



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE  
CURSO DE BIOMEDICINA

GESNAIANNY SAARA OLIVEIRA SILVA

**INFECÇÕES DE VIAS AÉREAS RESPIRATÓRIAS INFERIORES POR  
*Pseudomonas aeruginosa* MULTIRRESISTENTES: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

MOSSORÓ/RN  
2020

GESNAIANNY SAARA OLIVEIRA SILVA

**INFECÇÕES DE VIAS AÉREAS RESPIRATÓRIAS INFERIORES POR  
*Pseudomonas aeruginosa* MULTIRRESISTENTES: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**Orientador:** Me. Francisco Vicente Andrade Neto

MOSSORÓ/RN  
2020

S586j Silva, Gesnaianny Saara Oliveira.  
Infecções de vias aéreas respiratórias inferiores por  
*Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes: uma revisão  
integrativa / Gesnaianny Saara Oliveira Silva. – Mossoró,  
2020.

45f. : il.

Orientador: Prof. Me. Francisco Vicente Andrade Neto.  
Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade  
Nova Esperança de Mossoró.

1. Infecção do trato respiratório. 2. Antimicrobianos. 3.  
*Pseudomonas aeruginosa*. 4. Resistência bacteriana. I.  
Andrade Neto, Francisco Vicente. II. Título.

CDU 616.2

GESNAIANNY SAARA OLIVEIRA SILVA

**INFECÇÕES DE VIAS AÉREAS RESPIRATÓRIAS INFERIORES POR  
*Pseudomonas aeruginosa* MULTIRRESISTENTES: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

Monografia apresentada pela aluna GESNAIANNY SAARA OLIVEIRA SILVA do curso de Bacharelado em Biomedicina, tendo obtido o conceito de \_\_\_\_\_ conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

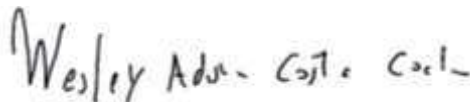
Data da apresentação: 09/06/2020

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Me. Francisco Vicente Andrade Neto (FACENE/RN)  
Orientador



---

Prof. Dr. Wesley Adson Costa Coelho (UERN/RN)  
Membro Examinador 1



---

Prof. Esp. Dassayev Anderson de Oliveira Lopes (FACENE/RN)  
Membro Examinador 2

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a cada pessoa que está debilitada, sofrendo de uma doença infecciosa, onde a medicina desenganou, mas que ainda consegue encontrar esperanças para a sua enfermidade.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus por tudo que ele fez por mim, por toda a força e encorajamento que ele me deu, por cada palavra de ânimo, fortalecimento ao longo da caminhada, por estar sempre presente nos momentos difíceis, principalmente quando eu me angustiava após uma nota baixa, por essa oportunidade de está encerrando a minha primeira graduação e por todo o resto.

Minha gratidão a cada pessoa em que Deus proporcionou que estivesse em meio caminho, que me fez se tornar mais sábia, honesta e me fez crescer como estudante, profissional, pessoa, e como mulher. Aos meus amigos que contribuíram imensamente para que eu estivesse aqui hoje, em especial, ao meu amigo Francisco Alison, que sempre esteve do meu lado.

À minha família, está toda à minha gratulação, pois foram eles que me instigaram a estudar, e insistir nos meus sonhos. Cada apoio, cada palavra, foi essencial para que se fizesse uma enorme diferença em minha vida. Em especial à minha mãe, Maria José de Oliveira Silva, onde a amo profundamente, pois sempre fez de tudo por mim. Meu pai Francisco George da Silva, por estar sempre presente. Minha única irmã Gesmaelly Naara, por sempre ter me defendido e por fim, meu namorado Mateus Reinaldo que sempre foi atencioso e nunca me deixou desistir, mesmo quando eu não estava em condições de prosseguir.

O meu reconhecimento também ao meu orientador, mestre Francisco Vicente de Andrade Neto, por cada orientação e norteamento para concluir esse trabalho tão importante e de respaldo para o mundo científico.

## RESUMO

A *Pseudomonas aeruginosa* é considerada um dos principais patógenos associados à infecções hospitalares, principalmente as adquiridas em Unidades de Terapia Intensiva – UTI, por possuir peculiaridades relacionadas à sua capacidade de se adaptar aos ambientes e antimicrobianos com alta velocidade, associada à sua árdua extinção. Conseqüentemente, a investigação da incidência de surtos relacionados a essa problemática no Brasil é de caráter de urgência, visto que, se caracteriza como uma endemicidade que pode atingir toda a população acarretando disfunções no quadro da saúde da população, uma vez que, o tratamento atual dessa infecção está restrito ao uso de classes de antimicrobianos de amplo espectro como os carbapenêmicos, onde os mesmos podem, por vezes, não oferecer eficácia sobre as manifestações clínicas apresentadas pela doença infecciosa. Sendo assim, o conhecimento epidemiológico e a definição do padrão de susceptibilidade dos agentes etiológicos das infecções do trato respiratório inferior, em especial a *Pseudomonas aeruginosa* é fundamental na orientação da escolha adequada da antibioticoterapia para o tratamento inicial dos pacientes. Diante desta realidade, esse trabalho objetivou identificar os fatores predisponentes na multirresistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos, alisando, através de uma revisão de literatura integrativa, as evidências disponíveis sobre a resistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos de amplo espectro, isoladas de infecções do trato respiratório inferior, abordando as atuais políticas de racionalização de uso de antimicrobianos. Tratou-se de uma revisão de literatura exploratória, do tipo integrativa, a qual trouxe um conhecimento amplo e de uma importância fundamental na conexão da investigação científica com a prática, sobretudo no campo da atuação profissional no combate e controle das infecções por microrganismos resistentes a múltiplos antimicrobianos. Essa revisão foi realizada através da busca de artigos científicos publicados nas bases de dados online Scielo, Pubmed, Google acadêmico entre outras, usando-se os seguintes descritores: infecção do trato respiratório, antimicrobianos, *Pseudomonas aeruginosa*, resistência bacteriana. Após uma análise dos artigos, podemos afirmar que, o sucesso da antibioticoterapia contra bactérias resistentes, em especial a *Pseudomonas aeruginosa*, isolada de infecções do trato respiratório inferior, depende de múltiplos fatores, relacionados aos profissionais envolvidos diretamente, o que prescreve, libera, ou administra, ao paciente portador da infecção, e a própria instituição de saúde, como também uma maior vigilância para que se possa controlar todos os passos desse processo, desde a escolha do antimicrobiano até a sua administração, de acordo com o perfil de suscetibilidade bacteriana, a partir da criação de protocolos. Para o sucesso, são necessárias medidas extremamente importantes, como a capacitação sistemática da equipe multiprofissional envolvida, associada a boas condições de trabalho, racionalização e padronização do uso de antimicrobianos pela farmácia, são estratégias que trazem benefícios visíveis na prevenção de erros com antibioticoterapias, favorecendo o controle e combate às bactérias multirresistentes.

**DESCRIPTORIOS:** Infecção do trato respiratório. Antimicrobianos. *Pseudomonas aeruginosa*. Resistência bacteriana.

## ABSTRACT

*Pseudomonas aeruginosa* is considered one of the main pathogens associated with nosocomial infections, especially those acquired in Intensive Care Units - ICU, due to its peculiarities related to its ability to adapt to environments and high speed antimicrobials, associated with its arduous extinction. Consequently, the investigation of the incidence of outbreaks related to this problem in Brazil is of an urgent nature, since it is characterized as an endemicity that can affect the entire population, causing dysfunctions in the health of the population, since the current treatment this infection is restricted to the use of broad-spectrum classes of antimicrobials such as carbapenems, where they may sometimes not be effective on the clinical manifestations presented by the infectious disease. Thus, the epidemiological knowledge and the definition of the susceptibility pattern of the etiologic agents of lower respiratory tract infections, especially *Pseudomonas aeruginosa*, is fundamental in guiding the appropriate choice of antibiotic therapy for the initial treatment of patients. Given this reality, this study aimed to identify the predisposing factors in the multidrug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials, smoothing, through an integrative literature review, the available evidence on the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to broad spectrum antimicrobials, isolated from respiratory tract infections. lower, addressing current policies to rationalize the use of antimicrobials. It was an exploratory literature review, of an integrative type, which brought a wide knowledge and of fundamental importance in the connection of scientific research with practice, especially in the field of professional performance in the fight and control of infections by microorganisms resistant to multiple antimicrobials. This review was carried out by searching for scientific articles published in the online databases Scielo, Pubmed, Google academic, among others, using the following descriptors: respiratory tract infection, antimicrobials, *Pseudomonas aeruginosa*, bacterial resistance. After analyzing the articles, we can say that the success of antibiotic therapy against resistant bacteria, in particular *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from lower respiratory tract infections, depends on multiple factors, related to the professionals directly involved, which prescribes, releases, or administers, to the patient with the infection, and the health institution itself, as well as greater vigilance so that one can control all the steps of this process, from the choice of the antimicrobial to its administration, according to the bacterial susceptibility profile, from the creation of protocols. For success, extremely important measures are necessary, such as the systematic training of the multiprofessional team involved, associated with good working conditions, rationalization and standardization of the use of antimicrobials by the pharmacy, are strategies that bring visible benefits in the prevention of errors with antibiotic therapies, favoring the control and fight against multi-resistant bacteria

