



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS

BIANCA SOUZA GONÇALVES
NATHÁLIA SOUZA SILVA GOULART

Principais aspectos da *Pseudomonas aeruginosa* – revisão bibliográfica

GOIÂNIA – GO

2021



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS

BIANCA SOUZA GONÇALVES
NATHÁLIA SOUZA SILVA GOULART

Principais aspectos da *Pseudomonas aeruginosa* – revisão bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado junto ao Curso de
Ciências Biológicas - Modalidade
Médica, da Escola de Ciências
Médica, Farmacêuticas e
Biomédicas, da Pontifícia
Universidade Católica de Goiás,
como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel

Orientador(a): Prof. Dr^a. Renata
Carneiro Ferreira Souto

GOIÂNIA – GO

2021

RESUMO

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa, que apresenta mobilidade a partir do flagelo monotríquio, não forma esporos e é aeróbica estrita. Este trabalho teve como objetivo descrever os principais aspectos relacionados a este agente, como características gerais, infecções e resistência aos antimicrobianos, assim o presente estudo consistiu em uma revisão bibliográfica narrativa. Esse microrganismo não fermenta carboidratos, no entanto é capaz de produzir citocromo-oxidase, arginina desidrolase e ornitina descarboxilase. Além disso, apresenta distribuição cosmopolita, sendo encontrado como um agente infeccioso tanto em comunidades quanto em hospitais, com capacidade de causar desde infecções superficiais na pele até sepse fulminante. Esta bactéria é considerada um dos patógenos mais virulentos da família *Pseudomonadaceae*, por apresentar componentes patogênicos estruturais e secretados, além da sua importante característica de multirresistência aos antimicrobianos, associada a mecanismos enzimáticos e/ou mutacionais, como produção de enzimas inativadoras de antibióticos, baixa permeabilidade da membrana externa, superexpressão de bombas de efluxo, perda de porinas e presença de proteínas de ligação à penicilina. O diagnóstico laboratorial é baseado no cultivo em meios adequados, aspectos das colônias, características morfotintoriais e bioquímicas, produção de pigmentos fluorescentes, como a pioverdina e piocianina, ou mesmo por métodos imunológicos com base na pesquisa de anticorpos específicos. Devido a sua importância na saúde pública como agente causador de infecções e perfil de resistência, faz-se necessária a observação e utilização das medidas eficazes para prevenção da transmissão e controle das doenças causadas, principalmente, por cepas multirresistentes.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*; Farmacorresistência bacteriana; Infecções por *Pseudomonas aeruginosa*; Patogenia.

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is a Gram-negative bacterium, which has mobility from the monotrichal flagellum, does not form spores and is strict aerobics. This study aimed to describe the main aspects related to this agent, such as general characteristics, infections, and resistance, so the present study consisted of a narrative bibliographic review. This microorganism does not ferment carbohydrates; however, it is capable of producing cytochrome oxidase, arginine dehydrolase and ornithine decarboxylase. This bacillus has a cosmopolitan distribution, being found as an infectious agent both in communities and in hospitals, with the capacity to cause everything from superficial skin infections to fulminant sepsis. This bacterium is considered one of the most virulent pathogens in the Pseudomonadaceae family, due to its structural and secreted pathogenic components, in addition to its important characteristic of multidrug resistance to antimicrobials, associated with enzymatic and / or mutational mechanisms, such as production of antibiotic inactivating enzymes, low permeability of the outer membrane, overexpression of efflux pumps, loss of porins and the presence of penicillin-binding proteins. The laboratory diagnosis is based on the cultivation in appropriate medium, aspects of the colonies, morphotintorial and biochemical characteristics, production of fluorescent pigments, such as pyoverdine and pyocyanin, or even by immunological methods based on the search for specific antibodies. Due to its importance in public health as an agent that causes infections and a resistance profile, it is necessary to observe and use effective measures to prevent the transmission and control of diseases caused mainly by multidrug-resistant strains.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; Bacterial drug resistance; Infections with *Pseudomonas aeruginosa*; Pathogenesis.

LISTA DE ABREVIACOES

ELISA (ENZYM LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)

UTIs (UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO)

LPSs (LIPOPOLISSACARIDEOS)

PBPs (PROTEINAS DE LIGAO  PENICILINA)

DNA (ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO)

RNA (ÁCIDO RIBONUCLEICO)

ATP (ADENOSINA TRIFOSFATO)

Sumário

Introdução	1
Metodologia	2
Desenvolvimento	2
Características gerais da bactéria.....	2
Patogenia e fatores patogênicos.....	3
1. Componentes estruturais.....	4
1.1. Pili	4
1.2. Flagelo	4
1.3. Lipopolissacarídeos	4
2. Compostos secretados	5
2.1. Alginato	5
2.2. Enzimas.....	5
2.3. Pigmentos.....	6
2.4. Biofilme	6
Principais infecções	7
Tratamento e resistência bacteriana	8
1. β -lactâmicos	8
2. Aminoglicosídeos	9
3. Polimixinas	10
4. Fluoroquinolonas	10
Diagnóstico laboratorial	11
Considerações finais.....	11
Referências bibliográficas	12

Introdução

A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo Gram-negativo, apresenta flagelo monotríquio, não formador de esporos e aeróbico estrito. Além disso, pode se apresentar como célula isolada, aos pares ou em cadeias curtas (1,2). Uma característica importante deste grupo de microrganismos é a capacidade de produzir pigmentos fluorescentes, como a pioverdina, piocianina, piorrubina e piomelanina. A produção desses pigmentos pode auxiliar na identificação das espécies deste gênero bacteriano (3). Metabolicamente, a espécie *P. aeruginosa*, não apresenta a capacidade de fermentar carboidratos, mas produz citocromo-oxidase, arginina dehidrolase e ornitina descarboxilase e utiliza o nitrato em substituição ao oxigênio, quando em ambiente anaeróbio (4,5).

