

OS DESAFIOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *Pseudomonas aeruginosa* MULTIRRESISTENTE: REVISÃO DE LITERATURA

CHALLENGES IN TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT *Pseudomonas aeruginosa* INFECTION: A LITERATURE REVIEW

GUSTAVO ABRAÃO DA SILVA MADURO¹, LARISSA ROCHA BACELAR¹, LAURA VIEIRA DE ASSIS¹, LETÍCIA KIMBERLY BARBOSA DE ANDRADE¹, LEONARDO DE ARAÚJO LOPES^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Afa Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga; 2. Professor Mestre, disciplina de Sistemas Orgânicos Integrados do curso Medicina da Universidade Afa Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga.

* Rua Guarani, 25, Iguapé, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil CEP 35170030. leonardodearaujoloopes@gmail.com

Recebido em 01/10/2025. Aceito para publicação em 29/10/2025

RESUMO

Pseudomonas aeruginosa, uma bactéria Gram-negativa, é uma causa comum de infecções hospitalares, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Sua capacidade de resistência a antibióticos, incluindo a formação de biofilmes, dificulta o tratamento, levando ao surgimento de cepas multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes (XDR). Este estudo de revisão de literatura, utilizando bases de dados como PubMed e SciELO, buscou explorar as características da *P. aeruginosa*, analisar diagnósticos e terapias atuais, e investigar novas abordagens terapêuticas. O desenvolvimento do trabalho confirmou que, embora novos antibióticos como ceftolozano-tazobactam e imipenem-relebactam tenham demonstrado alguma eficácia, a resistência continua a ser um problema grave. Terapias inovadoras, como a fágica e o uso de nanopartículas, surgem como opções promissoras. Apesar dos avanços, a resistência antimicrobiana de *P. aeruginosa* persiste como um grande desafio de saúde pública. Conclui-se que são necessárias mais pesquisas para desenvolver tratamentos mais eficazes e superar a resistência generalizada, minimizando complicações e melhorando o prognóstico para pacientes com infecções por cepas MDR e XDR.

PALAVRAS-CHAVE: Biofilmes; *Pseudomonas aeruginosa*; Resistência antibacteriana.

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa, a Gram-negative bacterium, is a common cause of hospital-acquired infections, especially in immunosuppressed patients. Its antibiotic resistance, including biofilm formation, complicates treatment, leading to the emergence of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) strains. This literature review, using databases such as PubMed and SciELO, sought to explore the characteristics of *P. aeruginosa*, analyze current diagnostics and therapies, and investigate new therapeutic approaches. The study confirmed that, although new antibiotics such as ceftolozane-tazobactam and imipenem-relebactam have demonstrated some efficacy, resistance

remains a serious problem. Innovative therapies, such as phage and nanoparticles, emerge as promising options. Despite advances, antimicrobial resistance in *P. aeruginosa* persists as a major public health challenge. It is concluded that more research is needed to develop more effective treatments and overcome widespread resistance, minimizing complications and improving the prognosis for patients with infections by MDR and XDR strains.

KEYWORDS: Biofilms; *Pseudomonas aeruginosa*; Antibacterial resistance.

1. 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)¹.

Esse patógeno possui fatores de virulência importantes com destaque para 3 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 antimicrobianos².

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 hospedeiros³.

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*⁴. 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 tradicionais⁵. Entretanto, embora os tratamentos convencionais ofereçam opções limitadas, alternativas como a terapia fágica despontam como soluções promissoras⁶.

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.

2. MATERIAL E MÉTODOS

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 aeruginosa* 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.

3. 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 microbiota⁷.

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 cística⁸.

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 resistência⁹.

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 Única¹⁰.

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 UTIs¹¹.

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%¹⁰.

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 espectro³. 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 multirresistentes⁸.

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)¹².

Dessa forma, os elevados e extensos perfis de resistência exibidos pelo patógeno são atribuídos à interação entre mecanismos de resistência intrínsecos, adaptativos e adquiridos¹³.

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 A¹⁴.

O biofilme é um mecanismo que fornece proteção para a sobrevivência das bactérias¹⁵. Esse fator de virulência permite que a *P. aeruginosa* resista a diversos ambientes, como mudanças de temperatura e aumente sua colonização no hospedeiro¹⁶. Desse modo, se tornam resistentes a agentes antimicrobianos e combatem o sistema imunológico do indivíduo¹⁷.

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 alginate¹⁸.

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 biofilme¹⁹. 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 destes²⁰. O polímero Pel é um polissacarídeo envolvido na fixação das superfícies e manutenção do biofilme²¹. 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 receptores²². 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 imune²³. A exotoxina A é a mais introduzida na *P. aeruginosa*²⁴. Essa toxina cria uma reação que resulta na inibição da síntese de proteínas e consequente, a morte celular²⁵. 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 biofilme²⁶.

O alginate é um exopolissacarídeo produzido principalmente em biofilmes de fenótipos mucoides sendo composto de ácido β -D-manurônico e ácidos α -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 membrana²⁷.