**DESCRIPTORS:** Infection of the respiratory tract. Antimicrobials. *Pseudomonas aeruginosa*. Bacterial resistance.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Placa de cultura com <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	21
Figura 2 – Bactéria <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	23
Figura 3 – Alvo dos antibióticos .....	25
Figura 4 – Principais mecanismos de ação dos antimicrobianos.....	26
Figura 5 – Mecanismos de resistência bacteriana e seus respectivos locais de ação.....	29
Figura 6 – Trajetória das drogas em bactérias Gram-negativas .....	30
Figura 7 – Modificação do Alvo.....	32
Figura 8 – Bomba de efluxo.....	33

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Organismos gram-negativos distribuídos em larga escala.....	21
QUADRO 2 – Composições de ações entre as classes de antibióticos .....	26
QUADRO 3 – Componentes de classes específicas de beta-lactâmicos.....	27
QUADRO 4 – Medidas preventivas gerais e específicas contra infecções do trato respiratório.....	36
QUADRO 5 – Listagem de novos antibióticos com suas respectivas indicações e agente etiológico.....	37
QUADRO 6 – Antimicrobianos resistentes e sensíveis a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> com base na literatura averiguada.....	42

## **LISTA DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1 – Bactérias mais abundantes em unidade de terapia intensiva.....	41
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

ITR – Infecção do Trato Respiratório

PBE – Prática Baseada em Evidências

TSA – Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos

SciELO – Scientific Electronic Library Online

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PCR – Proteína C-Reativa

PubMed – National Center for Biotechnology Information/U.S. National Library of Medicine

PABA - Ácido paraminobenzóico

RI – Revisão integrativa

BGNF – Bacilos Gram Negativas Não-Fermentadores

CLSI – The Clinical & Laboratory Standards Institute

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

DNA – Ácido desoxirribonucleico

RNA – Ácido ribonucleico

FDA – Food and Drug Administration

EBSL – Extended Spectrum-Beta-Lactamases (Beta-lactamases de Espectro Estendido)

MDR – Multirresistentes

OF – Oxidação e Fermentação

PBP – Proteínas ligadoras de Penicilinas

SC – Sistema complemento

KpC – *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases

UTI – Unidade de terapia intensiva

OMA – Otite média aguda

FAE – Faringoamigdalite aguda estreptocócica

TSI – Ferro e açúcar tríplice agar

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

OF – Oxidação e fermentação

PMQR – Plasmid-mediated quinolone resistance

MBL – Metalobetalactamase

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E PROBLEMATIZAÇÃO.....	14
1.2 JUSTIFICATIVA.....	15
1.3 HIPÓTESE.....	15
1.4 OBJETIVOS.....	16
1.4.1 Objetivo Geral.....	16
1.4.2 Objetivos Específicos.....	16
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
2.1 INFECÇÃO.....	17
2.2 INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO.....	17
2.3 CLASSIFICAÇÃO DAS INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO.....	18
2.3.1 Infecção do trato respiratório superior.....	18
2.3.2 Infecção do trato respiratório inferior.....	19
2.4 PRINCIPAIS AGENTE ETIOLÓGICOS.....	19
2.4.1 Bactérias.....	19
2.4.2 Bacilos Gram negativos Não-Fermentadores de glicose.....	20
2.4.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	22
2.5 ANTIMICROBIANOS.....	24
2.6 MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS.....	25
2.6.1 Inibição da síntese da parede celular.....	27
2.6.2 Inibição da síntese proteica.....	27
2.6.3 Alteração da permeabilidade da membrana celular.....	28
2.6.4 Inibição da síntese de ácidos nucleicos.....	28
2.6.7 Inibição de metabólitos essenciais .....	28
2.7 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS..	28
2.7.1 Alteração da permeabilidade da membrana.....	29
2.7.2 Inativação ou degradação enzimática.....	30
2.7.3 Modificação do alvo.....	31
2.7.4 Bomba de efluxo.....	32
2.8 INFECÇÕES POR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	34
2.9 INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR POR <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> MULTIRRESISTENTE.....	34
2.9.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos Carbapenêmicos.....	35
2.9.2 Condutas Terapêuticas em pacientes com infecções no trato respiratório.....	35

2.10	DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL.....	38
2.11	TRATAMENTO.....	39
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....</b>	<b>39</b>
3.1	TIPO DE PESQUISA.....	39
3.1.1	Critério de inclusão.....	40
3.1.2	Critério de exclusão.....	40
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>40</b>
4.1	OPÇÕES TERAPÊUTICAS MAIS RECENTES.....	44
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Do ponto de vista histórico, as bactérias estiveram presentes inteiramente em todo o momento, desde os nossos ancestrais até a atualidade. Constituem os seres mais numerosos no planeta, e por isso são encontradas em qualquer lugar, exemplo: na nossa pele, solo, mucosas, alimentos e em qualquer objeto. Algumas fazem parte da microbiota normal da pele, no intestino de mamíferos, aves, répteis, e até plantas, trazendo ações benéficas para o seu hospedeiro (MAIA, et al., 2009; SANTOS; COLOMBO, 2015; CAUMO, 2010). Por conseguinte, no reino monera estão incluídas as cianobactérias e as bactérias. As bactérias podem se dividir em: gram positivas e gram negativas (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009), sendo o último mais pertinente para este estudo.

As bactérias, por sua vez, sempre estiveram presentes no meio hospitalar e na vida das pessoas. Na Bíblia, em levítico, denota-se a existência de microrganismos e sua transmissão; “Se a mancha lustrosa na pele for branca e não parecer mais profunda do que a pele, e o pêlo não se tornou branco, então o sacerdote encerrará por sete dias o que tem a praga” (LEVÍTICO, 2015). Joseph Lister, em 1960, demonstrou as primeiras técnicas de esterilização de materiais cirúrgicos (FONTANA, 2006; SANTIAGO, et al., 2016). Essa era foi revolucionada com o advento da tecnologia global, o que culminou em novas descobertas de variados antimicrobianos capazes de eliminar/diminuir as infecções hospitalares e as provenientes do cotidiano (CAUMO, 2010).

Portanto, muitas dessas descobertas preventivas foram implementadas a partir do século XIX, o que culminou na descoberta da pasteurização, esterilização, uso de luvas, lavagem de mãos e todas estas medidas foram cruciais para a redução/eliminação dos microrganismos presentes (FONTANA, 2006).

A penicilina por sua vez, foi o primeiro antibiótico introduzido na história microbiológica, a partir da concepção de Alexander Fleming, quando o mesmo observou em culturas de bactérias, que tinha se desenvolvido colônias de fungos, e nelas as bactérias não se propagavam, por causa de uma substância que um fungo do gênero *Penicillium* exalava.