A *P. aeruginosa* pode ser considerada a espécie mais virulenta dessa família, isso em razão dos fatores que a caracterizam, assim como a capacidade de aderir às células hospedeiras através das fímbrias, produção de polissacarídeos (alginato), toxinas extracelulares e a presença de lipopolissacarídeos (LPSs) na parede celular (endotoxina) (6).

Essa bactéria possui distribuição cosmopolita e pertence à microbiota normal de plantas e animais, podendo também causar infecções em indivíduos de comunidade ou de ambiente hospitalar (7, 8, 9), onde é comum a circulação de cepas multirresistentes gerando quadros clínicos que compreendem desde infecções superficiais na pele até sepse fulminante (7).

As características de multirresistência desse microrganismo estão associadas a presença de enzimas e mutações que podem ocorrer de forma isolada ou simultânea (10), no entanto para o controle e eliminação da infecção, as drogas de escolha são aquelas pertencentes aos grupos de β -lactâmicos, aminoglicosídeos, polimixinas e fluoroquinolonas (11).

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado verificando as características bacterianas a partir do cultivo e identificação considerando a morfologia das colônias, características estruturais e bioquímicas, produção de pigmentos, ou mesmo por métodos imunológicos, como a pesquisa de anticorpos específicos a partir de ensaios imunoenzimáticos como o ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) (1,12,13,14).

A *P. aeruginosa* é um patógeno multirresistente associado a infecções em humanos, tanto de origem nosocomial quanto de comunidade, tornando-se assim um importante problema de saúde pública. Este trabalho teve como objetivo descrever as principais características desta bactéria considerando aspectos como morfologia, metabolismo, resistência e diagnóstico laboratorial, com o intuito de aprimorar o conhecimento e reforçar sua importância como um agente patogênico.

Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica narrativa, onde foram utilizados livros e artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, a partir do período de 1976 até 2015, disponíveis nas bases de dados Google acadêmico, SciELO, PubMed e portal de Periódicos CAPES. Para a busca foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Pseudomonas aeruginosa*, farmacorresistência bacteriana, infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e patogenia.

Desenvolvimento

Características gerais da bactéria

Descrita pela primeira vez em 1972, por Schroeter, a *P. aeruginosa* pertence à ordem *Pseudomonadales*, família *Pseudomonadaceae*, do gênero *Pseudomonas* (15). Esta bactéria é caracterizada como bacilo Gram-negativo, tendo sua membrana externa composta por proteínas, lipopolissacarídeo e fosfolipídios (16). Aeróbia estrita, não esporulada, pode ser visualizada como célula isolada, aos pares ou em cadeias curtas, apresentando um flagelo polar monotríquico que lhe confere mobilidade (17).

Essa espécie é considerada um patógeno oportunista, devido a sua versatilidade nutricional e distribuição cosmopolita. Comumente pode ser encontrada tanto na natureza habitando solo, água e vegetais; bem como em ambiente hospitalar, como pias, equipamentos ou mesmo dispositivos que atravessam a barreira cutânea-mucosa, apresentando também a capacidade de colonizar regiões úmidas da pele, incluindo as axilas, região anogenital e ouvido externo (18).

Uma importante forma de identificar laboratorialmente esta espécie bacteriana é verificando suas características metabólicas. As cepas de *P. aeruginosa* são consideradas

não fermentadoras de carboidratos, sendo que o catabolismo da glicose e outros açúcares ocorre pela via de Entner-Doudoroff (5). Além disso, essa espécie bacteriana apresenta a capacidade de produzir enzimas como citocromo-oxidase, arginina desidrolase e ornitina descarboxilase (4).

Outra característica importante dessa espécie é a produção de pigmentos fluorescentes, como a piocianina e a pioverdina, também utilizadas para a sua identificação. A pioverdina é identificada como um sideróforo presente no mecanismo de regulação da absorção do ferro e a piocianina participa do processo de transporte de elétrons (18,19,20,21).

Considerando o uso do oxigênio a *P. aeruginosa* é caracterizada como aeróbia estrita, ou seja, utiliza esse elemento como o aceptor final de elétrons. Contudo, em condições de anaerobiose, o nitrato pode ser usado como aceptor final alternativo, permitindo o crescimento do microrganismo (5).

Patogenia e fatores patogênicos

A patogenia da infecção bacteriana, na maior parte dos casos, compreende o início do processo infeccioso e os mecanismos que levam ao aparecimento de sinais e sintomas da doença (22). O processo de colonização e infecção causado pela *P. aeruginosa* tem início com o comprometimento das defesas imunológicas do indivíduo (23).

Essa espécie bacteriana é considerada como um patógeno oportunista, ubíquo, resistente ao meio ambiente (24,25) e está associada à graves infecções em pacientes com o sistema imunológico comprometido. Por ser invasivo e citotóxico, este microrganismo pode causar dano tecidual, disseminação sistêmica, septicemia e morte (22).