Os pili IV são estruturas semelhantes a pelos, retráteis e compostos por proteínas, as pilinas²⁸. 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 biofilmes²⁹. O flagelo é um filamento responsável pela quimiotaxia, adesão e invasão das superfícies bióticas, auxiliando na motilidade da *P. aeruginosa* e consequentemente na maturação do biofilme, por meio de movimentos de rotação³⁰.

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 β -lactamases, como a OXA-50 (oxacilina 50) e a PDC (cefalosporinase derivada de *Pseudomonas*)¹⁶.

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 antibióticos³¹.

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 β -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 β -lactamases permite que a bactéria degrade os antibióticos β -lactâmicos antes que eles possam exercer seu efeito¹⁶.

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 patógeno³².

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 envolvidas em substâncias poliméricas extracelulares (EPS)³³. 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)³⁴.

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^{-9} . 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 conjugação³⁵.

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 mesma⁵.

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 anaeróbico³⁶. 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 osteomielite³⁶.

No que se condiz ao diagnóstico molecular, este é normalmente realizado para acompanhamento do paciente³⁷. 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 hospitalares³⁸.

A PCR possibilita a amplificação de um pequeno fragmento de DNA em diversas cópias, o que permite a sua utilização para avaliações genéticas, diagnósticos de doenças virais e caracterização genética de microrganismos patogênicos³⁹. 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°C⁴⁰.

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 mesma⁵.

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 quantitativos⁴¹.

Os métodos qualitativos apontam apenas se o microrganismo 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 a abordagem qualitativa temos o disco-difusão que é o mais utilizado e já o método quantitativo pode ser definido por três metodologias diferentes, como: a diluição em ágar, diluição em caldo ou utilizando fitas de gradiente de concentração do antimicrobiano⁴².

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)⁵.

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 econômico⁴³.

PCR em Tempo Real

Destaca-se ainda o PCR em tempo real, um método considerado de quantificação relativa (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 repórteres⁴⁴.

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 amplificação⁴⁵.

Sequenciamento de Nova Geração

Por fim, o sequenciamento de nova geração tem desempenhado um papel importante nas 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 bacterianos⁴⁶.

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 consequentemente uma grande quantidade de sequências repetidas, o que dificulta a montagem pela sobreposição destas regiões⁴⁷.

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 processo⁴⁸.

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 delas, 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 mostra-se limitada. Diante disso, os testes moleculares estão disponíveis, porém ainda não são amplamente acessíveis⁴⁹.

4. DISCUSSÃO

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.

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 carbapenêmicos⁵⁰. Todavia, até mesmo essas novas combinações têm demonstrado eficácia limitada em diversos casos. 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 antibióticos⁵¹. 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. Em um ensaio comparando 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 evolução⁵².

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 tradicionais⁵³.

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 recursos¹⁶.

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 infecção⁵⁴.

A terapia fágica tem se mostrado relevante na eliminação de biofilmes de *P. aeruginosa* em estudos *in vitro*. 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 resistentes⁶. Destaca-se também, o uso dessa estratégia em infecções pulmonares crônicas.

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, 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 tratamento⁵⁵.

Nanopartículas

Outra estratégia inovadora é o uso de nanopartículas no combate a infecções por *P. aeruginosa* multirresistente. 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.