Esse foi o ponto de partida para que os consumos dessa classe de drogas se tornassem “rotina”, com o total uso indiscriminado e abusivo, surgindo um novo problema a nível global. Esta questão foi conhecida como o advento das “**superbactérias**”, que pela definição, são bactérias que antes eram combatidas por certos tipos de antibióticos e que depois de um momento, as mesmas se tornaram inertes, conseguindo sobreviver ao ataque e, contudo, ficam resistentes (LOUREIRO et al, 2016; CAUMO;2010) Em um estudo britânico, mostrou-se que

provavelmente se o problema das infecções não for resolvido, estima-se que em até 2050 a humanidade vai voltar para a “**era das trevas**”. Por isso, houve-se a necessidade de fabricação de novos compostos (drogas), que fossem eficazes para as infecções mais violentas, entretanto, existe a preocupação que tais medicamentos também da mesma forma se tornem resistentes em algum momento de uso periódico, e não surta mais efeito (SILVA; AQUINO, 2018). Por consequência, torna-se necessário a implementação de novos métodos de combate a esses microrganismos, de forma que não possa haver mais o risco de expor o paciente a um tratamento não conveniente e com isso, custar a sua vida (GUIMARÃES, MOMESSO, PUPO; 2010, LOUREIRO, et al; 2016).

### 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E PROBLEMATIZAÇÃO

As infecções, seja ela comunitária ou hospitalar, tem sido uma das causas mais prevalentes de infecções relacionadas a assistência à saúde. E diante dessa problemática, é possível identificar a presença da resistência bacteriana à nível global e, por esse motivo se tornou um assunto de extrema pertinência, devido aos altos números de casos de óbito que ocorrem todos os dias. Uma evidência disso é a quantidade de pesquisas realizadas e artigos publicados em todas as regiões do mundo, desde a Ásia até a América do Sul, onde transcorre um número alarmante de infecções causadas por bactérias multirresistentes, destacando-se a *Pseudomonas aeruginosa*. Denota-se na atualidade através de pesquisas do tipo intervencionais, alguns dos principais mecanismos que explica esta resistência, que é a presença de enzimas que degradam os antibióticos, como a EBSL (beta-lactamase de espectro estendido), a KpC (carbapenemasas), como também, a administração descontrolada e de forma empírica de agentes antimicrobianos.

De certa maneira, a incidência de surtos relacionados a essa problemática no Brasil é de carácter de preocupante, visto que, se caracteriza como uma endemicidade que pode atingir a população acarretando em disfunções no quadro da saúde dos brasileiros, uma vez que, o tratamento atual dessa infecção está restrito ao uso de antibióticos de amplo espectro, trazendo vulnerabilidade à aquisição de resistência aos antimicrobianos, seja pelo uso empírico descontrolado, selecionando estirpes com perfil de suscetibilidade mais resistente, pelas mutações ocasionadas às bactérias, ou pelos mecanismos de resistências por elas produzidos.



## 1.2 JUSTIFICATIVA

A temática do projeto foi proposta devido ao crescimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos utilizados para tratamento das infecções do trato respiratório inferior, por *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente no âmbito hospitalar, em setores críticos como a Unidade de Terapia Intensiva. Por esse motivo, decidiu-se tratar nesse projeto a respeito das infecções de vias aéreas respiratórias inferiores, por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, já que os antimicrobianos de melhor escolha para o tratamento dessas infecções são em sua maioria de amplo espectro e, com o seu uso de forma empírica, esses microrganismos vem ao longo do tempo desenvolvendo novos mecanismos de resistência e se tornando cada vez mais difíceis de serem combatidos, dificultando ainda mais a sua utilização nas condutas terapêuticas, em especial nas infecções do trato respiratório inferior.

## 1.3 HIPÓTESE

HA: De acordo com o estudo proposto, sugerimos que há influência da antibioticoterapia empírica na resistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos de amplo espectro, isoladas de infecções do trato respiratório inferior.

HN: A antibioticoterapia empírica não influencia na resistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos de amplo espectro, isoladas de infecções do trato respiratório inferior.

## 1.4 OBJETIVOS

### 1.4.1 Objetivo Geral

Analisar, através de uma revisão de literatura integrativa, os indícios disponíveis sobre a resistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos de amplo espectro, isoladas de infecções do trato respiratório inferior.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

- ✓ Apresentar as evidências disponibilizadas na literatura sobre a resistência da *Pseudomonas aeruginosa*.
- ✓ Explicitar as políticas de racionalização de uso de antimicrobianos, apontando para algumas alternativas já existentes na literatura.
- ✓ Evidenciar, através dos dados disponibilizados na literatura, os fatores predisponentes na multirresistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 2.1 INFECÇÃO

A doença infecciosa condiz com qualquer doença clinicamente visível que seja o resultado de uma infecção. Infecção de uma maneira em geral, é a multiplicação de um microrganismo no corpo de um hospedeiro vulnerável, ocasionando detrimientos, com ou sem o surgimento de sintomas clinicamente visíveis e conhecidos (OLIVEIRA et al., 2010).

Diz-se que existe uma infecção quando um hospedeiro é infectado por um vírus, protozoário, fungo ou bactéria, quando os mesmos invadem alguns tecidos corporais. Quando a infecção atinge amplamente todo o corpo, nomear-se que o hospedeiro está sofrendo de uma infecção generalizada ou mais propriamente dita, sepse (CARDOSO; KALE, 2016).

Segundo Santos, et al. (2015), as infecções nosocomiais é um problema de muita relevância médica, tendo em vista que, por ano ocorrem 12 mil infecções e 500 casos de óbitos por *Acinetobacter* sp. e 51 mil infecções e 400 casos de óbito por *Pseudomonas aeruginosa*, segundo dados do CDC. Por este motivo, as infecções do meio hospitalar se tornaram uma prioridade na área da saúde. Estima-se ainda, que mais de 70% das bactérias são consideradas MR (multirresistentes) a pelo menos uma classe de antibióticos utilizado como tratamento terapêutico diário (MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018).

As infecções nosocomiais podem ser caracterizadas como qualquer infecção obtida no meio hospitalar, seja ela sendo obtida após algum procedimento cirúrgico ou até após alta. As contaminações são acometidas principalmente em UTI, onde se localizam os pacientes mais graves, por isso são sujeitos à altas quantidades de antibióticos e a muitas técnicas hostis favorecendo ainda mais a infecções. Os pacientes mais vulneráveis a este ambiente são os idosos e os neonatais, por estarem com o seu sistema imunodeprimido ou não desenvolvido, respectivamente (NAKAYA, et al., 2013; CAUMO, 2010; MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018).

#### 2.2 INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO

As infecções nas vias respiratórias é um dos fatores que mais causam morbidade e mortalidade nos últimos anos. Uma matéria da *Science Direct* informou que entre os anos 2000-2009 foram relatadas incidências de causas de infecção, principalmente por pneumonias. Por conseguinte, se tornou um problema de saúde pública no âmbito global, por isso desencadeando altas quantidades de recursos financeiros, isto é, não somente o alto custo

de antibióticos são investidos nesse setor, mas estima-se que em um futuro próximo, a classe de antibióticos que são utilizados com êxito nos dias atuais, podem tornar-se ineficazes, por causa da resistência microbiana (FROES, et al., 2014; LOUREIRO, et al., 2016).

O trato respiratório humano é dividido em trato respiratório inferior e superior que corresponde basicamente aos pulmões, contendo os brônquios, alvéolos, na parte externa, o diafragma, a traquéia, laringe, orofaringe e nasofaringe. Esses são órgãos que são divididos em superior e inferior. Esse sistema é responsável por transmover oxigênio ao organismo e expelir os produtos resultantes do metabolismo, como o gás carbônico, processo este denominado de “hematose pulmonar”. Além disso, os pulmões desempenham a função de estabilidade térmica e aperfeiçoamento do pH do plasma (SANTOS, 2009).

Alguns dados publicados entre 2000-2009 em Portugal revelaram a grande quantidade de internações em decorrência de pneumonias adquiridas em comunidade (PAC), onde possuem um alarmante número de casos entre as faixas etárias de pessoas maiores ou igual a 50 anos e maiores ou igual de 65 anos onde corresponde respectivamente a 5,5% e 7,0 do total de internações portando esta infecção (FROES, et al., 2014).

## 2.3 CLASSIFICAÇÃO DAS INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

As infecções do trato respiratório são reconhecidas como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todas as idades, particularmente em crianças e idosos, resultando em milhões de casos de doenças graves a cada ano (SANTOS 2009).

