

**AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA**

**Gustavo Abraão da Silva Maduro**

**Larissa Rocha Bacelar**

**Laura Vieira de Assis**

**Letícia Kimberly Barbosa de Andrade**

**OS DESAFIOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO  
POR *Pseudomonas aeruginosa*  
MULTIRRESISTENTE: revisão de literatura**

**IPATINGA - MG**

**2024**

**Gustavo Abraão da Silva Maduro**  
**Larissa Rocha Bacelar**  
**Laura Vieira de Assis**  
**Letícia Kimberly Barbosa de Andrade**

**OS DESAFIOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO**  
**POR *Pseudomonas aeruginosa***  
**MULTIRRESISTENTE: revisão de literatura**

Trabalho Científico de Curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof. orientador: Leonardo de Araujo Lopes

**IPATINGA – MG**  
**2024**

## OS DESAFIOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *Pseudomonas aeruginosa* MULTIRRESISTENTE: revisão de literatura

Gustavo Abraão da Silva Maduro<sup>1</sup>, Larissa Rocha Bacelar<sup>1</sup>, Laura Vieira de Assis<sup>1</sup>,  
Letícia Kimberly Barbosa de Andrade<sup>1</sup>, Leonardo de Araujo Lopes<sup>2</sup>

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

### Resumo

**Introdução:** *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa e aeróbia, frequente em infecções hospitalares, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Sua alta capacidade adaptativa resulta no desenvolvimento de diversos mecanismos de resistência a antibióticos, dificultando o tratamento. Nesse sentido, terapias alternativas despontam como soluções promissoras para infecções resistentes aos antibióticos tradicionais. **Objetivo:** Este trabalho possui o objetivo de explorar as características microbiológicas da *P. aeruginosa*, avaliar as estratégias diagnósticas e terapêuticas atuais, e investigar o potencial de novas abordagens para melhorar o tratamento dessa infecção desafiadora. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura do tipo narrativa onde foram utilizadas palavras-chaves como “antibacterianos”, “biofilmes bacterianos”, “*Pseudomonas aeruginosa*” e “resistência bacteriana” nas bases de dados PubMed, EBSCO e Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ScienceDirect, sendo selecionados artigos preferencialmente de 2020 a 2024, com foco nos mecanismos de resistência e no tratamento. **Desenvolvimento:** A *P. aeruginosa* é uma bactéria encontrada no ambiente hospitalar e se destaca por seus diversos mecanismos adaptativos, como a capacidade de formar biofilmes, o que confere resistência a várias classes de antibióticos. Nesse contexto, surgem as cepas multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes (XDR), variações evolutivas que causam infecções de difícil tratamento. Novas terapias, como ceftolozano-tazobactam e imipenem-relebactam, mostraram-se eficazes em alguns casos, porém com taxas de sucesso limitadas. Ademais, estratégias inovadoras, como a terapia fágica e nanopartículas, estão sendo exploradas como novas opções para o controle dessas infecções. **Conclusão:** Embora haja um avanço na criação de novos antibióticos e tratamentos combinados, a resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa* ainda representa um grande desafio para a saúde pública. Alternativas terapêuticas, como a terapia fágica, possuem um grande potencial, no entanto, ainda há uma longa jornada para vencer a resistência generalizada. Assim, novas pesquisas são fundamentais para desenvolver opções de tratamento mais assertivas, minimizando as complicações causadas pela infecção por cepas MDR e XDR.

**Palavras-chave:** Biofilmes. *Pseudomonas aeruginosa*. Resistência antibacteriana.

### Introdução

*Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa, da classe Gammaproteobacteria, responsável por causar infecções nosocomiais, osteoartrites, endocardites, infecções de pele, pneumonias, entre outras patologias, principalmente em indivíduos com sistema imunológico comprometido, como pacientes com câncer ou infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Gonçalves; Goulart, 2021). Esse patógeno possui fatores de virulência importantes com destaque para

a capacidade de formar biofilmes, uma arquitetura composta por substâncias poliméricas extracelulares autogênicas que confere proteção contra a resposta imunológica do hospedeiro, o que o permite escapar do sistema de defesa e resistir aos tratamentos antimicrobianos (Thi; Wibowo; Rehm, 2020).

Desse modo, este microrganismo apresenta resistência a muitas classes de antibióticos, incluindo B-lactâmicos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, o que resulta em altas taxas de morbimortalidade (Chegini *et al.*, 2020). A *P. aeruginosa* é um dos seis patógenos “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter spp.*) pertencentes à lista de “patógenos prioritários” da Organização Mundial da Saúde, e por isso é necessário aumentar o monitoramento de infecções em animais e humanos, a fim de minimizar possíveis transferências entre hospedeiros (Boucher *et al.*, 2009). Caso nenhuma intervenção eficiente seja aplicada para superar a resistência bacteriana a antibióticos, estima-se que haja cerca de 10 milhões de mortes até o ano de 2050, com grande parcela atribuída a cepas Gram-negativas, como a *P. aeruginosa* (O’Neill, 2014).

Nesse contexto, o tratamento da infecção por *P. aeruginosa* multirresistente tem se tornado um grande desafio, haja vista a crescente resistência aos antibióticos, particularmente aos B-lactâmicos. Assim, surgem espécies multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes (XDR), representando esse quadro de constante adaptação das bactérias frente às terapias tradicionais (Brasil, 2020). Entretanto, embora os tratamentos convencionais ofereçam opções limitadas, alternativas como a terapia fágica despontam como soluções promissoras (Adnan *et al.*, 2020).

Portanto, torna-se fundamental a compreensão dos aspectos gerais da *P. aeruginosa*, bem como, a sua forma de ação no hospedeiro, visando entender qual melhor abordagem terapêutica frente os mecanismos de resistência que esta apresenta. Assim, este trabalho propõe explorar as características microbiológicas da *P. aeruginosa*, avaliar as estratégias diagnósticas e terapêuticas atuais, e investigar o potencial de novas abordagens para melhorar o tratamento dessa infecção desafiadora.

## Método

Trata-se de um estudo caracterizado como revisão de literatura do tipo narrativa. Com base nos Descritores Ciências da Saúde (DeCs), foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: antibacterianos, biofilmes bacterianos, *Pseudomonas aeruginosas* e resistência bacteriana.

Para melhor busca de fontes bibliográficas, foram feitas as associações das palavras com os operadores booleanos AND da seguinte maneira: “antibacterianos AND biofilmes bacterianos”, “*Pseudomonas aeruginosa* AND resistência bacteriana”. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, EBSCO, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ScienceDirect, sendo selecionados artigos, tanto em inglês quanto em português, publicados preferencialmente entre os anos de 2020 a 2024, visando coletar informações atualizadas a respeito da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*.