A capacidade da *P. aeruginosa* em causar diversos tipos de infecções deve-se aos fatores patogênicos que esta bactéria apresenta (26). Esse agente é conhecido por causar infecções agudas, em decorrência da produção de toxinas e infecções crônicas por sua capacidade em formar biofilme, acometendo principalmente pacientes queimados, com fibrose cística pulmonar e internados em unidades de tratamento intensivo (UTIs) (27).

Considerando os fatores de virulência, estes podem ser tanto componentes estruturais como pili, flagelos e lipopolissacarídeos; quanto compostos secretados como alginato, exotoxinas, pigmentos, biofilmes e polissacarídeos extracelulares (18,28).

1. Componentes estruturais

1.1. Pili

O pili recobre a superfície celular, atuando como adesinas e possibilitando a aderência do microrganismo aos receptores do gangliosídeo GM-1, presentes na superfície das células epiteliais do hospedeiro, iniciando assim o processo de colonização (29). A *P. aeruginosa* também utiliza o pili como mecanismo de locomoção, participa na formação de biofilme e incorporação de DNA durante a conjugação (30).

As infecções graves causadas por *P. aeruginosa* ocorrem em geral, a partir da capacidade de colonizar tanto a superfície celular quanto objetos inanimados (31). Esse processo é mediado pelo pili tipo IV polar (T4P). O T4P são filamentos fortes, flexíveis, com a partir de 15 kDa, constituídos por monômeros de pilina, extremamente finos (~ 60-80 Å), e longos (>1micrometro), que suportam força > 100 pN (força normal) (32,33,34).

A adesão da *P. aeruginosa* às células hospedeiras é mediada pela região C-terminal da subunidade estrutural do pili (35). A neuraminidase elimina o ácido siálico e resíduos dos receptores de gangliosídeo GM-1, facilitando a ligação do pili a células suscetíveis (36).

1.2. Flagelo

A capacidade de locomoção dessa espécie ocorre devido a presença de flagelo polar monotríquio. Uma estrutura piliforme composta por proteínas com 12 a 30 nm de diâmetro. A mobilidade presente nessa bactéria através da sua unidade estrutural, é extremamente importante para sua fixação e colonização em superfícies inertes e células hospedeiras (37).

O flagelo pode ser dividido em três partes: o corpo basal incorporado à membrana celular (motor rotativo), o gancho (estrutura intermediária que transfere a força do motor para o filamento) e o filamento responsável por produzir o impulso (38). Este sistema fornece energia para o binário de rotação de um filamento helicoidal das subunidades de repetição de flagelina que funcionam como uma hélice (39).

1.3. Lipopolissacarídeos

Bactérias Gram-negativas possuem em sua membrana o lipopolissacarídeo, uma endotoxina constituída por três regiões: lipídeo A, antígeno O ou S e o cerne. A síntese ocorre na membrana citoplasmática e em seguida a mesma é transportada para a superfície celular, realizando interações com meio externo e receptores da célula hospedeira. As ligações entre

os grupos fosfatos e os oligossacarídeos tornam a membrana estabilizada e possibilita a formação de uma barreira contra moléculas hidrofóbicas (40,41,42).

O LPS é um elemento importante que impacta diretamente na capacidade de virulência da *P. aeruginosa* e na resposta imune do indivíduo infectado. As características estruturais do lipídeo A, as variações do antígeno *O* ou *S* e a suscetibilidade do hospedeiro a este agente patogênico contribuem diretamente na patogenia das infecções associadas à esta bactéria. Uma das contribuições desta interação está na ativação da resposta celular com produção de citocinas inflamatórias como a IL-1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa, dentre outros elementos, responsáveis por modular a capacidade de resposta do hospedeiro ao LPS (43).

Esta endotoxina é liberada apenas quando a membrana externa sofre lise e por sua toxicidade se torna responsável pelas manifestações e infecções sistêmicas causadas por essa bactéria, como a síndrome séptica: febre, choque, oligúria, leucopenia ou leucocitose, coagulação intravascular disseminada e anomalias metabólicas (44,45).

2. Compostos secretados

2.1. Alginato

O alginato é um polissacarídeo produzido por este microrganismo, lhe conferindo um aspecto mucóide e associa-se a formação de longas colônias, denominadas biofilmes (46). A produção do alginato permite a manutenção da estrutura do biofilme, fornecendo resistência física, protege o microrganismo da fagocitose e da atividade de antibióticos como os aminoglicosídeos dificultando assim a erradicação do patógeno (47,48).

2.2. Enzimas

Dentre os fatores patogênicos extracelulares que possibilitam o rompimento celular, a *P. aeruginosa* apresenta enzimas e proteases. Dentre esta primeira estão: elastase, protease alcalina, fosfolipase C, neuraminidase e lectina (49).

As proteases extracelulares (elastase e protease alcalina), atuam quebrando componentes teciduais (50,51). Estas enzimas também podem inativar o sistema complemento, quebrar imunoglobulinas, como a IgG e a IgA, especialmente em pacientes com fibrose cística e degradar citocinas (52).

A fosfolipase C quebra a membrana citoplasmática; destrói o surfactante pulmonar e desativa as opsoninas (23).

A *Pseudomonas aeruginosa* apresenta cinco tipos de sistemas de secreção de toxinas (I, II, III, V e VI), sendo o tipo III (SST3) o principal mecanismo de patogenicidade associado. A partir disso, secreta toxinas importantes como: ExoA, ExoT, ExoS, ExoU e ExoY (53,54). A expressão destas toxinas estão relacionadas com o aumento do dano tecidual, proliferação bacteriana, cicatrização retardada e agravamento da evolução clínica das infecções causadas por esta bactéria (26,55).