### 2.3.1 Infecção do trato respiratório superior

De acordo com Oliveira (2013), as mais prevalentes infecções do trato respiratório superior podem ser: rinfaringite aguda (resfriado comum), Sinusite aguda, Otite média aguda (OMA), faringoamigdalite aguda estreptocócica (FAE) e Laringite viral aguda podem ser causadas pelos variados gêneros dos estreptococos, apenas com exceção desta última, que pode ser ocasionada pelo vírus da Parainfluenza, Rinovírus e entre outros.

Em relação às infecções causadas pelo *Pseudomonas aeruginosa* no trato respiratório superior, não foram mencionados quaisquer resquícios e indícios de acometimento desta bactéria nesta localização (OLIVEIRA; 2013).

### 2.3.2 Infecção do trato respiratório inferior

As infecções das vias aéreas inferiores são um dos principais motivos da sustentação das elevadas taxas de morbimortalidade em crianças e idosos. Entre os fatores de risco mais prevalentes e mais destacados estão as condições ambientais (sazonalidade, aglomeração, poluição atmosférica, poluição doméstica e tabagismo) e exerce uma influência na causa dessas doenças. As que mais acometem o trato respiratório inferior são: gripe, pneumonia, tuberculose e bronquiolite (FILHO, et al., 2017).

Por sua vez, como o trato inferior é uma região úmida e propensa a disseminação de bactérias, e com o auxílio de respiradores mecânicos torna-se muito facilitada a propagação da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (CIENCIA NEWS, 2020).

## 2.4 PRINCIPAIS AGENTES ETIOLÓGICOS

### 2.4.1 Bactérias

As bactérias são organismos unicelulares procariontes, isto é, não apresentam o envoltório nuclear para conter o material genético dentro do núcleo e possuem uma ampla distribuição seja em ambientes aquáticos, terrestres, no ar, dentro de outros seres vivos e ainda viver sobre pressões hostis que a maioria dos organismos não desenvolveriam (NOGUEIRA, MIGUEL, 2009; SOUZA et al., 2007).

Elas possuem fundamentalmente 3 tipos de formas diferentes, que são os cocos, bacilos (bastonetes) e espirilos. Dentro desses grupos, podem desencadear outras formas morfológicas que podem ser: tétrades, sarcinas, estafilococcus, estreptococcus e entre outros. Com apenas exceção dos bacilos, que geralmente se apresentam na sua forma isoladas e eventualmente como estreptobacilos, diplobacilos e entre outros. Podem ser flageladas ou não, resultando em motilidade em ambientes de contato (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009; MOREIRA; CARVALHO; FROTA, 2015).

Com isso, a morfologia bacteriana é um fator crucial para diferenciar as mesmas. E isso é possível através da coloração de Gram desenvolvida pelo médico dinamarquês Hans Cristian Joaquim Gram em 1884, quando o mesmo observou que os microrganismos que conseguiam receber a coloração eram denominados de Gram positivos e os que não se coravam de Gram negativos (MOREIRA; CARVALHO; FROTA, 2015).

Isto é explicado porque a parede celular composta de peptidoglicano das Gram positivas é mais espessa em comparação com o outro tipo. Além disso, as Gram negativas

possuem uma membrana externa a esta mesma parede celular contendo uma dupla camada de lipídeos e outros elementos, o que também inclui a presença de polissacarídeos, sendo um dos fatores que determinam a sua patogenicidade sendo assim também responsável por reações inflamatórias, ativar o sistema complemento (SC) através das suas endotoxinas (MOREIRA; CARVALHO; FROTA, 2015; OLIVEIRA, 2008).

De outro modo, as bactérias assumem um papel importante na natureza, como fermentação em iogurtes, queijo, pães, no processo de fabricação de medicamentos, como antibióticos. Foi Pasteur que afirmou no século XIX que “A composição da flora é essencial para o bem-estar do hospedeiro e é importante entender as interações entre hospedeiro e bactérias” (MOREIRA; CARVALHO; FROTA, 2015).

As bactérias também podem ser promíscuas em relação aos benefícios no corpo do ser humano, desempenhando papéis indispensáveis quando se refere ao processo de degradação da lactose no duodeno, na genitália feminina, ajudando a manter a acidez do pH vaginal, convivendo na região da boca e orofaringe onde contem estreptococos e entre outros. O próprio corpo humano concentra cerca de 10 vezes mais quantidades de bactérias do que as próprias células, por isso foram nomeadas como “microbiota” (SAAD, 2006; MOREIRA; CARVALHO; FROTA, 2015).

Para cultivar microrganismos em laboratório, são necessários conhecimentos químicos e físicos a respeito do seu desenvolvimento, tanto do grupo dos exigentes quanto os que não precisam de nenhum requisito complexo. A cultura pode ser realizada a partir de qualquer amostra biológica ou componente, líquido, semi-sólido ou sólido, que possua em seu objetivo o de crescimento de organismos. Elas podem ser classificadas de acordo com a sua função, composição e sua finalidade. Existem hoje, muitas variedades e tipos de meios de cultura que podem ser mencionadas, como: ágar chocolate, ágar Mac Conkey, ágar Cled, ágar Salmonella-Shigella, Eosina azul de metileno, ágar Hektoen entérico entre outros (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009; TEBALDI et al., 2008).

#### 2.4.2 Bacilos Gram negativos Não-Fermentadores de glicose

São organismos da classe exclusiva de aeróbios, oportunistas que não utilizam a glicose como obtenção de energia, isto é, elas obtêm energia através da via oxidativa, os principais são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., Complexo *Burkholderia* spp. e *Stenotrophomonas maltophilia* (DELIBERALI, et al., 2011).

Quadro 1. Organismos gram-negativos distribuídos em larga escala

Em Ambiente são encontrados	No meio hospitalar são encontrados
Solo; Peixes congelados; Leite cru; Soluções desinfetantes; Água	Respiradores; Antissépticos Soros Cateteres de sucção; Água da torneira

Fonte: TEBALDI, et al; 2008, DELIBERALI, et al; 2011, NOGUEIRA, MIGUEL; 2009, SOUZA et al; 2007

Normalmente no meio hospitalar, em caso de suspeita de infecção, são coletadas amostras biológicas de pacientes para uma posterior cultura, com a finalidade de diferenciação de bactérias gram-negativas ou gram-positivas, sendo o tratamento diversificado para ambas (MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018). Com isso, as amostras que serão submetidas ao processo de identificação por meios de culturas, são semeadas inicialmente em meio agar Mac Conkey e agar sangue e se porventura, algum microrganismo crescer em um desses meios ou em ambos, o profissional pode desconfiar que seja um organismo não fermentador gram-negativo, podendo esclarecer através do agar TSI (ferro e açúcar tríplice), seguida de provas de identificação de crescimento dos grupos pertencentes ao não fermentadores (HOLANDA; ARIMATEIA; NETO, 2017; LAGO; FUENTEFRÍA, 2010).

Esses microrganismos estão por todo o ambiente, e por isso são os maiores causadores de infecções hospitalares, ou seja, por se tratarem de infecções que podem ter origem interna ou externa, as fontes são numerosas, partindo de um uso abusivo de antimicrobianos até a utilização de procedimentos cirúrgicos contaminados (DELIBERALI, et al., 2011) (Ver gráfico 1).

Figura 1: Placa de cultura com *Pseudomonas aeruginosa*

Fonte: uploaded by Ghassan Khudhair Ismaeel

É importante destacar que, depois de semeada a amostra no meio de cultura e for positiva para *Pseudomonas aeruginosa*, alguns podem descrever que possui um odor de “uva verde” ou maçã verde, mesmo não sendo recomendado sentir cheiro das placas semeadas (SANTOS; COLOMBO, 2015; HOLANDA; ARIMATEIA; NETO, 2017) (Figura 1).