Para os critérios de inclusão, foram selecionadas publicações sobre os mecanismos da infecção pela bactéria, bem como, a resistência antibacteriana, diagnóstico e o tratamento. A seleção dos artigos foi realizada com base na leitura do título, do resumo e do conteúdo completo.

## Desenvolvimento

### CARACTERÍSTICAS GERAIS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

#### MICROBIOLOGIA

As *Pseudomonas aeruginosas* são bactérias Gram-negativas da ordem Pseudomonadales, com metabolismo aeróbio e grande versatilidade no uso de compostos orgânicos. O gênero *Pseudomonas* é o principal, com espécies diferenciadas por características filogenéticas e fisiológicas, sendo comuns no solo, em ambientes aquáticos e na microbiota (Madigan *et al.*, 2016)

Entre as espécies patogênicas, *P. aeruginosa* é a mais relevante. Ela produz piocianina (um pigmento azul esverdeado), cresce em temperaturas de até 43°C, possui flagelo polar único e é capaz de realizar desnitrificação. Embora seja predominantemente encontrada no solo, é também uma causa comum de infecções hospitalares, especialmente em pacientes imunocomprometidos. *P. aeruginosa* está associada a infecções nos tratos urinário e respiratório, bem como em queimaduras e fibrose cística (Rosenthal *et al.*, 2016).

Do ponto de vista patogênico, a resistência a antibióticos em *P. aeruginosa* é amplificada pela presença de genes de carbapenemases, como *blaSPM*, *blaKPC*, *blaNDM*, *blaIMP* e *blaVIM*. Esses genes desempenham um papel crucial na resistência a carbapenêmicos, que são essenciais para o tratamento de infecções graves. Desde a primeira descrição do gene *blaSPM*, até 2017, ele foi um dos únicos genes de carbapenemases detectados no Brasil, ressaltando a necessidade de vigilância contínua para monitorar e reduzir a disseminação da resistência (Kalluf *et al.*, 2017).

## EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, a disseminação do gene de resistência aos antimicrobianos (RAM) configura-se como um sério e complexo problema de saúde pública, intensificado pela pandemia de COVID-19. O Brasil tem adotado medidas sistemáticas para combater e prevenir a RAM, com iniciativas abrangentes, interinstitucionais e de longo prazo, conforme estabelecido no Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no contexto da Saúde Única (Brasil, 2024).

Segundo Reynolds e Kollef (2021), a resistência antimicrobiana é preocupante, com mais de 40% das cepas da *P. aeruginosa* resistentes a fluoroquinolonas, piperacilina-tazobactam e meropenem, o que favorece que seja um patógeno significativo em infecções associadas à assistência à saúde, com prevalência de 7,1%–7,3% entre todas as infecções associadas à assistência à saúde, especialmente em UTIs.

Em um boletim epidemiológico do Ministério da Saúde que avaliou os microrganismos resistentes aos carbapenêmicos e sua distribuição no Brasil entre 2015 e 2022, observou-se, por meio da análise dos genes, que a detecção do gene *blaSPM* diminuiu de 22,5% em 2015 para 3,9% em 2022, representando um declínio anual de 20,6%. Esse foi o único gene entre todos os testados que apresentou redução ao longo do tempo. Por outro lado, a tendência temporal da taxa de detecção do gene *blaNDM* em *P. aeruginosa* foi de 2,5% (309/12.528), evidenciando uma das maiores mudanças anuais observadas em todo o estudo, com um aumento de 71,6% (Brasil, 2024).

## IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A *P. aeruginosa* é uma bactéria constituinte dos patógenos “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* e espécies de *Enterobacter*), que apresentam preocupação clínica devido às suas habilidades de causar infecções nosocomiais fatais e seus perfis de resistência a antibióticos de amplo espectro (Boucher *et al.*, 2009). Está presente na pneumonia associada à ventilação mecânica (VAP), infecções do trato urinário associadas a cateter (CAUTI) e infecções de sítio cirúrgico, sendo comum em cirurgias cardíacas e de mama. Sua presença em queimaduras e infecções da corrente sanguínea (ICS) aumenta a mortalidade, especialmente com cepas multirresistentes (Rosenthal *et al.*, 2016).

Essa bactéria foi inscrita no nível “crítico” (grupo de prioridade 1 entre prioridades críticas, altas e médias) na lista de classificação da OMS de bactérias resistentes a antibióticos que necessitam de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos eficazes. Isso enfatiza a grande preocupação clínica representada pela sua resistência a antibióticos e destaca a necessidade de uma compreensão abrangente da resistência para prevenir efetivamente o surgimento de *P. aeruginosa* multirresistente (MDR) e extensivamente resistente (XDR) (Tacconelli *et al.*, 2018).

Vicente *et al.* (2020), descobriram em um estudo observacional internacional de prevalência pontual de infecções em pacientes de UTI, que *P. aeruginosa* representava 16,2% das infecções de pacientes. Sendo a causa de 23% de todas as infecções adquiridas na UTI, e a fonte respiratória sendo o local mais comum de infecção, em grande parte devido aos altos níveis de resistência. Dados do programa Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance revelam que as maiores taxas de resistência estão no Oriente Médio, seguidas pela América do Sul, onde o Brasil apresenta uma taxa de 16,4% entre 116 isolados avaliados, destacando a urgência de ações coordenadas para monitorar e controlar essa crescente preocupação em saúde pública. Dessa forma, os elevados e extensos perfis de resistência exibidos pelo patógeno são atribuídos à interação entre mecanismos de resistência intrínsecos, adaptativos e adquiridos (Lee *et al.*, 2023).

## FATORES DE VIRULÊNCIA

A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* possui diversos fatores de virulência capazes de contribuir com sua patogênese. Dentre elas, pode-se destacar a formação de biofilmes, pili, flagelos, lipopolissacarídeos, sistema de secreção, piocianina e exotoxina A (Jurado-Martín; Sainza-Mejías; McClean, 2021).

O biofilme é um mecanismo que fornece proteção para a sobrevivência das bactérias (Flemming; Wuertz, 2019). Esse fator de virulência permite que a *P. aeruginosa* resista a diversos ambientes, como mudanças de temperatura e aumente sua colonização no hospedeiro (Pang *et al.*, 2019). Desse modo, se tornam resistentes a agentes antimicrobianos e combatem o sistema imunológico do indivíduo (Tuon *et al.*, 2022).