2.3. Pigmentos

A *P. aeruginosa* produz dois tipos de pigmentos: a piocianina é um metabólito fluorescente, de coloração azul, ativo nas reações de oxido-redução (4,56) e que apresenta capacidade de catalisar a formação de radicais hidroxila reativos e superóxidos, que podem ocasionar uma lesão tecidual (57). Já a pioverdina, participa da absorção do ferro, e tem sua produção aumentada em baixas concentrações deste íon, sendo classificada como um sideróforo misto formado por uma cadeia de peptídeo variável e um cromóforo (catecolato). Para a absorção de ferro, a *P. aeruginosa* utiliza a pioverdina que é quelante do ferro, através de receptores de membrana externa específicos que regulam a entrada destas moléculas na célula bacteriana (18,28,58).

2.4. Biofilme

Os biofilmes são colônias bacterianas multicelulares, encapsulados em uma matriz extracelular produzida pelas próprias bactérias. Essa matriz é formada por polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos que mediam a relação célula/célula e as interações da célula a superfície (59). Essas associações entre os microrganismos cria uma forma de proteção ao seu desenvolvimento, favorecendo relações simbióticas e permitindo a sobrevivência em ambientes hostis (60).

A existência do biofilme concede às células uma série de vantagens seletivas, como: a adesão a superfícies, proteção contra variações bruscas no ambiente, aumento da variabilidade antigênica, retenção de íons, nutrientes, proteção mecânica e resistência aos biocidas e detergentes. O biofilme formado a partir de cepas de *P. aeruginosa* possibilita a colonização de cateteres vasculares, dispositivos ortopédicos, fômites, aparelhos de

ventilação mecânica entre outros, permitindo assim, o estabelecimento de diversos tipos de infecções associadas a este microrganismo (61).

Principais infecções

A *P. aeruginosa* está entre os microrganismos que mais causam infecções nosocomiais no mundo (23), mas também pode ser a causa de infecções adquiridas na comunidade, como as osteoartrites, endocardites, infecções de pele, tecidos moles, ceratites, pneumonias, principalmente em indivíduos com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (3,62).

As doenças causadas por este agente abrangem desde infecções superficiais na pele a sepsé fulminante (7). A *P. aeruginosa* pode causar infecção aguda pela produção de toxinas e infecção crônica pela ação da camada espessa que consiste no seu biofilme, e ainda, simultaneamente pode ocorrer os dois tipos de infecções pela ação conjunta desses componentes (63).

Pacientes acometidos pela fibrose cística, doença genética complexa, multissistêmica de característica supurativa e associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, apresentam uma predisposição às infecções causadas pela *P. aeruginosa*, uma vez que esse patógeno apresenta a importante capacidade de colonizar o trato respiratório desses indivíduos. A água presente em equipamentos de ventilação mecânica, quando contaminada pode atingir facilmente pacientes hospitalizados, principalmente em uso de medicamentos, em específico, os antimicrobianos e submetidos a procedimentos invasivos (3,64,65).

Já as infecções do trato urinário estão associadas ao uso de cateteres a partir da colonização tanto pela microbiota do paciente, quanto por microrganismos existentes nas mãos dos profissionais responsáveis pelo cuidado com o indivíduo hospitalizado. O tempo de duração do implante está diretamente relacionado ao processo de bacteriúria, podendo causar febre, cistites, pielonefrites, bacteremias e morte por septicemia (66).

Quadros de bacteremia também podem ocorrer, principalmente em pacientes com doenças neoplásicas ou hematológicas. Ou mesmo em outras situações, como queimaduras, endocardite, pneumonia, problemas urológicos e a infecção em neonatos (67).

Em relação as infecções adquiridas na comunidade pode ocorrer foliculite, endocardite, pneumonia, otites externas superficiais e ceratites, também pode acometer o trato gastrointestinal (62).

Tratamento e resistência bacteriana

Os antimicrobianos surgiram com o objetivo de controlar ou eliminar os agentes patogênicos, no entanto estes microrganismos têm desenvolvido e/ou adquirido mecanismos de resistência contra fármacos, favorecendo o avanço das doenças e dificultando o controle e o tratamento das infecções (68).

As classes de antimicrobianos mais utilizadas no tratamento de infecções causadas pela *P. aeruginosa* são os β -lactâmicos, aminoglicosídeos, polimixinas e fluoroquinolonas (11). No entanto, esta bactéria apresenta resistência intrínseca a várias drogas, devido a produção de enzimas inativadoras de antibióticos, baixa permeabilidade de sua membrana externa, superexpressão de bombas de efluxo, perda porinas e presença de proteínas de ligação à penicilina (PBPs) (69,70,71,72).

1. β -lactâmicos

Os β -lactâmicos, importante grupo de antimicrobianos utilizados para tratamento por infecções bacterianas, tanto em ambiente ambulatorial quanto hospitalar; têm como característica a presença de um anel β -lactâmico, estrutura cíclica de quatro átomos com radicais substituintes. Devido as características estruturais da cadeia lateral, estes são divididos em penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos e inibidores das β -lactamases (73).