#### 2.4.3 *Pseudomonas aeruginosa*

A *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais organismos oportunistas nosocomial relacionado a infecções em meios hospitalares, decorrente de uma dispersão clonal da espécie correlacionada a uma difícil extinção. Coerente a isso, ele pode apresentar uma resistência adquirida, pelo uso de antibióticos habituais, e/ou natural (SOUZA et al., 2007; SANTOS; NOGUEIRA; MENDONÇA, 2015; NEVES et al., 2011). Este microrganismo, possui a habilidade de produzir diversos tipos de enzimas ESBL ( $\beta$ -lactamases de espectro ampliado) como: OXA- 4, OXA-17, PER-1, GES-2 originadas do plasmídeo ou do cromossomo e muitos outros tipos se tornando um problema considerável, além da sua capacidade de desenvolver uma resistência inata e/ou adquirida a todas as classes de medicamentos (PICÃO; GALES, 2007).

A *Pseudomonas aeruginosa* faz parte da microbiota normal do intestino e da pele humana e, sobretudo está presente além do solo e frutas, em ambientes hospitalares, em utensílios, água, equipamentos e desinfetantes, podendo apenas causar uma adversidade quando o hospedeiro está imunocomprometido, principalmente quando o mesmo é portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Além disso, este bacilo possui algumas peculiaridades que compõem o seu perfil, o que inclui a capacidade de sobreviver em meios de desnutrição por parte do hospedeiro e ainda subsistir às altas temperaturas (SOUZA et al, 2007; CAUMO, 2010). Entretanto, Santos (2009) afirma que este bacilo está presente em apenas 5% da população como flora normal do trato gastro intestinal.

Esta bactéria é um bacilo gram-negativo (figura 2), não fermentador de glicose/lactose que acomete principalmente pacientes hospitalizados em UTI. Esse organismo é detectado através de algumas provas de identificação, como: prova de oxidase, que através de uma amostra em um palito de madeira, colocado em uma fita própria pode demonstrar um resultado positivo, se a fita apresentar uma coloração arroxeadada propõe uma sugestão que existe a presença do citocromo oxidase (TEBALDI et al., 2008; HOLANDA; ARIMATEIA; NETO, 2017).



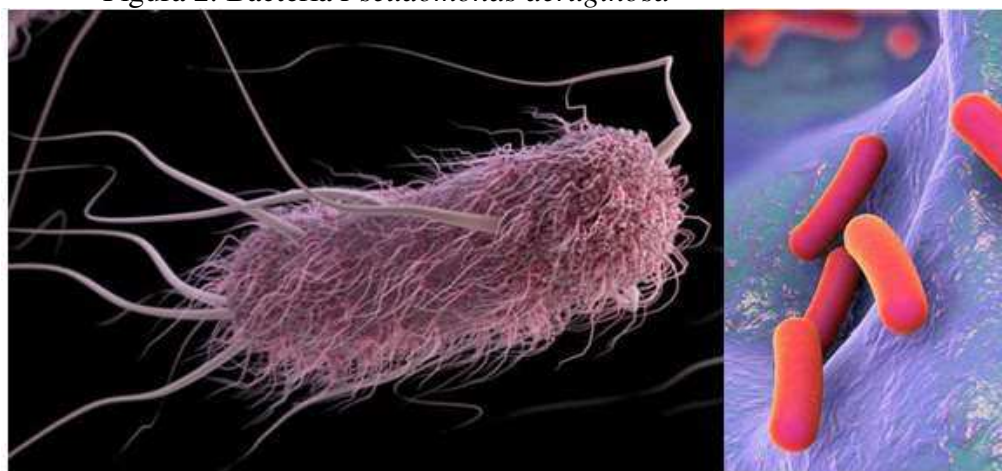
Também pode-se averiguar a condição da bactéria em usufruir de carboidratos para obtenção de energia, através da via oxidativa ou fermentativa pelo método de “Meio base para oxidação e fermentação – OF”, onde através da semeadura em picada em tubos com carboidratos, em que apenas em um dos tubos conterà o óleo mineral, e da mesma forma que estando apenas um tubo fechado (HOLANDA; ARIMATEIA; NETO, 2017).

Constata-se a presença de bactérias oxidativa no tubo aberto (onde possui o oxigênio) e as bactérias fermentadoras que produzem ácido em ambos tubos. A cor amarela indica fermentação. É interessante salientar que, está bactéria também produz piocina, um pigmento esverdeado na placa de sensibilidade de antimicrobianos (HOLANDA; ARIMATEIA; NETO, 2017; SANTOS; COLOMBO, 2015).

Uma pesquisa do CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças, nos Estados Unidos, notificou que as infecções causadas por esse microrganismo é de carácter de urgência no país, visto que, a cada ano são relados 51.000 casos novos de infecções em meio hospitalar e mais de 6.000 (13%) deles são multirresistentes aos antimicrobianos e, por consequência disso, são registrados por cerca de 400 mortes anuais.

Do mesmo modo, o mesmo informa que o contágio da infecção advém normalmente em ambiente hospitalar devido às pessoas estarem com o sistema imune comprometido e assim serem adquiridos por aparelhos respiratórios, cateteres, sendo disseminadas por sua vez, por mãos de profissionais e equipamentos não higienizados corretamente. Entretanto, pessoas saudáveis também podem desenvolver a doença, principalmente por meio da água de banheiras, hidromassagens e piscinas contaminadas (CDC, 2013).

Figura 2. Bactéria *Pseudomonas aeruginosa*



Fonte: <https://www.intechopen.com/books/pseudomonas-aeruginosa-an-armory-within>

Por sua vez, a *Pseudomonas aeruginosa* possui uma alta capacidade de se adaptar ao meio em que vive, tornando-o resistente a diversos antimicrobianos, pois o mesmo tem como mecanismos naturais a produção de beta-lactamases cromossômicas, seus métodos de efluxo (bomba principal MexAB-OprM), como dito anteriormente e a sua impenetrabilidade em sua membrana plasmática (ORTIZ, 2008; SANTOS; NOGUEIRA; MENDONÇA, 2015).

## 2.5 ANTIMICROBIANOS

A antibioticoterapia revolucionou a era de estudo das doenças infecciosas através da sua ação bacteriostática (inibe o crescimento e a duplicação, porém não extermina) ou bactericida (atua de forma letal e irreversível) (OLIVEIRA, 2008). Foi Alexander Fleming responsável por tal descoberta, quando após ter voltado das férias que tirara das pesquisas, evidenciou que o meio de cultura contendo *Staphylococcus aureus* que estava descoberto, havia crescido bolores do fungo *Penicillium notatum* e que as colônias de bactérias não cresciam na mesma área da placa de cultura em que o fungo se desenvolveu, demonstrando uma inibição às colônias bacterianas (FLEMING, 2009, SANTIAGO et al; 2016).

Por sua vez, Alexander Fleming concluiu que o fungo secreta uma substância capaz de inibir o crescimento da bactéria. A partir deste momento, pesquisadores posteriores a ele, implementaram suas ideias, e a indústria começou a produzir a penicilina e antibióticos que foram cruciais para o controle dos surtos de sífilis, meningite e entre outros em que aconteciam na época (FLEMING, 2009; SANTIAGO et al., 2016).

A própria penicilina foi nomeada em 1929 como um antibiótico. Porém somente ganhou destaque nos anos 40 após a segunda guerra mundial. Com isso, os antibióticos começaram a serem introduzidos no mercado através de compostos naturais, semissintéticos ou sintéticos. Hoje, temos uma seleção de antimicrobianos capazes de inibir ou exterminar o crescimento bacteriano, que podem ser de origem natural/semisintética: beta-lactâmicos (cefalosporinas, penicilinas, carbapeninas, aztreonam), aminoglicosídeos, macrolídeos, cloranfenicol, quinolonas, glicopeptídeos, rifamicidas e entre outros; e de origem sintética: Sulfonamidas e trimetoprim (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