O biofilme é um complexo de bactérias em uma matriz que contém DNA extracelular resultante de morte de células programadas (autólise) ou de processos ativos. Além disso, também é composto de proteínas, lipídeos e três exopolissacarídeos, que estão envolvidos na fixação, formação e estabilidade do biofilme, sendo eles Psl, Pel e alginato (Billings *et al.*, 2013; Thi; Wibowo; Rehm, 2020).

Sabe-se que Psl é necessário na adesão de células que estão aderidas a uma superfície, bem como na interação entre células durante a formação do biofilme (Jones; Wozniak, 2017). Ademais, está relacionada com a produção de c-di-GMP (bis-(3'-5')-monofosfato dimérico cíclico de guanosina), que quando em nível elevado, forma biofilmes mais espessos, uma vez que esse mecanismo é responsável por regulação e dispersão destes (Irie *et al.*, 2012; Fazli *et al.*, 2014). O polímero Pel é um polissacarídeo envolvido na fixação das superfícies e manutenção do biofilme (Jennings, 2015).

O alginato é um exopolissacarídeo produzido principalmente em biofilmes de fenótipos mucoides sendo composto de ácido  $\beta$ -D-manurônico e ácidos  $\alpha$ -L-gulurônicos. Ele é responsável por auxiliar na maturação e arquitetura do biofilme, não sendo um requisito para sua formação. Sua produção é regulada por resposta a estressores internos e externos da membrana (Cross, 2020).

Os pilis IV são estruturas semelhantes a pelos, retráteis e compostos por proteínas, as pilinas (Jacobsen, 2020). Elas são importantes para a motilidade da bactéria, pois

permite que ela se mova sobre a superfície, se adere às células e contribui na formação dos biofilmes (Bucior; Pielage; Engel, 2012; Curran; Bolig; Torabi-Parizi, 2018). O flagelo é um filamento responsável pela quimiotaxia, adesão e invasão das superfícies bióticas, auxiliando na motilidade da *P. aeruginosa* e conseqüentemente na maturação do biofilme, por meio de movimentos de rotação (Bruzaud *et al.*, 2015).

O lipopolissacarídeo é constituído de lipídio A, oligossacarídeo central e antígeno O, sendo um composto que contribui para a patogênese da bactéria, uma vez que inibe o sistema de defesa do hospedeiro e interage com seus receptores (Huszczynski; Joseph; Khurrsigara, 2020). Um dos mecanismos mais importantes, como fator de virulência, é o sistema de secreção do tipo III. Ele permite que a bactéria injete proteínas na célula hospedeira, causando lesão epitelial, alterando as funções dessas células, neutralizando assim a resposta imune (Deng *et al.*, 2017).

A exotoxina A é a mais introduzida na *P. aeruginosa* (Javanmardi *et al.*, 2019). Essa toxina cria uma reação que resulta na inibição da síntese de proteínas e conseqüente, a morte celular (Santajit *et al.*, 2019). A piocianina é um metabólito responsável pela coloração azul das colônias da *P. aeruginosa*. Ela é um dos fatores responsáveis pela gravidade da doença, tendo o estresse oxidativo contribuindo para seus efeitos inflamatórios e de radicais livres, causando morte e danos celulares. Ademais, foi observado que esse fator promove interação entre as células da bactéria, influenciando seus componentes de superfície, contribuindo assim para a formação do biofilme (Hall *et al.*, 2016).

## **CLASSIFICAÇÃO DAS RESISTÊNCIAS**

A resistência intrínseca é uma característica natural de uma bactéria que lhe permite resistir a certos antibióticos. Essa capacidade não é adquirida através de mutações ou transferência de genes, mas sim uma propriedade inerente à estrutura ou função da bactéria e envolve uma série de fatores, incluindo a menor permeabilidade da membrana externa, a presença de bombas de efluxo de antibióticos e a produção de  $\beta$ -lactamases, como a OXA-50 (oxacilinase 50) e a PDC (cefalosporinase derivada de *Pseudomonas*) (Pang *et al.*, 2019).

Entre esses fatores, as bombas de efluxo que são proteínas de transporte ativo localizadas ao longo da membrana citoplasmática da *P. aeruginosa* desempenham um papel crucial. A principal função é a remoção de substâncias tóxicas, como

antibióticos, e metabólitos secundários da célula. Essas estruturas possuem a capacidade de reconhecer uma ampla variedade de compostos devido às suas propriedades físico-químicas, facilitando o reconhecimento e a eliminação dos antibióticos (Neves *et al.*, 2011).

A resistência adaptativa ocorre quando uma bactéria ajusta sua resposta a condições ambientais, como a presença de antibióticos. Esse mecanismo é comumente desencadeado por estímulos ambientais e pode ser transitório ou duradouro, como ilustrado pela expressão induzível das  $\beta$ -lactamases Penicillinase e Dihidrofolato Redutase Classe (PDC), alterações na permeabilidade da membrana e na atividade das bombas de efluxo MexXY. Essas bombas removem antibióticos do interior da célula, enquanto a expressão induzida das  $\beta$ -lactamases permite que a bactéria degrade os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos antes que eles possam exercer seu efeito (Pang *et al.*, 2019).

A sua membrana externa atua como uma barreira seletiva para impedir a penetração de antibióticos e de outras moléculas. As moléculas hidrofílicas utilizam as porinas para penetrar a membrana externa, enquanto moléculas hidrofóbicas utilizam a bicamada lipídica. Assim, diferentes tipos de porinas estão presentes na membrana externa de *P. aeruginosa*, com a OprF sendo a porina não específica predominante nesse patógeno. Ela é responsável pela captação não específica de íons e sacarídeos, porém apresenta baixa eficiência na permeação de antibióticos, o que pode ajudar a explicar a dificuldade no tratamento das infecções causadas por esse patógeno (Ude *et al.*, 2021).

Em relação ao biofilme, está relacionado principalmente com a resistência adaptativa e pode também influenciar a resistência intrínseca. Os biofilmes bacterianos são geralmente definidos como comunidades microbianas fixas envoltas em substâncias poliméricas extracelulares (EPS) (Zhao; Sun; Liu, 2023). Uma pesquisa elaborada por Hadadi-Fishani, Khaledi e Fatemi-Nasab (2020) apresentou que a proporção combinada de formação de biofilme foi relatada como 87,6% dos casos.

A resistência adquirida resulta da aquisição de novos genes ou mutações genéticas cromossômicas que conferem uma nova capacidade de resistir a antibióticos. Isso pode ocorrer através de transferência horizontal de genes ou mutações espontâneas. A aquisição horizontal de genes de resistência a antibióticos (ARGs) é facilitada por

uma ampla gama de elementos genéticos móveis (MGEs), como plasmídeos, integrons, profagos, transpósons, elementos de conjugação integrativa (ICEs), ilhas genômicas (GIs) e sequências de inserção (ISs) (Torrens *et al.*, 2019).

