS notificadas em um hospital universitário durante a pandemia da COVID-19. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 25, jan. 2021. *In*: 12° Congresso Paulista de Infectologia, 2020, São Paulo. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7936840/. Acesso em: 16 out. 2021.

JAULT, P.; LECLERC, T.; JENNES, S.; PIRNAY, J. P.; QUE, Y.; RESCH, G.; ROUSSEAU, A. F.; RAVAT, F.; CARSIN, H.; LE FLOCH, R.; SCHAAL, J. V.; SOLER, C.; FEVRE, C.; ARNAUD, I.; BRETAUDEAU, L.; GABARD, J. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-bind phase ½ trial. **The Lancet Infectious Diseases**, Filadélfia, v. 1, p. 35-45, jan. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292481/. Acesso em: 18 nov. 2021.

JENNES, S.; MERABISHVILI, M.; SOENTJENS, P.; PANG, K. W.; ROSE, T.; KEERSEBILCK, E.; SOETE, O.; FRANÇOIS, P.; TEODORESCU, S.; VERWEEN, G.; VERBEKEN, G.; DE VOS, D.; PIRNAY, J. Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia in a patient with acute kidney injury – a case report. **Critical Care**, Estados Unidos, v. 21, n. 129, jun. 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460490/. Acesso em: 20 ago. 2021.

JOHNSON, M. G.; BRUNO, C.; CASTANHEIRA, M.; YU, B.; HUNTINGTON, J. A. CARMELITANO, P.; RHEE, E. G.; DE ANDA, C.; MOTYL, M. Evaluating the emergence of nonsusceptibility among *Pseudomonas aeruginosa* respiratory isolates from a phase-3 clinical trial for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP). **International Journal of Antimicrobial Agents**, Estados Unidos, v. 57, n. 3, p. 1-6, mar. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434676/. Acesso em: 22 out. 2021.

KITAGAWA, K.; SHIGEMURA, K.; YAMAMICHI, F.; OSAWA, K.; UDA, A.; KOIKE, C.; TOKIMATSU, I.; SHIRAKAWA, T.; MIYARA, T.; FUJISAWA, M. Bacteremia complicating urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa*: mortality risk factors. **International Journal of Urology**, Tóquio, v. 26, n. 3, p. 358-362, mar. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575137/. Acesso em: 24 out. 2021.

LOB, SH.; KARLOWSKY, JA.; YOUNG, K.; MOTYL, MR.; HAWSER, S.; KOTHARI, ND; GUENY, ME; SAHM, DF. Activity of imipenem/relebactam against MDR *Pseudomonas aeruginosa* in Europe: SMART 2015-17. **The Journal of Antimicrobial Chemoterapy**, Oxônia, v.74, n.8, p.2284-2288, ago. 2019. Disponível em: https://academic-oup-com.ez82.periodicos.capes.gov.br/jac/article/74/8/2284/5488826. Acesso em: 22 out. 2021.

MARCHESINI, B. F.; RIBEIRO, S. R. Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas. **Fisioterapia Brasil**, Petrolina, v. 21, n. 3, p. 281-288, mai. 2020. Disponível em: https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/2931. Acesso em: 12 jul. 2021.

NEVES, N. R. P.; NOLETO, M. E. C.; RIBEIRO, V. S. Prevalência e fatores de risco para infecção de sítio cirúrgico em mielomeningocele. **Revista SOBECC**, São Paulo, v. 1, n. 22, p. 10-16, jan./mar. 2017. Disponível em: https://revista.sobecc.org.br/sobecc/article/view/124. Acesso em: 18 nov. 2021.

OLIVEIRA, A. C.; PAULA, A. O.; IGUIAPAZA, R.; GAMA, C. G. Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 2, p. 101-106, jun. 2017. Disponível em: https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/8302/0. Acesso em: 18 nov. 2021.