Essa classe de antibióticos bloqueia a fase final da síntese de peptídeoglicano, se ligando às PBPs e impedindo a formação de uma parede celular integra (73). Como um dos principais mecanismo de resistência à esta classe, está a produção β -lactamases, enzimas capazes de inativar essa droga a partir da hidrólise do anel β -lactâmico e rompimento da ligação amida (74) (75). As β -lactamases estão presentes em estruturas móveis do ácido desoxirribonucleico (DNA) bacteriano, como plasmídeos e íntegrans de classe 1, colaborando assim para a disseminação da resistência entre bactérias de mesma espécie ou mesmo de espécies diferentes (76).

De acordo com Ambler (1980) ou Bush-Jacoby-Medeiros (1995), as β -lactamases podem ser classificadas de duas maneiras. Segundo Ambler, estas enzimas podem ser divididas em quatro classes denominadas de A, B, C e D conforme as sequências de nucleotídeos e aminoácidos. Já a classificação de acordo com Bush-Jacob-Medeiros, estas são divididas em 4 grupos funcionais (1, 2, 3 e 4), considerando assim as características bioquímicas, imunológicas e enzimáticas da β -lactamase (77). A *P. aeruginosa* pode sintetizar diversas classes de β -lactamases conferindo resistência a diversos antimicrobianos β -lactâmicos (74).

Os outros mecanismos de resistência aos β -lactâmicos são a baixa permeabilidade da membrana externa, superexpressão de bomba de efluxo, perdas de porinas e presença de PBPs (74,78).

As bombas de efluxo são proteínas presentes na membrana citoplasmática da *P. aeruginosa*, capazes de promover o efluxo ativo de substâncias tóxicas para o meio extracelular (79). As mutações que ocorrem no mecanismo de regulação dessas proteínas levam à superexpressão das mesmas, conferindo assim resistência a diversos antimicrobianos (80).

Outros elementos presentes na estrutura da membrana celular desta bactéria, são as porinas, responsáveis por formarem canais seletivos e facilitadores da difusão de moléculas para o espaço periplasmático (81). A *P. aeruginosa* pode apresentar alterações de porinas ou até mesmo não apresentar essas estruturas, fato este que diminui a eficácia de algumas drogas utilizadas para a eliminação deste agente patogênico por esse sítio de ação (82).

2. Aminoglicosídeos

A segunda classe de drogas que podem ser utilizadas contra a *P. aeruginosa*, são os aminoglicosídeos. Um grupo heterogêneo de antibióticos composto por dois ou mais açúcares aminados, unidos por ligação glicosídica a um núcleo amonociclitol, com ação bactericida de amplo espectro. As vantagens dos aminoglicosídeos são a estabilidade metabólica, rápida ação bactericida, sinergismo com os antibióticos β -lactâmicos e raros casos de hipersensibilidade. Esse grupo de antimicrobianos podem ser naturais (estreptomicina, espectinomicina, neomicina, canamicina, gentamicina e tobramicina) ou semi-sintéticos (amicacina e netilmicina) (83,84).

Como mecanismo de ação, essa classe atua inibindo síntese proteica a partir do bloqueio das subunidades do ribossomo bacteriano levando ao erro de na leitura do código genético bacteriano, o que impossibilita a translocação do ácido ribonucleico (RNA) da bactéria, levando, na maior parte dos casos, a morte celular (84). Como mecanismos de resistência, os mais frequentes são a atividade de enzimas modificadoras, sistema de efluxo ativo e redução da permeabilidade da célula bacteriana. Além disso, pode alterar os ribossomos por mutação, reduzindo sua afinidade a estas drogas (11,78).

Sobre as enzimas modificadoras, estas são conhecidas como metilases e atuam modificando a estrutura do antibiótico antes da ligação com o sítio alvo, reduzindo a afinidade de ligação entre os fármacos e estrutura bacteriana. As metilases são codificadas por plasmídios, influenciando tanto nos grupamentos amins quanto nas hidroxilas, através de fosforilação e adenilação dependentes de adenosina trifosfato (ATP) e acetilação dependentes de Acetil-CoA (85).

3. Polimixinas

Já as polimixinas são uma classe de antibióticos polipeptídicos catiônicos com uma estrutura cíclica e unidos por uma ligação amida a uma cadeia de ácido graxo. Estas drogas são sintetizadas através da fermentação de *Bacillus polymyxa* e compõe um conjunto de antimicrobianos formado por cinco compostos diferentes (86). Atuam na membrana externa e citoplasmática, unindo-se aos fosfolipídeos e lipopolissacarídeos e levando ao deslocamento de íons Ca e Mg. Essa ação desestabiliza a membrana, provocando o seu rompimento. Conseqüentemente ocorre a perda do conteúdo celular e a morte da bactéria (87). Como mecanismo de resistência, na *P. aeruginosa* podem ocorrer eventos de adaptação ou mutação, com alterações na membrana externa da bactéria e redução das proteínas específicas desta estrutura, diminuindo os íons Ca e Mg e ocasionando alterações lipídicas (86).

4. Fluoroquinolonas

Quanto às fluoroquinolonas, também utilizadas nas infecções por *P. aeruginosa*, estas são drogas bactericidas sintéticas que atuam em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Podem ser divididas em três gerações e se distingue das quinolonas originais por possuir um átomo de flúor em sua estrutura química (88,89).

Esta classe atua bloqueando a síntese de ácidos nucleicos através da inibição de enzimas topoisomerase tipo II (DNA-girase) em bactérias Gram-negativas e tipo IV em bactérias gram-positivas. Essas enzimas são fundamentais para a replicação, recombinação e reparação DNA de bactérias (90). A resistência a fluoroquinolonas ocorre por alterações da DNA-girase e/ou da topoisomerase IV, estimuladas por mutações cromossômicas nos genes que as codificam, e em mutações nos genes que regulam a expressão dos sistemas de efluxo (11).