A resistência cromossômica decorre de mutações que alteram o alvo ou o sistema de transporte do fármaco, com uma frequência de mutações espontâneas variando de  $10^{-7}$  a  $10^{-8}$ . No entanto, a resistência mediada por plasmídeos é clinicamente mais relevante, especialmente em bacilos Gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, pois confere resistência a múltiplos fármacos e se dissemina rapidamente entre células, principalmente por conjugação (Levinson *et al.*, 2021). Nesse contexto, o Quadro 1 ilustra as principais formas de resistência presentes nessa bactéria, destacando tanto os mecanismos intrínsecos quanto os adquiridos, que contribuem para sua capacidade de resistir a diversos antimicrobianos.

QUADRO 1 - Principais Mecanismos de Resistência Antimicrobiana e sua Expressão em *P. aeruginosa*.

Mecanismo	Exemplo importante	Fármacos comumente afetados	Expresso por <i>Pseudomonas</i> ?
Inativação do fármaco	Clivagem pela $\beta$ -lactamase	Fármacos $\beta$ -lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas	Sim
Modificação do alvo do fármaco nas bactérias	1. Mutação nas proteínas de ligação à penicilina	Penicilinas	Sim
	2. Mutação na proteína da subunidade ribossômica 30S	Aminoglicosídeos, como a estreptomicina	Não
	3. Substituição da alanina por lactato no peptidoglicano	Vancomicina	Não
	4. Mutação na DNA-girase	Quinolonas	Sim
	5. Mutação na RNA-polimerase	Rifampicina	Não
	6. Mutação na catalase-peroxidase	Isoniazida	Não
Redução na permeabilidade ao fármaco	Mutação nas proteínas porinas	Penicilinas, aminoglicosídeos e outros	Sim
Exportação do fármaco pelas bactérias	Bomba de resistência a múltiplos fármacos	Tetraciclina, sulfonamidas, quinolonas	Sim

Fonte: Adaptado de Levinson (2021).

## **ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS PARA IDENTIFICAÇÃO DA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

### **MÉTODOS CONVENCIONAIS**

No decurso destes últimos anos, a disseminação mundial das cepas de *Pseudomonas aeruginosa* tornou-se um grande malefício à saúde pública. Mediante esse aspecto, é evidente que as características clínicas em conjunto com os métodos diagnósticos são essenciais para identificação da infecção por *P. aeruginosa*, bem como o tratamento da mesma (Brasil, 2020).

Preliminarmente, encontra-se alguns métodos diagnósticos que contribuem com a pesquisa e melhor direcionamento do tratamento da bactéria em questão. Dentre esses, o método de cultura, testes moleculares e o antibiograma. O diagnóstico definitivo é baseado no isolamento de *P. aeruginosa* do local envolvido, como o ágar-sangue e o ágar MacConkey. Desse modo, elas carecem de incubação em condições aeróbias, entretanto, na presença de nitrato essas desenvolvem mesmo em meio anaeróbico (Murray; Rosenthal; Pfaller, 2022).

Nesse caso, deve ser realizado: cultura de sangue para infecções sistêmicas (bacteremia ou relacionadas a cateter); cultura de escarro, de sangue ou lavagem broncoalveolar para pneumonia e fibrose cística respectivamente, com preferência do uso do método não invasivo para coleta, como a indução do escarro ou expectoração espontânea; para infecções geniturinárias a cultura de urina; cultura de fluido espinhal para meningite e cultura óssea para osteomielite (Wu *et al.*, 2011).

No que se condiz ao diagnóstico molecular, este é normalmente realizado para acompanhamento do paciente (Parkins; Somayaji; Waters, 2018). Nesse sentido, entre eles, tem-se a eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), considerada o padrão ouro para genotipar os isolados clínicos e a reação em cadeia da polimerase (PCR). A PFGE tem como objetivo separar grandes fragmentos de DNA, por meio da reorientação deste em gel pela ação de campos elétricos alternados, sendo assim, salutar para detecção de surtos epidemiológicos, pois permite a comparação de cepas bacteriológicas de acordo com o padrão das bandas formadas. Desse modo, essa metodologia permite diferenciar isolados bacterianos geneticamente relacionados e o rastreamento preciso da fonte dessas infecções, ajudando a identificar a propagação clonal de cepas resistentes dentro de unidades hospitalares (Dos santos; Bertolli, 2024).

O PCR possibilita a amplificação de um pequeno fragmento de DNA em diversas cópias, o que permite a sua utilização para análise genéticas, diagnósticos de doenças virais e caracterização genética de microrganismos patogênicos (Oliveira *et al.*, 2007). Essa apresenta alta sensibilidade e especificidade e é frequentemente realizada em regiões com alta prevalência de certos isolados. Nesta o DNA alvo é amplificado e visualizado, e para isso é necessário uma série de ciclos com variações de temperatura, que consiste em três etapas: na primeira etapa, ocorre a desnaturação do DNA em temperaturas superiores a 90 °C; na segunda, ocorre o anelamento dos iniciadores necessários para a produção da nova fita de DNA, com temperatura entre 37- 60 °C e; na terceira etapa, ocorre a extensão da cadeia nucleotídica sob ação da enzima DNA polimerase a 72 °C (Lorenz, 2012; Green; Sambrook, 2019).

Assim sendo, as técnicas eletroforéticas associadas às técnicas de PCR proporcionam a caracterização molecular de vários microrganismos, contribuem com a implementação de medidas de controle e prevenção, visualiza as práticas de controle de infecção hospitalar e facilita o direcionamento do tratamento para a mesma (Brasil, 2020).

Ademais, o antibiograma, também denominado de teste de resistência ou susceptibilidade, é salutar para a escolha e administração correta do medicamento em questão, bem como, o manejo ideal do paciente. Este pode ser desenvolvido através de métodos qualitativos ou quantitativos (Larrosa, 2023).

Os métodos qualitativos apontam apenas se o microorganismo é sensível, intermediário (necessitando exposição aumentada ao fármaco) ou resistente a determinado agente antimicrobiano. Em contrapartida, os métodos quantitativos, além de obterem essa mesma informação qualitativa, também determinam a concentração inibitória mínima (CIM), que é a menor concentração (em mg/mL) do agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento bacteriano visível *in vitro*. Dentre o método qualitativo temos o disco-difusão que é o mais utilizado e já o método quantitativo pode ser definida por três metodologias diferentes, como: a diluição em ágar, diluição em caldo ou utilizando fitas de gradiente de concentração do antimicrobiano (Alonsoa *et al.*, 2021).