PALLERONI, N. J. The *Pseudomonas* Story. **Environmental Microbiology**, Cambridge, v. 12, n. 6, p. 1377-1383, jun. 2010. Disponível em: https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1462-2920.2009.02041.x. Acesso em: 19 out. 2021.

PARTE, A. C.; CARBASSE, J. S.; MEIER-KOLTHOFF, J. P.; REIMER, L. C.; GÖKER, M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Londres, v. 70, n. 11, p. 5607-5612, jul. 2020. Disponível em: https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/ijsem.0.004332. Acesso em: 19 out. 2021.

PEREIRA, R. M. M.; OLIVEIRA, W. S.; SANTIAGO, I. F. COVID-19 e infecções relacionadas à assistência à saúde. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 2, p. 43, jun. 2021. Disponível em: https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rems/article/view/1200. Acesso em: 10 nov. 2021.

ROSSINI, F. P.; ANDRADE, D.; SANTOS, L. C. S.; FERREIRA, A. M.; TIEPPO, C.; WATANABE, E. Testes microbiológicos de dispositivos utilizados na manutenção de cateteres venosos periféricos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, São Paulo, n. 25, p. 1-8, fev. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rlae/a/5rnFTLJKSDMnWDG6bbGy6CD/?lang=pt. Acesso em: 18 nov. 2021.

RODRÍGUEZ-NUÑEZ, O; PERIAÑEZ-PARRAGA, L; OLIVER, A; MUNITA, JM; BOTÉ, A; GASCH, O; NUVIALS, X; DINH, A; SHAW, R; LOMAS, JM; TORRES, V; CASTÓN, J,; ARAOS, R; ABBO, LM; RAKITA, R; PÉREZ, F; AITKEN, SL; ARIAS, CA.; MARTÍN-PENA, ML; COLOMAR, A; NÚÑEZ, MB; MENSA, J.; MARTÍNEZ, JA.; SORIANO, A. Higher MICs (>2 mg/L) predict 30-day mortality in patients with lower respiratory tract infections caused by multidrug- and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* treated with ceftolozane/tazobactam. **Open Forum Infectious Diseases**, Oxônia, v.6, n.10, p.1-7, out. 2019. Disponível em: https://academic.oup.com/ofid/article/6/10/ofz416/5575768. Acesso em: 22 out. 2021.

SANTOS, I. C. de O.; ANDRADE, N. F. P.; NETO, O. C. C.; COSTA, B. S.; MARQUES, E. A.; ROCHA-DE-SOUZA, C. M.; ASENSI, M. D.; CARVALHO-ASSEF, A. P. D. Epidemiology and antibiotic resistance trends in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from Rio de Janeiro – Brazil: Importance of mutational mechanisms over the years (1995-2015). **Infection, Genetics and Evolution**, Estados Unidos, v. 73, p. 411-415, set. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121306/. Acesso em: 18 nov. 2021.

SOARES, M. A.; RODRIGUES, N. M.; MENEZES, M. R. O.; GERACE, D. N.; DUARTE, C. M.; BRANDÃO, P. M.; BORGES, L. F. A. Microrganismos multirresistentes nas mãos de profissionais em Unidades de Terapia Intensiva. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 9, n. 3, p. 187-192, jul./set. 2019. Disponível em: https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/12674. Acesso em: 15 out. 2021.

WU, W.; JIN, Y.; BAI, F.; JIN, S. Chapter 41 – *Pseudomonas aeruginosa*. *In*: TANG, Y.; SUSSMAN, M.; LIU, D.; POXTON, I.; SCHWARTZMAN, J. **Molecular Medical Microbiology**. Filadélfia: Elsevier, 2015, p. 753-767.

YANG, X.; LAI, Y.; LI, C.; JIA, M.; SHENG, J. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract of ICU patients. **Brazilian Journal of Biology**, São Carlos, v.81, n.2, mar./mai. 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/bjb/a/pvnJyHQ6S4Knh5D4bZWfrFq/?lang=en. Acesso em: 21 out. 2021.