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial é obtido através da cultura do material proveniente de processos infecciosos, sendo que a coleta da amostra depende do local da infecção e pode ser feita em lesões cutâneas, pus, urina, sangue, líquido cefalorraquidiano, escarro, entre outros (1). Para o crescimento em meio de cultura podem ser utilizados ágar seletivos como o MacConkey, e não seletivos como o ágar sangue (91). A identificação desse microrganismo é baseada na morfologia das colônias, nas características estruturais e bioquímicas, na produção de pigmentos fluorescentes característicos e no crescimento a 42°C (91,92).

Em ágar sangue essa bactéria produz β-hemólise, apresenta positividade para os testes de oxidase, motilidade, arginina e ureia (após 48 horas de incubação), sendo negativa para lisina, ornitina e produção de H₂S. Apresenta ainda a capacidade de reduzir nitrato a nitrito, oxidar a glicose e o manitol para formação de ácido, no entanto é incapaz de oxidar maltose, lactose e sacarose (91).

Já os testes imunológicos para diagnóstico de infecções causadas por *P. aeruginosa* são mais utilizados em pacientes que apresentam o quadro clínico de fibrose cística (12). A pesquisa de anticorpos nestes pacientes tem apresentado marcadores sorológicos importantes, sendo o teste mais utilizado para essa pesquisa o ELISA (*Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*) que pode utilizar como antígenos o LPS, a bactéria íntegra ou as proteínas secretadas pelo microrganismo (13,14).

Considerações finais

A *P. aeruginosa* é uma bactéria de característica virulenta importante que apresenta componentes patogênicos estruturais e secretados. Além disso, possui mecanismos de

resistência naturais e adquiridos à diversas classes de antimicrobianos, resultando em uma multirresistência e dificultando assim, o tratamento das infecções causadas por este agente. Portanto, é importante utilizar medidas eficazes para prevenir a transmissão de cepas resistentes, como a educação de profissionais da saúde para a lavagem correta de mãos, prática de técnicas assépticas, manuseio adequado de materiais contaminados e a utilização cautelosa dos antimicrobianos. Ademais, é fundamental a implementação de políticas sanitárias que permitam a detecção, avaliação e a minimização da disseminação desse microrganismo não apenas no ambiente hospitalar, mas também na comunidade.

Referências bibliográficas

1. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenber PC, Winn JWC. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. São Paulo; 2008.
2. Doggett RG. *Pseudomonas Aeruginosa: Clinical Manifestations of Infection and Current Therapy*. New York: New York: Academic Press; 1979.
3. Mandell GL, Bernnett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infections Diseases*. 5 Ed. New York; 2000.
4. Arai H. Regulation and function of versatile aerobic and anaerobic respiratory metabolism in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 2011;2:1–13.
5. Daddaoua A, Krell T, Ramos J. Regulation of glucose metabolism in *Pseudomonas*. The phosphorylative branch and Entner-Doudoroff enzymes are regulated by a repressor containing a sugar isomerase domain. *J Biol Chem*.
6. Mayhall CG. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 1 Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1996.
7. Murray P. *Manual of Clinical Microbiology*. 9 Ed. Whashington: Washington: ASM Press; 1999.
8. Fuentefria DB, Ferreira AE, Gräf T, Corção G. *Pseudomonas aeruginosa: Disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41:470–3.
9. File TM. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* ventilador-associated respiratory infections due to contaminated food coloring dye, further evidence of significance of

- gastric colonization preceding nosocomial pneumonia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1995;4:17–8.
10. Pechère JC, Köhler T. Patterns and modes of β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5:15–8.
 11. Tortas LM. Caracterização de Integrões de classe 1 em *Pseudomonas aeruginosa*. Universidade de Aveiro; 2009.
 12. Doring G, Hoiby N. Longitudinal study of immune response to *Pseudomonas aeruginosa* antigens in cystic fibrosis. *Infect Immun*. 1983;42:197–201.
 13. Brett MM, Ghoneim ATM, Littlewood JM. Serum antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1986;61:1114–20.
 14. Brett MM, Ghoneim ATM, Littlewood JM. Prediction and diagnosis of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: A follow-up study. *J Clin Microbiol*. 1988;26:1565–70.
 15. Özen AI, Ussery DW. Defining the *Pseudomonas* Genus: Where Do We Draw the Line with *Azotobacter*? *Microb Ecol*. 2012;63:239–48.
 16. Liang H, Duan J, Sibley CD, Surette MG, Duan K. Identification of mutants with altered phenazine production in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2011;60:22–34.
 17. Staradumskyte D, Paulauskas A. Non-Fermentative gram-negative bacteria in drinking water. *J Water Resour Prot*. 2014;6:114–9.
 18. Balasubramanian D, Schneper L, Kumari H, Mathee K. A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Nucleic Acids Res*. 2013;41:1–20.
 19. Jimenez PN, Koch G, Thompson JA, Xavier KB, Cool RH, Quax WJ. The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76:46–65.
 20. Peek ME, Bhatnagar A, McCarty NA, Zughaier SM. Pyoverdine, the major siderophore in *Pseudomonas aeruginosa*, Evades NGAL Recognition. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:10.