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ATUAIS

Com o passar dos anos, foram se desenvolvendo outros métodos de diagnóstico da *Pseudomonas* e demais bactérias. Dentre eles podemos citar PCR -Multiplex, PCR em tempo real e Sequenciamento de nova geração (NGS) (Brasil, 2020).

### **PCR-Multiplex**

Caracterizado por uma reação na qual são adicionados dois ou mais pares de iniciadores. Logo, com apenas uma é feita a detecção de mais de um fragmento no DNA a ser estudado. Nessa técnica as temperaturas de anelamento dos iniciadores são bem próximas umas das outras, para que ocorra o processo de amplificação corretamente. Desse modo, essa é muito empregada para detecção de mais de um gene de resistência. Além disso, para sua efetivação, o método é mais rápido e econômico (Faggioli; Luigi, 2022).

### **PCR em Tempo Real**

Destaca-se ainda o PCR em tempo real, um método considerado semi quantitativo (q-PCR) com alta sensibilidade e rapidez. Nesse processo, não é necessário submeter os amplicons (moléculas de DNA já amplificadas) gerados a uma corrida eletroforética, portanto, sua detecção ocorre juntamente à amplificação. O fragmento de DNA gerado é identificado por emissão de fluorescência, que pode ser feita de duas formas: a adição de um corante como o SYBR Green à reação, que se liga ao DNA de dupla fita de maneira inespecífica ou a adição de sondas específicas para o DNA alvo marcadas com fluoróforos repórteres (Harshitha; Arunraj, 2021).

Dentre suas vantagens, estão: detecção de pequenas quantidades de DNA na amostra, a quantificação de sequências de DNA alvo em diferentes matrizes, maior rapidez na obtenção do resultado, além de diminuir o risco de contaminação cruzada por não ser necessária nenhuma outra manipulação da amostra após o processo de amplificação (Kralik; Ricchi, 2017).

## Sequenciamento de Nova Geração

Por fim, o sequenciamento de nova geração tem contribuído para as investigações epidemiológicas, pois permite acessar várias informações dos microrganismos em questão, de forma rápida e eficiente. Através dessas informações é possível detectar os mecanismos de resistência cromossômicos; comparar os fatores genéticos responsáveis por essa disseminação; detectar genes de virulência e apontar a correspondência genética entre dois isolados bacterianos (Hu; Monos; Dinh, 2021).

Desse modo, sabe-se que para melhor análise desses microrganismos esses devem ser unidos em uma sequência maior, porém essa metodologia fornece vários fragmentos do DNA e conseqüentemente uma grande quantidade de sequências repetidas, o que dificulta a montagem pela sobreposição destas regiões (Didelot *et al.*, 2012; Lorenz, 2012).

## Desafios no diagnóstico de cepas resistentes

Apesar dos diversos métodos diagnósticos disponíveis, existem alguns fatores que dificultam a sua identificação e acabam por retardar o seu tratamento, podendo ter desfechos desfavoráveis. Nesse contexto, a falta de padronização nos testes de sensibilidade, a apresentação de fenótipos heterorresistentes, a formação de biofilmes, resistência a multidrogas e a velocidade de detecção dificultam esse processo (Mielko *et al.*, 2019).

Os testes de sensibilidade geralmente são padronizados de forma diferente de acordo com cada laboratório, o que pode levar a variações nos resultados de susceptibilidade antimicrobiana. Vale ressaltar, que algumas cepas de *P. aeruginosa* apresentam heterorresistência, dificultando a identificação das mesmas, visto que o teste inicial pode não capturar esses diferentes níveis de resistência. A formação dos biofilmes, dificulta o acesso às bactérias e assim complexifica a detecção dessas cepas. Ademais e não menos importante, os métodos de cultura e antibiograma demandam alguns dias para serem concluídos, nesse contexto, em caso de necessidade de identificação e tratamento rápido, essa velocidade de detecção deixa a desejar. Diante disso, os testes moleculares estão disponíveis, porém ainda não são amplamente acessíveis (Tamma *et al.*, 2022).

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

### ANTIBIÓTICOS E ESQUEMAS COMBINADOS

Até que os resultados de cultura e sensibilidade estejam disponíveis, a primeira linha de tratamento para as infecções causadas por *P. aeruginosa* se baseia no uso de antibióticos de amplo espectro contra microrganismos gram-negativos, como carbapenêmicos, cefalosporinas, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (Wilson; Pandey, 2023).

A escolha do antibiótico deve, idealmente, se basear no perfil de suscetibilidade bacteriana. O uso racional dos agentes é fundamental para evitar o desenvolvimento de resistência, sendo indicado o uso de agentes não carbapenêmicos tradicionais e das fluoroquinolonas, reservando o uso dos carbapenêmicos para futuras infecções potencialmente resistentes aos medicamentos. Ademais, há a opção de usar os B-lactâmicos mais novos (ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam) especialmente para tratar isolados resistentes a carbapenêmicos (Tamma *et al.*, 2024).

Todavia, até mesmo essas novas combinações têm demonstrado eficácia limitada em diversos casos. No estudo de vigilância global conduzido por Karlowsky *et al.* (2023), foi observado que ceftazidima-avibactam e ceftolozano-tazobactam exerceram atividade *in vitro* contra apenas 75% das cepas carbapenemase- negativas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos (CRPA) e <15% das cepas produtoras de carbapenemase de CRPA. Esses resultados revelam que, embora estejam surgindo novas opções terapêuticas, a resistência bacteriana continua sendo um grande desafio.

Diante do número crescente de bactérias multirresistentes, alguns critérios foram criados para classificar esses microrganismos de acordo com sua resistência aos antibióticos. As bactérias multirresistentes (MDR) apresentam resistência a antimicrobianos pertencentes a três ou mais diferentes classes. Entretanto, uma espécie extensivamente resistente (XDR) apresenta sensibilidade apenas a antimicrobianos pertencentes a, no máximo, duas classes (Brasil, 2020).

Nesse contexto, novas combinações estão sendo testadas visando a ampliação das opções terapêuticas. Moeck *et al.* (2024), realizaram um ensaio clínico que comparou o uso de Cefepime-taniborbactam e Meropenem em infecções complicadas do trato

urinário, revelando que cefepime-taniborbactam obteve sucesso clínico em 81,3% dos pacientes com *P. aeruginosa*, enquanto as taxas correspondentes com o uso de Meropenem foram de 85,7%. Esses resultados, embora promissores, ainda mostram que o tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* multirresistente permanece um campo em constante evolução.