5. 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.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Gonçalves BS, Goulart NSS. 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.
- [2] Thi M, Wibowo D, Rehm B. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(22):2-25.
- [3] Boucher HW, *et al.* Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2009; 48:1-12.
- [4] O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance. 2014; 20p.
- [5] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Detecção dos principais mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos pelo laboratório de microbiologia clínica. 2020; 10:160.
- [6] Adnan M, *et al.* Isolation and characterization of bacteriophage to control multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* planktonic cells and biofilm. Biologicals. 2020; 63:89-96.
- [7] Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Stahl DA. Microbiologia de Brock. 14. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2016; E-book. ISBN 9788582712986. p. 488.
- [8] Rosenthal VD, *et al.* International Nosocomial Infection Control Consortium report: data summary of 50 countries for 2010-2015: device-associated module. American Journal of Infection Control. 2016; 44(12): 1495-1504.
- [9] Kalluf KO, Arend LN, Wuicik TE, Pilonetto M, Tuon FF. 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. 2017; 49:130-133.
- [10] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico. 2024; 55 (2).
- [11] Reynolds D, Kollef M. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update. Drugs. 2021; 81(18): 2117-2131.
- [12] Tacconelli E, *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infectious Diseases. 2018; 18:318-327.
- [13] Lee JH, *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. 2023; 24 (20):15209.
- [14] Jurado-Martín I, Sainz-Mejías M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(3128):1-35.
- [15] Flemming H, Wuertz, S. Bactérias e arqueias na Terra e sua abundância em biofilmes. Nature Reviews Microbiology. 2019; 17(4):247-260.
- [16] Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnology Advances. 2019; 37(1):177-192.
- [17] Tuon F, Dantas L, Suss P, Ribeiro V. Patogênese do biofilme de *Pseudomonas aeruginosa*: uma revisão. Pathogens. 2022; 11(300):1-19.
- [18] Billings N, *et al.* O componente Psl da matriz extracelular fornece defesa antibiótica de ação rápida em biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*. PLOS Pathogens. 2013; 9(8):1-12.
- [19] Jones C, Wozniak D. Psl Produzido por Mucoide *Pseudomonas aeruginosa* Contribui para o Estabelecimento de Biofilmes e Evasão Imunológica. mBio. 2017; 8(3):1-14.
- [20] Irie Y, *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. 2012; 109(50):20632-20636.
- [21] Jennings L, *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. 2015; 112(36):11353- 1358.
- [22] Huszczyński S, Lam J, Khursigara C. O papel do lipopolissacarídeo de *Pseudomonas aeruginosa* na patogênese e fisiologia bacteriana. Pathogens. 2020; (9) 6:1-22.
- [23] Deng W, *et al.* Montagem, estrutura, função e regulação de sistemas de secreção tipo III. Nature Reviews Microbiology. 2017; 15(6):323-337.
- [24] 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. 2019; 75:104037.
- [25] Santajit S, Seesua 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*. 2019; 9(14928):2-15.
- [26] Hall S, *et al.* Efeitos celulares da piocianina, um fator de virulência secretado de *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxinas*. 2016; 8(236):2-14.
- [27] 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*. 2020; 202(22):1-12.
- [28] Jacobsen T, Bardiaux B, Francetic O, Izadi-Pruneyre, N, Nilges M. Estrutura e função de pilinas menores de pili tipo IV. *Medical Microbiology and Immunology*. 2020; 209(3):301-308.
- [29] 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*. 2012; 8(4):1-18.
- [30] Bruzaud J, *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*. 2015; 1(131):59-66.
- [31] Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an endemic problem in Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2011; 47:409-420.
- [32] Ude 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*. 2021; 118(31):e2107644118.
- [33] Hadadi-Fishani M, Khaledi A, Fatemi-Nasab ZS. Correlation between biofilm formation and antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: a meta-analysis. *Infezioni in Medicina*. 2020; 28(1):47-54.
- [34] Torrens G, Hernández SB, Ayala JÁ, Moya B, Juan C, Cava F, *et al.* Regulation of AmpC-mediated β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: different pathways, different signaling. *mSystems*. 2019; 4(6):e00524-19.
- [35] 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.
- [36] Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiologia Médica*. Rio de Janeiro: Grupo GEN. 2022; 287-294.
- [37] Parkins M, Somayaji R, Waters V. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4).
- [38] Dos Santos IB, Bertolli NF. Utilização de técnicas de pcr na detecção de tuberculose no monitoramento da saúde em primatas não humanos de cativeiro- revisão de literatura. *Revista Tópicos*. 2024; 2(10) ISSN: 2965-6672.
- [39] 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. 2007; 16-32.
- [40] Lorenz T. Polymerase Chain Reaction: Basic Protocol Plus Troubleshooting and Optimization Strategies. *J Vis Exp*. 2012; 63:3998.
- [41] Larrosa MN, *et al.* Spanish Antibigram Committee (COESANT) recommendations for cumulative antibiogram reports. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017; 41(7):430-435.
- [42] Alonso DA, Campos LN, Llamazares CM, Calvo C, Baquero-Artigao FB. Novedades en el antibiograma: ya no significa sensibilidad intermedia. *Anales de pediatría*. 2021; 21(96):147-164.
- [43] Faggioli F, Luigi M. Multiplex RT-PCR. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.). 2022; 2316:163-179.
- [44] Harshitha R, Arunraj DR. 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. 2021; 49(5):800-812.
- [45] Kralik P, Ricchi M. Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017; 8:108.
- [46] Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Human immunology*. 2021; 82(11):801-811.
- [47] Didelot X, Bowden R, Wilson D, Peto T, Crook D. Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. *Nat Rev Genet*. 2012; 13(9):601-612.
- [48] Mielko KA, *et al.* Metabolomic studies of *Pseudomonas aeruginosa*. *World journal of microbiology & biotechnology*. 2019; 35(11):178.
- [49] Tamma PD, *et al.* Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales, carbapenem-resistant enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult to treat resistance. *Clinical Infectious Disease*. 2022; 75(2):187-212.
- [50] Tamma PD, *et al.* Infectious Diseases Society of America guidance on treatment of antimicrobial-resistant gram-negative bacterial infections. *Infectious Diseases Society of America*, 2024.
- [51] Karłowsky JA, *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*. 2022; 67(1).
- [52] Moeck G, *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*. 2024; 68(7).
- [53] Motsch J, *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*. 2020; 70(9):1799-1808.
- [54] Chegini Z, *et al.* Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020; 19(1).
- [55] Köhler T, *et al.* Quorum sensing inhibition selects for virulence and cooperation in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathogens*. 2010; 6(5):e1000883.