21. Das T, Kutty SK, Kumar N, Manefield M. Pyocyanin facilitates extracellular DNA binding to *Pseudomonas aeruginosa* influencing cell surface properties and aggregation. *PLoS One*. 2013;8(3):1–11.
22. Brooks GF, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. New York: New York: McGraw Hill Medical; 2010.
23. Jácome PRLA. Caracterização fenotípica e molecular de isolados de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de pacientes internados em hospitais de Recife-PE. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco; 2011.
24. Peix A, Ramírez-Bahena MH, Velázquez E. Historical evolution and current status of the taxonomy of genus *Pseudomonas*. *Infect Genet Evol*. 2009;9(6):1132–47.
25. Whitman WB, Trust BM. *Bergey's manual of systematic bacteriology: The Archaea and the Deeply Branching and Phototrophic Bacteria*. John Wiley & Sons; 2015.
26. Veessenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: Evolving translational strategies. *Crit Care Med*. 2009;37:1777–86.
27. Alasil SM, Omar R, Ismail S, Yusof MY. Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factors and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* by culture extract from novel bacterial species of *Paenibacillus* using a rat model of chronic lung infection. *Int J Bacteriol*. 2015;2015:1–16.
28. Tomaras AP, Crandon JL, McPherson CJ, Banevicius MA, Finegan SM, Irvine RL, et al. Adaptation-based resistance to siderophore-conjugated antibacterial agents by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4197–207.
29. Irvin RT, Doig P, Lee KK, Sastry PA, Paranchych W, Todd T, et al. Characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* pilus adhesin: confirmation that the pilin structural protein subunit contains a human epithelial cell-binding domain. *Infect Immun*. 1989;57:3720–6.
30. Giltner CL, Nguyen Y, Burrows LL. Type IV pilin proteins: versatile molecular modules. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76:740–72.
31. Harmsen M, Yang L, Pamp SJ, Tolker-Nielsen T. An update on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation, tolerance, and dispersal. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59:253–68.

32. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1209–23.
33. Pelicic V. Type IV pili: e pluribus unum? *Mol Microbiol*. 2008;68:827–37.
34. Strom M, Lory S. Cloning and expression of the pilin gene of *Pseudomonas aeruginosa* PAK in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1986;165:367–72.
35. Giltner CL, Rana N, Lunardo MN, Hussain AQ, Burrows LL. Evolutionary and functional diversity of the *Pseudomonas* type IVa pilin island. *Environ Microbiol*. 2011;13(1):250–64.
36. Kelly NM, Kluftinger JL, Pasloske BL, Paranchych W, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa* pili as ligands for nonopsonic phagocytosis by fibronectin-stimulated macrophages. *Infect Immun*. 1989;57:3841–5.
37. Murray TS, Kazmierczak BI. *Pseudomonas aeruginosa* exhibits sliding motility in the absence of type IV pili and flagella. *J Bacteriol*. 2008;190:2700–8.
38. Morimoto Y V., Minamino T. Structure and function of the bi-directional bacterial flagellar motor. *Biomolecules*. 2014;4:217–34.
39. Amiel E, Lovewell RR, O'Toole GA, Hogan DA, Berwin B. *Pseudomonas aeruginosa* evasion of phagocytosis is mediated by loss of swimming motility and is independent of flagellum expression. *Infect Immun*. 2010;78:2937–45.
40. Huang JX, Azad MAK, Yuriev E, Baker MA, Nation RL, Li J, et al. Molecular characterization of lipopolysaccharide binding to human α -1-acid glycoprotein. *J Lipids*. 2012;2012:1–15.
41. Chiku K, Tsunemi K, Yamamoto M, Mayumi OK, Yoshida M, Ishii T, et al. Defects in d-rhamnosyl residue biosynthetic genes affect lipopolysaccharide structure, motility, and cell-surface hydrophobicity in *pseudomonas syringae* pathovar *glycinea* race 4. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77:505–10.
42. Straatsma T, Soares T. Characterization of the outer membrane protein OprF of *Pseudomonas aeruginosa* in a lipopolysaccharide membrane by computer simulation. *Proteins*. 2010;74:475–88.

43. Pier GB. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: A major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. *Int J Microbiol.* 2007;297:277–95.
44. King JD, Kocíncová D, Westman EL, Lam JS. Lipopolysaccharide biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Innate Immun.* 2009;15:261–312.
45. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362:1804–13.
46. Costerton JW. Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection. *Trends Microbiol.* 2001;9:50–2.
47. Franklin MJ, Nivens DE, Weadge JT, Howell PL. Biosynthesis of the *Pseudomonas aeruginosa* extracellular polysaccharides, alginate, Pel, and Psl. *Front Microbiol.* 2011;2:1–16.
48. da Silva Filho LVRF, Ferreira FA, Reis FJC, Britto MCAM, Levy CE, Clark O, et al. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol.* 2013;39:495–512.
49. Jaffar-Bandjee MC, Lazdunski A, Bally M, Carrere J, Chazalette JP, Galabert C. Production of elastase, exotoxin A, and alkaline protease in sputa during pulmonary exacerbation of cystic fibrosis in patients chronically infected by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol.* 1995;33:924–9.
50. Andrejko M, Mizerska-Dudka M. Effect of *pseudomonas aeruginosa* elastase B on level and activity of immune proteins/peptides of *Galleria mellonella* hemolymph. *J Insect Sci.* 2012;12:1–14.
51. Andrejko M, Zdybicka-Barabas A, Janczarek M, Cytryńska M. Three *Pseudomonas aeruginosa* strains with different protease profiles. *Acta Biochim Pol.* 2013;60:83–90.
52. Parmely M, Gale A, Clabaugh M, Horvat R, Zhou WW. Proteolytic inactivation of cytokines by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun.* 1990;58:3009–14.
53. Mesquita CS, Soares-Castro P, Santos PM. *Pseudomonas aeruginosa*: phenotypic flexibility and antimicrobial resistance. *Microb Pathog Strateg Combat them Sci Technol Educ.* 2013;2013:650–65.