O estudo RESTORE-IMI 1, randomizado e duplo-cego, comparou a eficácia de Imipenem/Relebactam com Colistina + Imipenem em infecções por cepas resistentes. Os resultados demonstraram que o Imipenem/Relebactam oferece mais segurança e eficácia, reduzindo a nefrotoxicidade associada ao uso da Colistina. Essa nova combinação, portanto, surge como uma opção promissora no tratamento de infecções causadas por cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*, sendo uma alternativa às terapias tradicionais. Embora haja um avanço significativo com os novos antibióticos e os esquemas combinados, o aumento gradual de cepas MDR e XDR de *P. aeruginosa* destaca a limitação das terapias atuais. Os mecanismos adaptativos desenvolvidos pela bactéria, especialmente em infecções por cepas carbapenemase-produtoras, alertam para a importância de buscar novas estratégias alternativas que não se sujeitem à pressão seletiva dos antibióticos tradicionais (Motsch *et al.*, 2020).

## TERAPIAS INOVADORAS

Tendo em vista a crescente resistência aos antibióticos e o aumento do número de cepas MDR e XDR, novas abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas, seja para atuarem sozinhas ou em conjunto com as terapias convencionais. Essas estratégias incluem a terapia fágica, a inibição de quorum sensing, o uso de nanopartículas, dentre outros recursos (Pang *et al.*, 2019).

### **Terapia Fágica**

Bacteriófagos são vírus que infectam bactérias. Esses vírus possuem a capacidade de inserir seu material genético no cromossomo do hospedeiro, replicando-se junto com o DNA da bactéria infectada. Dessa forma, eles podem induzir a lise do microrganismo alvo, sendo liberados para iniciar um novo ciclo de infecção (Chegini *et al.*, 2020).

A terapia fágica tem se mostrado relevante na eliminação de biofilmes de *P. aeruginosa* em estudos *in vitro*. Por exemplo, no estudo de Adnan *et al.* (2020), o bacteriófago M-1, obtido em águas residuais, foi usado para eliminar biofilmes de *P.*

*aeruginosa* multirresistente em ambiente laboratorial. O uso desse fago levou a diminuição da taxa de crescimento bacteriana e dos biofilmes após apenas 6 horas de tratamento, evidenciando o potencial dessa estratégia no manejo de infecções resistentes. Destaca-se também, o uso dessa estratégia em infecções pulmonares crônicas. O estudo de Waters *et al.* (2021), demonstrou a redução da carga bacteriana em infecções pulmonares, os fagos conseguiram eliminar as bactérias sem danificar as células humanas, conferindo eficácia e segurança a essa alternativa terapêutica.

### **Inibição do Quorum Sensing**

A *P. aeruginosa* possui o sistema de quorum sensing (QS), um mecanismo que permite o controle de sua expressão genética, sendo fundamental na regulação da virulência e na formação de biofilme. Nesse contexto, a inibição do quorum sensing desponta como uma estratégia inovadora no controle de infecções por *P. aeruginosa*, diminuindo a formação do biofilme. Entretanto, como descrito no estudo de Kölher *et al.* (2010), a inibição desse mecanismo pode selecionar cepas mais cooperativas e virulentas. Isso ocorre devido a persistência de populações bacterianas menos dependentes da comunicação, elas se adaptam perante a inibição do QS, aumentando a complexidade das infecções. Esses resultados destacam a importância de compreender de forma mais ampla as consequências evolutivas dessa abordagem antes de testá-la em ambientes clínicos, tendo em vista o risco da seleção de cepas mais virulentas comprometer a eficácia do tratamento.

### **Nanopartículas**

Outra estratégia inovadora é o uso de nanopartículas no combate a infecções por *P. aeruginosa* multirresistente. De acordo com Wang, Hu e Shao (2017), as nanopartículas metálicas, como as de óxido de zinco e as de prata, podem causar danos oxidativos e liberar íons metálicos que afetam o metabolismo celular. Essa atividade antimicrobiana pode ser útil no combate a bactérias resistentes às terapias tradicionais, podendo ser explorada como uma terapia alternativa ou adjunta.

## **Conclusão**

Embora haja um avanço na criação de novos antibióticos e tratamentos combinados, a resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa* ainda representa um grande desafio para a saúde pública. Alternativas terapêuticas, como a terapia fágica, possuem um grande potencial, no entanto, ainda há uma longa jornada para vencer a resistência generalizada. Assim, novas pesquisas são fundamentais para desenvolver opções de tratamento mais assertivas, minimizando as complicações causadas pela infecção por cepas MDR e XDR.

## Referências

- ADNAN, M.; SHAH, M. R. A.; JAMAL, M.; JALIL, F.; ANDLEEB, S.; NAWAZ, M. A. *et al.* Isolation and characterization of bacteriophage to control multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* planktonic cells and biofilm. **Biologicals**, v. 63, p. 89-96, 2020.
- ALONSOA, D.A.; CAMPOS, L.N.; LLAMAZARES, C.M.; CALVO, C.; BAQUERO-ARTIGAO, F.B. Novedades en el antibiograma: ya no significa sensibilidad intermedia. **Anales de pediatria**, v.21, n.96, p. 147-164, 2021.
- BILLINGS, N.; MILLAN, M.; CALDARA, M.; RUSCONI, R.; TARASOVA, Y.; STOCKER, R. *et al.* O componente Psl da matriz extracelular fornece defesa antibiótica de ação rápida em biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*. **PLOS Pathogens**, v. 9, n. 8, p. 1-12, 2013.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. **Deteção dos principais mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos pelo laboratório de microbiologia clínica**, v.10, p.160, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Boletim Epidemiológico**. v. 55, n. 2, 2024.
- BRUZAUD, J.; TARRADE, J.; COUDREUSE, A.; CANETTE, A.; HERRY, J.; GIVENCHY, E. *et al.* Flagelos, mas não pili tipo IV, estão envolvidos na adesão inicial de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 a superfícies hidrofóbicas ou super-hidrofóbicas. **Colóides e Superfícies B: Biointerfaces**, v. 1, n. 131, p. 59-66, 2015.
- BOUCHER, H. W.; TALBOT, G. H.; BRADLEY, J. S.; EDWARDS, J. E.; GILBERT, D.; RICE, L. B. *et al.* Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, p. 1–12, 2009.
- BUCIOR, I.; PIELAGE, J.; ENGEL, J. Os pili e flagelos de *Pseudomonas aeruginosa* mediam eventos distintos de ligação e sinalização na superfície apical e basolateral do epitélio das vias aéreas. **PLoS Pathogens**, v. 8, n. 4, p. 1-18, 2012.
- CHEGINI, Z.; KHOSH BAYAN, A.; MOGHADAM, M. T.; FARAHANI, I.; JAZIREIAN, P.; SHARIATI, A. Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 1, 2020.
- CROSS, A.; RAGHURAM, V.; WANG, Z.; DEY, D.; GOLDBERG, J. A superprodução do fator AlgT Sigma é letal para *Pseudomonas aeruginosa* mucoide. **Journal of Bacteriology**, v. 202, n. 22, p. 1-12, 2020.
- CURRAN, C.; BOLIG, T.; TORABI-PARIZI, P. Mecanismos e terapias direcionadas para infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 6, p. 708–727, 2018.