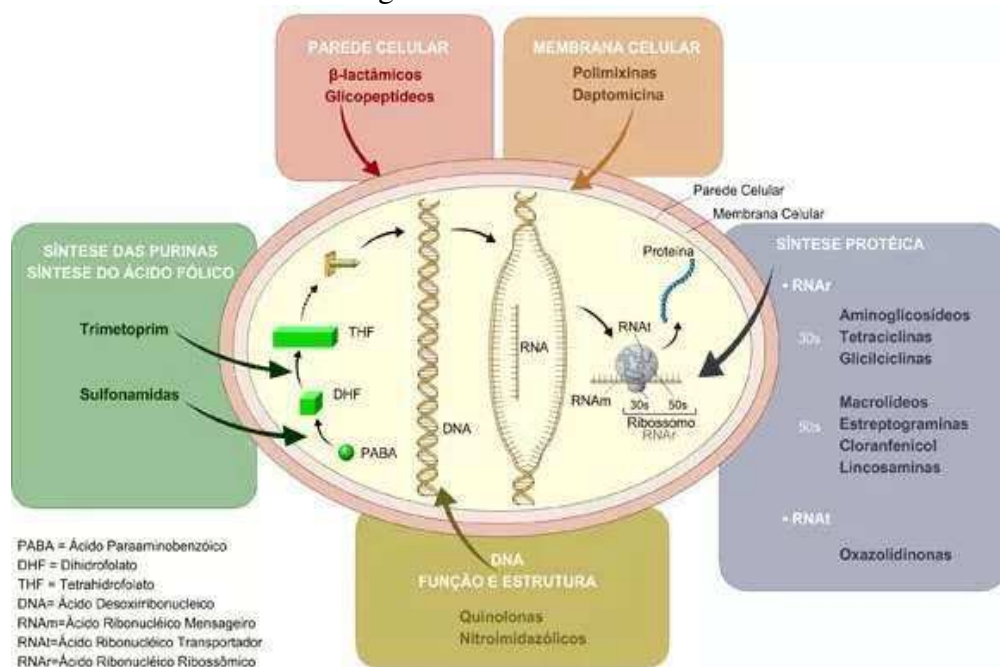
Os agentes antimicrobianos são substâncias sintéticas ou naturais que agem sobre microrganismos impossibilitando o seu crescimento ou causando a sua destruição. Dos tipos de antimicrobianos os antibióticos são as classes de medicamentos mais prescritos e mais utilizados. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (WALSH, 2003).

Os antibióticos estão inseridos e é considerada a segunda classe de droga mais utilizada sendo responsável por 20 a 50% das despesas hospitalares. É prescrita em larga escala em atendimentos ambulatoriais e também como automedicação. Esta ampla utilização de antimicrobianos pode afetar de forma significativa não somente a microbiota do paciente que o utiliza, mas também a ecologia microbiana dos outros pacientes. Por conta dessa utilização vem surgindo bactérias multirresistentes a essa classe (MOTA, 2010).

## 2.6 MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos possuem diversos alvos específicos, baseados na estrutura bacteriana e podem atingir a inibição da biogênese da parede celular ( $\beta$  – lactâmicos e glicopeptídeos), inibição da síntese proteica (macrolídeo e tetraciclina), interferência na síntese de ácidos nucleicos (quinolonas e rifampicina) e modificação da estrutura da membrana (polimixina) (GUIMARÃES et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011) (Ver quadro 2).

Figura 3 – Alvo dos antibióticos

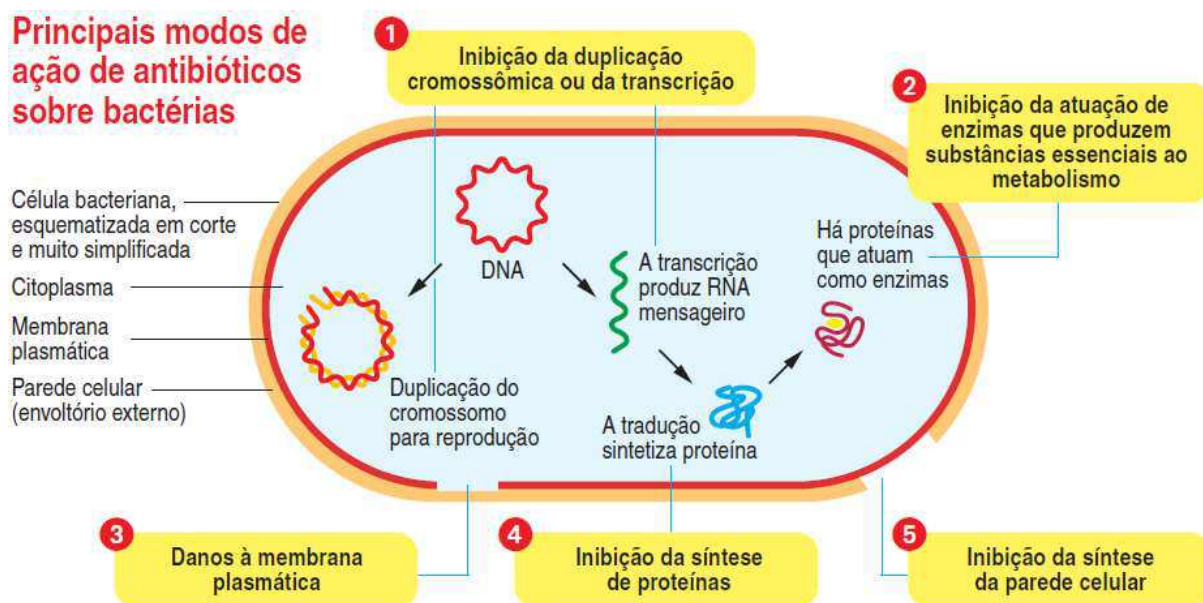


FONTE: [http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/mecanismos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/mecanismos.htm).

Os mesmos podem utilizar cinco mecanismos que são responsáveis pela eliminação da bactéria. São eles: 1º inibição da síntese da parede celular, 2º inibição da membrana

plasmática, 3º da síntese proteica, 4º inibição genética, e 5º inibição da síntese de metabólitos essenciais (ver figura 4), (CASTANHEIRA 2013; NOGUEIRA et al 2016).

Figura 4 – Principais mecanismos de ação dos antimicrobianos



Fonte: <http://segundocientista.blogspot.com/2017/03/acao-dos-antibioticos-sobre-as-bacterias.html>

Quadro 2 – Composições de ações entre as classes de antibióticos.

Mecanismo	Classe
<b>1º - Inibição da parede celular</b>	Beta lactâmicos: Penicilina, cefalosporinas, Carbapenêmicos,
<b>2º - Alteração da permeabilidade da membrana plasmática</b>	Polimixinas, Lipopeptídeos
<b>3º Inibição da síntese proteica</b>	Aminoglicosídeos, Tetraciclina, Cloranfenicol, Macrolídeo, glicopeptídeos, Lincosaminas, Oxazolidinona, Estreptograminas
<b>4º Inibição da duplicação cromossômica, deleção, tradução celular</b>	Rifamicina, Antituberculoso/ Macrolídeo, Nitroimidazólicos, Quinolonas, Gliciliciclina
<b>5º Inibição de qualquer enzima que produz funcionamento ao metabolismo essencial a sua sobrevivência</b>	Sulfonamidas

Fonte: Adaptado Melo 2012

Por conseguinte, os antimicrobianos podem ser divididos em grandes grupos, os “beta-lactâmicos” e os “não beta-lactâmicos”, sendo tais responsáveis pela sua eliminação. Todos os beta-lactâmicos constituem em sua composição estrutural o anel beta-lactâmico, onde o mesmo conferi o seu mecanismo através da ligação às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), que são enzimas que exercem atividade durante a biossíntese da parede celular, no processo denominado de “transpeptidação” (ANDRADE; DARINE; SANTANA, 2017).

O grupo constituinte dos beta-lactâmicos é formado pelas: penicilinas, inibidor das beta-lactamases (penicilinas), Cefens (cefalosporinas de 1ª a 4ª geração), inibidor das beta-lactamases (cefalosporinas), monobactâmico e penens (carbapenêmicos). O outro grupo de beta-lactâmicos, são constituídos pelos: aminoglicosídeos, quinolonas, sulfonamidas, macrolídeos, tuberculosos, daptomicina, glicopeptídeos e entre outros, onde os mesmos diferem no seu mecanismo de ação (Figura 3); (ANDRADE; DARINI, 2017; LAGO; FUENTEFRIA, 2010).

A classe de relevância para este estudo é constituída pelo grupo de beta-lactâmicos: cefens e penens (Quadro 3).

Quadro 3 – Componentes de classes específicas de beta-lactâmicos.