54. Chung JW, Piao Z, Yoon SR, Kim MS, Jeong M, Lee SH, et al. *Pseudomonas aeruginosa* eliminates natural killer cells via phagocytosis-induced apoptosis. *PLoS Pathog.* 2009;5:1–14.
55. Galle M, Carpentier I, Beyaert R. Structure and function of the type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Protein Pept Sci.* 2012;13:831–42.
56. Sudhakar T, Karpagam S, Shiyama S. Analysis of pyocyanin compound and its antagonistic activity against phytopathogens. *Int J ChemTech Res.* 2013;5:1101–8.
57. Britigan BE, Hayek MB, Doebbeling BN, Fick RB. Transferrin and lactoferrin undergo proteolytic cleavage in the *Pseudomonas aeruginosa*-infected lungs of patients with cystic fibrosis. *Infect Immun.* 1993;61:5049–55.
58. Cornelis P, Dingemans J. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:1–7.
59. Flemming H, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:623–33.
60. Swartjes JJTM, Das T, Sharifi S, Subbiahdoss G, Sharma PK, Krom BP, et al. A functional DNase I coating to prevent adhesion of bacteria and the formation of biofilm. *Adv Funct Mater.* 2013;23:2843–9.
61. Kaplan JB. Biofilm dispersal: Mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. *J Dent Res.* 2010;89:205–18.
62. Barroso H, Silvestre AM, Taveira N. *Microbiologia Médica*. Lisboa: Lidel Edições Técnicas; 2008.
63. Topley WWC, Wilson SGS. *Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections*. 1998.
64. Govan JRW, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev.* 1996;60:539–74.
65. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003;361:681–9.
66. Johnson DE, Lockett C V., Hall-Craggs M, Warren JW. Mouse models of short and long term foreign body in the urinary bladder: analogies to the bladder segment of urinary catheters. *Lab Anim Sci.* 1991;41:451–5.
67. Flick MR, Cluff LE. *Pseudomonas* bacteremia. Review of 108 cases. *Am J Med.*

- 1976;60:501–8.
68. Brunton L, Knollman B, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-HILL, New York. New York; 2008.
 69. Livermore DM. Bacterial resistance: Origins, epidemiology, and impact. *Bact Resist.* 2003;36:11–23.
 70. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Antimicrob Resist.* 2002;34:634–40.
 71. Neves PR. Alterações da permeabilidade e expressão de bombas de efluxo em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipenem. Universidade de São Paulo; 2010.
 72. Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *J Bras Patol e Med Lab.* 2011;47:409–20.
 73. Sousa JC. Manual de Antibióticos Antibacterianos. Edições Universidade Fernando Pessoa; 2006.
 74. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - A phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol.* 2009;58:1133–48.
 75. Spindler A. Caracterização de cepas de *Pseudomonas* spp isoladas de efluente hospitalar não tratado: Resistência a beta-lactâmicos e presença de integrons. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
 76. Mendes RE, Castanheira M, Pignatari ACC, Gales AC. Metallo- β -lactamases. *J Bras Patol e Med Lab.* 2006;42:103–13.
 77. Poirel L. Carbapenem-hydrolyzing metallo- β -lactamase from a nosocomial isolate of *Pseudomonas aeruginosa* in France. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:84–5.
 78. Fuentefria DB. Detecção de metalo β -lactamases e similaridade genética em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* de efluente hospitalar e água superficial. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
 79. Bambeke F V., Balzi E, Tulkens PM. Antibiotic efflux pumps. *Biochem Pharmacol.* 2000;60:457–70.

80. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Médecine/Sciences*. 2010;26:960–8.
81. Fito-Boncompte L, Chapalain A, Bouffartigues E, Chaker H, Lesouhaitier O, Gicquel G, et al. Full virulence of *Pseudomonas aeruginosa* requires OprF. *Infect Immun*. 2011;79:1176–86.
82. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksai I, et al. Clinical importance of extended-spectrum β -lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *J Med Microbiol*. 2001;50:642–5.
83. Magnet S, Blanchard JS. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chem Rev*. 2005;105:477–97.
84. Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:430–50.
85. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119–46.
86. Gupta S, Govil D, Kakar P, Prakash O, Arora D, Das S, et al. Colistin and polymyxin B: A re-emergence. *Indian J Crit Care Med*. 2009;13:49–53.
87. Mendes CAC, Burdmann EA. Polymyxins: A review focusing on their nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:752–8.
88. Abrams AC. *Farmacoterapia Clínica: Princípios para a Prática de Enfermagem*. 7 Ed. Guanabara Koogan; 2006.
89. Schellack G. *Farmacologia: Uma abordagem didática*. Editora Fundamento; 2006.
90. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science* (80-). 1999;284:1318–22.
91. Harvey RA, Champe PC, Fisher BD. *Microbiologia ilustrada*. 2 Ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
92. Silva CHPM, Neufeld PM. *Bacteriologia & Micologia: Para o Laboratório Clínico*. 2015.