DENG, W.; MARSHALL, N.; ROWLAND, J.; MCCOY, J.; WORRALL, L.; SANTOS, A. *et al.* Montagem, estrutura, função e regulação de sistemas de secreção tipo III. **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 6, p. 323-337, 2017.

DIDELOT, X.; BOWDEN, R.; WILSON, D.; PETO, T.; CROOK, D. Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. **Nat Rev Genet**, v.13, n.9, p.601-612,2012.

DOS SANTOS, I.B.; BERTOLLI, N.F.; Utilização de técnicas de pcr na detecção de tuberculose no monitoramento da saúde em primatas não humanos de cativeiro-revisão de literatura. **Revista Tópicos**, v. 2, n. 10, ISSN: 2965-6672, 2024.

FAGGIOLI, F.; LUIGI, M. Multiplex RT-PCR. **Methods in molecular biology** (Clifton, N.J.) v. 2316, p. 163-179, 2022.

FAZLI, M.; ALMBLAD, H.; RYBTKE, M.; GIVSKOV, M.; EBERL, L.; TOLKERNIELSEN, T. Regulação da formação de biofilme em espécies de *Pseudomonas* e *Burkholderia*. **Environmental Microbiology**, v. 16, n. 7, p. 1961-1981, 2014.

FLEMMING, H.; WUERTZ, S. Bactérias e arqueias na Terra e sua abundância em biofilms. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 4, p. 247-260, 2019.

GONÇALVES, B. S.; GOULART, N. S. S. **Principais aspectos da Pseudomonas aeruginosa – revisão bibliográfica**. 25 p. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado junto ao Curso de Ciências Biológicas (Bacharel em Ciências Biológicas) - Modalidade Médica, da Escola de Ciências Médica, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2021.

GREEN, M.; SAMBROOK, J. Polymerase Chain Reaction. **Cold Spring Harb Protocol**, n.6, 2019.

HADADI-FISHANI, M.; KHALEDI, A.; FATEMI-NASAB, Z. S. Correlation between biofilm formation and antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: a meta-analysis. **Infezioni in Medicina**, v. 28, n. 1, p. 47-54, 2020.

HALL, S.; MCDERMOTT, C.; ANOOPKUMAR-DUKIE, S.; MCFARLAND, A.; FORBES, A.; PERKINS, A. *et al.* Efeitos celulares da piocianina, um fator de virulência secretado de *Pseudomonas aeruginosa*. **Toxinas**, v. 8, n. 236, p. 2-14, 2016.

HARSHITHA, R.; ARUNRAJ, D.R. Real-time quantitative PCR: A tool for absolute and relative quantification. **Biochemistry and molecular biology education: a bimonthly publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology**vol. v. 49, n. 5, p. 800-812, 2021.

HU, T.; CHITNIS, N.; MONOS, D.; DINH, A. Next-generation sequencing technologies: An overview. **Human immunology**, v. 82, n. 11, p. 801-811, 2021.

HUSZCZYNSKI, S.; LAM, J.; KHURSIGARA, C. O papel do lipopolissacarídeo de *Pseudomonas aeruginosa* na patogênese e fisiologia bacteriana. **Pathogens**, v. 9, n. 6, p. 1-22, 2020.

IRIE, Y.; BORLEE, B.; O'CONNOR, J.; COLINA, P.; HARWOOD, C.; WOZNIAK, D. *et al.* O exopolissacarídeo autoproduzido é um sinal que estimula a formação de biofilme em *Pseudomonas aeruginosa*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. EUA, v. 109, n. 50, p. 20632-20636, 2012.

JACOBSEN, T.; BARDIAUX, B.; FRANCTIC, O.; IZADI-PRUNEYRE, N.; NILGES, M. Estrutura e função de pilinas menores de pili tipo IV. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 209, n. 3, p. 301-308, 2020.

JAVANMARDI, F.; EMANMI, A.; PIRBONYEH, N.; KESHAVARZI, A.; RAJAEI, M. Uma revisão sistemática e meta-análise sobre a prevalência de exotoxinas em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* adquiridos em hospitais. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 75, p. 104037, 2019.

JENNINGS, L.; STOREK, K.; LEDVINA, H.; COULON, C.; MARMONT, L.; SADOVSKAYA, I. *et al.* Pel é um exopolissacarídeo catiônico que faz a ligação cruzada do DNA extracelular na matriz do biofilme de *Pseudomonas aeruginosa*. **Proceedings of the National Academy of Sciences EUA**, v. 112, n. 36, p. 11353-11358, 2015.

JONES, C.; WOZNIAK, D. Psl Produzido por Mucoide *Pseudomonas aeruginosa* Contribui para o Estabelecimento de Biofilmes e Evasão Imunológica. **mBio**, v. 8, n. 3, p. 1-14, 2017.

JURADO-MARTIM, I.; SAINZ-MEJIAS, M.; MCCLEAN, S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3128, p. 1-35, 2021.

KALLUF, K. O.; AREND, L. N.; WUICIK, T. E.; PILONETTO, M.; TUON, F. F. Molecular epidemiology of SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* by rep-PCR in hospitals in Paraná, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases**, v. 49, p. 130–133, 2017.

KARLOWSKY, J. A.; HACKEL, M. A.; WISE, M. G.; SIX, D. A.; UEHARA, T.; DAIGLE, D. M. *et al.* In Vitro Activity of Cefepime-Taniborbactam and Comparators against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacilli from 2018 to 2020: Results from the Global Evaluation of Antimicrobial Resistance via Surveillance (GEARS) Program. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 67, n. 1, 2022.

KÖHLER, T.; PERRON, G. G.; BUCKLING, A.; DELDEN, V. C. Quorum sensing inhibition selects for virulence and cooperation in *Pseudomonas aeruginosa*. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 5, e1000883, 2010.

KRALIK, P.; RICCHI, M. Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. **Front Microbiol**, v.8, p. 108, 2017.

LARROSA, M.N.; CANUT-BLASCO, A.; BENITO, N.; CANTÓN, R.; CERCENADO, E.; DOCOBO-PÉREZ, F. *et al.* Spanish Antibiogram Committee (COESANT) recommendations for cumulative antibiogram reports. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 41, n. 7, p. 430-435, 2023.