<b>Grupo</b>	<b>Sub-classe</b>
Cefens	Cefalosporinas de 1ª geração
	Cefalosporinas de 2ª geração
	Cefalosporinas de 3ª geração
	Cefalosporinas de 4ª geração
	Cefamicinas
	Carbacefens
Penens	Carbapenêmicos

Fonte: Adaptado Andrade, Darini; 2017

### 2.6.1 Inibição da síntese da parede celular

A parede celular microbiana é alvo atraente para a ação de inúmeros antibióticos. A parede celular da bactéria é formada por peptidoglicano. A penicilina e outros antibióticos impossibilitam a síntese completa dele, como resultado enfraquece a parede celular e a célula sofre lise. Como as células humanas não possuem peptidoglicano, a penicilina possui baixa toxicidade para a célula do hospedeiro. A síntese dos componentes do peptidoglicano é afetada por antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) (VASCONCELOS; REBOUÇAS.,2010).

### 2.6.2 Inibição da síntese proteica

A biossíntese de DNA, RNA e proteínas envolvem um número de reações bioquímicas complexas. Como a síntese proteica é uma característica comum a todas as células, tanto os procariontes quanto os eucariontes, não são um alvo para a toxicidade seletiva. Porém esta síntese é diferente entre as bactérias e as células do hospedeiro, pois existem diferenças entre seus ribossomos, os coeficientes de sedimentação são, respectivamente, 70S e 80S, o que permite ação seletiva dos aminos glicosídeos. Vários antibióticos realizam suas ações

inibitórias interferindo com as diversas etapas de síntese proteica, como a estreptomicina, tetraciclina, cloranfenicol e rifamicina, por exemplo (MOTTA, 2010; BACTISTA, 2013; VILELA, 2009).

### 2.6.3 Alteração da permeabilidade da membrana celular

Vários antibióticos, em particular os polipeptídicos, proporcionam alterações na permeabilidade da membrana plasmática. As polimixinas rompem os fosfolipídios, destruindo a característica normal de permeabilidade da membrana, deixando escapar substâncias essenciais das células, causando morte celular (MOTTA, 2010; BACTISTA, 2013).

### 2.6.4 Inibição da síntese de ácidos nucleicos

Alguns antibióticos que interferem em um complexo enzimático importante nos processos de replicação de DNA e transcrição em microrganismos, inibindo enzimas bacterianas como DNA girase e Topoisomerase IV, alterando sua conformação, inibindo suas funções de compactação da molécula de DNA e a separação as duas novas moléculas de DNA interligadas, que são produto da replicação do DNA pré-existente, respectivamente. Promovendo ainda, um efeito tóxico para a célula (VILELA, 2009; MOTTA, 2010; BACTISTA, 2013).

### 2.6.7 Inibição de metabólitos essenciais

Convém lembrar ainda que alguns antimicrobianos, particularmente as Sulfonamidas, são inibidores competitivos do PABA – Ácido paraminobenzóico, este ácido é precursor do ácido fólico e o mesmo, é essencial para a constituição das bases nitrogenadas da cadeia de DNA, especialmente nas pirimidinas e purinas. Com esse ácido inibido, não ocorre o processo de crescimento bacteriano (CASTANHEIRA; 2013) (Quadro 2).

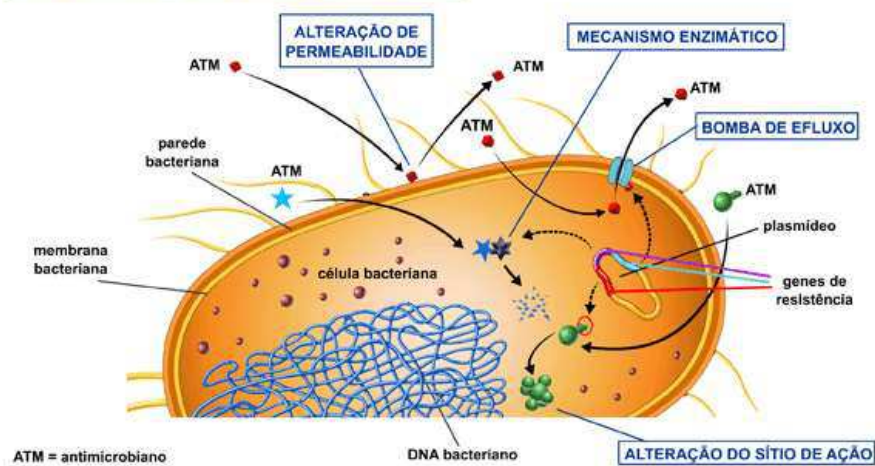
## 2.7 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS

Nas últimas décadas o aparecimento de novos fármacos mais resistentes às infecções bacterianas transformou a conduta médico, todavia ocorrendo redução da mortalidade por doenças bacterianas. Em contrapartida, a propagação do uso de antibióticos rapidamente fez com que as bactérias aumentassem defesas relacionadas aos agentes antimicrobianos. (OLIVEIRA, 2014). Essa resistência pode ser vista como fenômeno natural, biológico e complicado da defesa dos microrganismos a modificações no seu meio ambiente. (SILVEIRA, 2010; OLIVEIRA, 2014)

Os mecanismos de resistência bacteriana podem ser vistos como um fenômeno intrínseco (ou natural) ou adquirido. Ocorre inativação enzimática, modificação do alvo, bomba de efluxo, alteração da permeabilidade da membrana (figura 5) A intrínseca resiste à ação de um dado antibiótico como consequência de uma característica funcional ou estrutural própria de dada espécie. (OLIVEIRA, 2014; CASE, 2012; COSTA,2017). Na adquirida ela resulta de mutações as quais podem ocorrer durante a replicação celular ou serem impelidas por intermédio de agentes mutagênicos como radiações ionizantes e não ionizantes, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio ou adquiridas pela aquisição de material genético exógeno como a transformação, a conjugação e a transdução bacteriana (CAUMO et al., 2010; FARIA, 2010; TODAR, 2011; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; BAPTISTA, 2013; COSTA, 2017).

Figura 5 – Mecanismos de resistência bacteriana e seus respectivos locais de ação

**Mecanismos de resistência bacteriana**



Fonte: RMControle, 2007

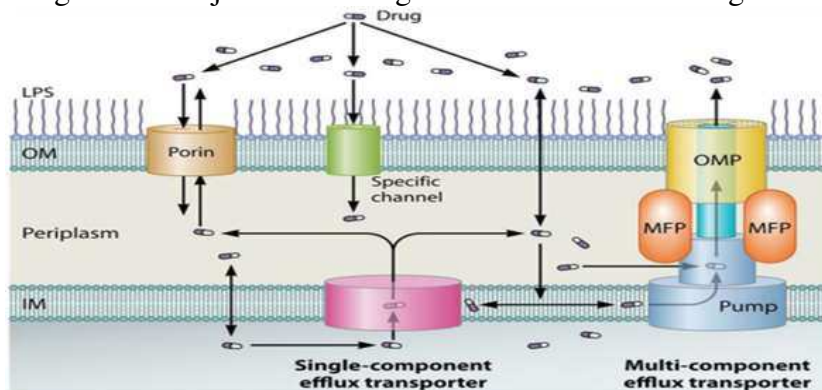
### 2.7.1 Alteração da permeabilidade da membrana

Essa resistência está associada a bactérias Gram-negativa que apresentam membrana externa. A permeabilidade destas membranas consiste na presença de proteínas especiais denominadas de porinas, que criam canais para a passagem de substâncias para o espaço Peri plasmático e, assim, para o interior da célula (figura 6). As porinas são utilizadas na aquisição de resistência bacteriana, uma vez que qualquer alteração estrutural específica torna o antimicrobiano incapaz de penetrar na célula bacteriana (ANVISA, 2013; BAPTISTA, 2013).

Tal característica confere as gram-negativas uma resistência intrínseca à eritromicina, penicilina, vancomicina e clindamicina e pela resistência de *Pseudomonas aeruginosa* ao

trimetoprim. Modificações genéticas nestas proteínas diminuem a entrada do fármaco no interior da bactéria promovendo a resistência a antibióticos (CAUMO, 2010; COSTA, 2017).

Figura 6 – Trajetória das drogas em bactérias Gram-negativas



Fonte: Andrade the Darini.