LEE, J. H.; KIM, N. H.; JANG, K. M.; JIN, H.; SHIN, K.; JEONG, B. C. *et al.* Prioritization of critical factors for surveillance of the dissemination of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15209, 2023

LEVINSON, W.; CHIN-HONG, P.; JOYCE, E.; NUSSBAUM, J.; SCHWARTZ, B. **Microbiologia médica e imunologia: um manual clínico para doenças infecciosas**. 15. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2021, 84p.

LORENZ, T. Polymerase Chain Reaction: Basic Protocol Plus Troubleshooting and Optimization Strategies. **J Vis Exp**, n. 63, p. 3998, 2012.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; BENDER, K. S.; STAHL, D. A. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2016. E-book. ISBN 9788582712986. p. 488.

MIELKO, K.A.; JABLONSKI, S.J.; MILCZEWSKA, J.; SANDS, D.; LUKASZEWICZ, S.; MLYNARZ, P. Metabolomic studies of *Pseudomonas aeruginosa*. **World journal of microbiology & biotechnology**, v. 35, n.11, p. 178, 2019.

MOECK, G.; GASINK, L. B.; MENDES, R. E.; WOOSLEY, L. N.; DORR, M.; CHEN, H. *et al.* Patient outcomes by baseline pathogen resistance phenotype and genotype in CERTAIN-1, a Phase 3 study of cefepime-taniborbactam versus meropenem in adults with complicated urinary tract infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 68, n. 7, 2024.

MOTSCH, J.; OLIVEIRA, C.M; STUS, V.; KÖKSAL, I.; LYULKO, O.; BOUCHER, H. W.; KAYE, K. S. *et al.* RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. **Clinical infectious diseases**, v. 70, n. 9, p. 1799–1808, 2020.

MURRAY, P.; ROSENTHAL, K.; PFALLER, M. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, p. 287 - 294, 2022.

NEVES, P. R.; MAMIZUKA, E. M.; LEVY, C. E.; LINCOPAN, N. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an endemic problem in Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, p. 409-420, 2011.

OLIVEIRA, M.; REGITANO, L.; ROESE, A.; ANTHONISEN, D.; PATROCÍNIO, E.; PARMA, M. *et al.* Fundamentos teórico-práticos e protocolos de extração e de amplificação de DNA por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase. **São Carlos: Embrapa Pecuária Sudeste**, p. 16-32, 2007.

O'NEILL, J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. **The Review on Antimicrobial Resistance**, 20p, 2014.

PANG, Z.; RAUDONIS, R.; GLICK, B. R.; LIN, T. J.; CHENG, Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology Advances**, v. 37, n. 1, p. 177-192, 2019.

PARKINS, M.; SOMAYAJI, R.; WATERS, V. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. **Clin Microbiol Rev**, v.31, n.4, 2018.

REYNOLDS, D.; KOLLEF, M. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update. **Drugs**, v. 81, n. 18, p. 2117-2131, 2021.

ROSENTHAL, V. D.; AL-ABDELY, H. M.; EL-KHOLY, A. A.; ALKHAWAJA, S. A. A.; LEBLEBICIOGLU, H.; MEHTA, Y. *et al.* International Nosocomial Infection Control Consortium report: data summary of 50 countries for 2010-2015: device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v. 44, n. 12, p. 1495-1504, 2016.

SANTAJIT, S.; SEESUAY, W.; MAHASONGKRAM, K.; SOOKRUNG, N.; AMPAWONG, S.; REAMTONG, O. *et al.* Human single-chain antibodies that neutralize *Pseudomonas aeruginosa*-exotoxin A-mediated cellular apoptosis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 14928, p. 2-15, 2019.

TACCONELLI, E.; CARRARA, E.; SAVOLDI, A.; HARBART, S.; MENDELSON, M.; MONNET, D. L. *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 18, p. 318–327, 2018.

TAMMA, P. D.; AITKEN, S.L.; BONOMO, R.A.; MATHERS, A.J.; DUIN, D., CLANCY, C.J. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing enterobacterales, carbapenem-resistant enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult to treat resistance. **Clinical Infectious Disease**, v.75, n.2, p. 187–212, 2022.

TAMMA, P. D.; HEIL, E. L.; JUSTO, J. A.; MATHERS, A. J.; SATLIN, M. J.; BONOMO, R. A. Infectious Diseases Society of America guidance on treatment of antimicrobial-resistant gram-negative bacterial infections. **Infectious Diseases Society of America**, 2024.

THI, M.; WIBOWO, D.; REHM, B. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 2-25, 2020.

TORRENS, G.; HERNÁNDEZ, S. B.; AYALA, J. A.; MOYA, B.; JUAN, C.; CAVA, F. *et al.* Regulation of AmpC-mediated  $\beta$ -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: different pathways, different signaling. **mSystems**, v. 4, n. 6, e00524-19, 2019.

TUON, F.; DANTAS, L.; SUSS, P.; RIBEIRO, V. Patogênese do biofilme de *Pseudomonas aeruginosa*: uma revisão. **Pathogens**, v. 11, n. 300, p. 1-19, 2022.

UDE, J.; TRIPATHI, V.; BUYCK, J. M.; SÖDERHOLM, S.; CUNRATH, O.; FANOUS, J. *et al.* Outer membrane permeability: Antimicrobials and diverse nutrients bypass porins in *Pseudomonas aeruginosa*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 118, n. 31, e2107644118, 2021.

VINCENT, J. L.; SAKR, Y.; SINGER, M.; MARTIN-LOECHES, I.; MACHADO, F. R.; MARSHALL, J. *et al.* Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. **JAMA**, v. 323, n. 15, p. 1478-1487, 2020.

WANG, L.; HU, C.; SHAO, L. The antimicrobial activity of nanoparticles: Present situation and prospects for the future. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 1227-1249, 2017.

WATERS, E. M.; NEILL, D. R.; KAMAN, B.; SAHOTA, J. S.; CLOKIE, M. R. J.; WINSTANLEY, C. *et al.* Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa*. **Thorax**, v. 72, n. 7, p. 666-667, 2017.

WILSON, M. G.; PANDEY, S. *Pseudomonas aeruginosa*. **StatPearls**, Treasure Island (FL), 2023.

WU, D.; CHAN, W.; METELITSA, A.; FIORILLO, L.; LIN, A. Pseudomonas skin infection: clinical features, epidemiology, and management. **Am J Clin Dermatol**, v.12, n.3, p. 159 - 169, 2011.

ZHAO, A.; SUN, J.; LIU, Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 6, n. 12, 2023.