Esta redução da permeabilidade da membrana pode ser em consequência da perda das porinas ou da alteração da mesma resultando em uma pouca permeabilidade ou até mesmo nenhuma. Esta ação pode afetar principalmente a entrada de fluoroquinolonas ou beta-lactâmicos.

### 2.7.2 Inativação ou degradação enzimática

É o mecanismo de resistência de maior importância enzimática, onde acontece a inativação ou degradação do antibiótico através da ação de enzimas, tendo como exemplo os aminoglicosídeos e as  $\beta$ -lactamases ou ESBL. Enzimas essas responsáveis pela hidrólise do anel beta-lactâmico presentes na estrutura química dos antimicrobianos, como a cefalosporinas e as penicilinas, tornando-os inativos (ANVISA, 2011; CAUMO, 2010).

Existem algumas bactérias que produzem essas enzimas, as quais são capazes de aniquilar os antibióticos através da hidrólise do anel beta-lactâmico. As mesmas são chamadas no mundo científico de “beta-lactamases”, que podem ser divididas em: metalo-beta-lactamases (MBL) e serina beta-lactamases. Essas enzimas são produzidas por uma variedade grande de micróbios, desde *Staphylococcus aureus* até *Acinetobacter baumannii*. As gram-negativas produzem cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemases e ESBLs, que são enzimas que degeram todo o grupo de beta-lactâmicos, principalmente produzidas por *Pseudomonas aeruginosa*, exceto normalmente às cefoxitina e os carbapênicos (LAGO, FUENTEFRÍA, 2010; ANDRADE, DARINE, 2017).

Em bactérias gram-negativas, as beta-lactamases são produzidas e secretadas no espaço Peri plasmático e são as principais responsáveis por produzirem a resistência clinicamente significativa aos antimicrobianos. Já em bactérias gram-positivas, as beta-



lactamases são secretadas para o meio extracelular e são menos ativas do que as beta-lactamases produzidas pelas bactérias gram-negativas (CAUMO, 2010).

Os grupos de antibióticos totalmente sintéticos como fluoroquinolonas, apresentam menor probabilidade de ser alvo desse tipo de mecanismo, embora possam ser neutralizados de outras formas (CASE, 2012; COSTA, 2017).

### 2.7.3 Modificação do alvo

A modificação do alvo pode ser resultado da aquisição de genes ou de uma mutação (figura 7). Deste modo ocorre uma alteração do alvo original, isto é, local de ligação do antibiótico à bactéria, impossibilitando deste modo a ligação do fármaco ao local de ação. Este é provavelmente um dos mecanismos mais específicos de resistência, ocorrendo frequente em várias bactérias para antimicrobianos como  $\beta$ -lactâmicos, cloranfenicol, rifampicina, quinolonas, glicopéptidos e macrólídeos (AJZEN, 2011; CASE, 2012; COSTA, 2017).

Geralmente essa alteração é causada por mutações nos cromossomos da célula bacteriana, o que confere ineficiência da ligação do antimicrobiano com o seu alvo de ligação ou causa uma diminuição da compatibilidade entre os mesmos, resultando assim na sobrevivência da bactéria. Estas mutações podem ser nos genes *gyrA* e/ou *parC* (que são as formas mais comuns) e por causa disso, modificam as enzimas topoisomerase IV e/ou DNA gyrase que exercem papel na duplicação do gene. Também pode-se ocorrer modificações na PBPs onde algumas enzimas que exercem papel na biossíntese da parede celular, são alteradas (SANTOS; NOGUEIRA; MENDONÇA, 2015).

Também é possível mencionar que é possível ter alterações no terminal D-alanina-D-alanina pelo qual é o antecessor da síntese da parede celular composta de peptidoglicana, onde é constituída pelos beta-lactâmicos. Essa modificação pode ser devida ao transposon Tn1546, um elemento genético que conduz genes *vanA*, *vanB* ou *vanC* que criptografam um terminal alterado nomeado D-alanina-D-lactato (NEVES et al., 2011), ANDRADE; DARINE, 2017).

Figura 7 – Modificação do Alvo



Fonte: <https://www.slideshare.net/GlauceLTrevisan/antimicrobianos-mecanismosderesistencia>

É importante salientar também que a modificação desse alvo dos antimicrobianos é um relevante mecanismo de resistência de organismos Gram-positivos e gram-negativos, pois vai determinar qual tratamento terapêutico é eficaz. Alguns medicamentos como: quinolonas (modifica a enzima topoisomerasas), penicilinas (modifica as proteínas de ligação a penicilinas - PBP) e vancomicina dependem que esse sistema esteja intacto para que possa existir o efeito terapêutico (NEVES et al., 2011).

Enzimas intermediadas por genes adquiridos, Plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR), podem servir de proteção dos alvos através da ligação, pois com isso, desencadeia um processo de custódia na topoisomerase II, onde é o alvo de ação das quinolonas. Também pode-se obter uma proteção dos microorganismos, através do espessamento da parede celular, que dificulta o acesso das drogas próprias desse mecanismo, e por sua vez, conferindo um tipo de resistência às bactérias próximas. (ANDRADE; DARINE, 2017).

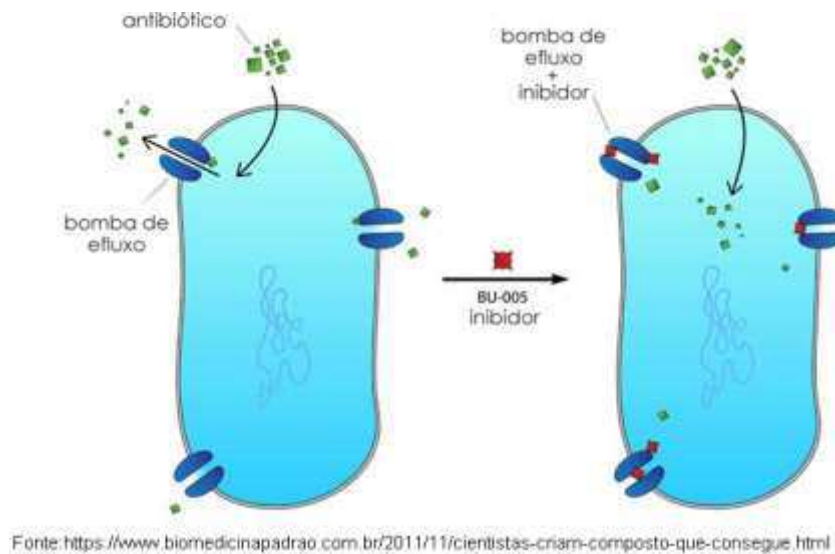
#### 2.7.4 Bomba de efluxo

É um dos tipos de resistência bacteriana que resulta da atividade de proteínas que promovem o efluxo do antibiótico do meio intracelular para o meio extracelular, presenciando uma diminuição da sua concentração no interior da célula. Este processo é feito por transporte ativo, ou seja, com gasto energético (COSTA, 2017).

Esse mecanismo foi observado em antibióticos do tipo tetraciclina, mas também é responsável pela resistência a praticamente todas as principais classes de antibióticos. A resistência às tetraciclina codificada por plasmídeos em *Escherichia coli* resulta deste efluxo ativo (ANVISA, 2008).

Os sistemas de efluxo são formas naturais da célula de excretar qualquer substância nociva para a mesma. Nos organismos gram-positivos, esse sistema é composto da própria bomba e seus componentes essenciais. Nos organismos gram-negativos, como existe a presença da membrana externa, esse sistema é composto por uma proteína transmembrana externa (porinas) e uma transmembrana interna (bomba de efluxo), e uma proteína transmembrana ao qual faz ligação entre essas duas últimas, constituindo o sistema de efluxo multicomponente (figura 8) (ANDRADE; DARINE, 2017; SANTOS; NOGUEIRA; MENDONÇA, 2015; NEVES et al., 2011).

Figura 8 – Bomba de efluxo



Um fato interessante que Ortiz (2008) ressalta é que, esse mecanismo de efluxo acontece com o uso dos carbapenêmicos, onde existirá uma superprodução dessas bombas, assim inativando esse medicamento, e que com o uso do imipenem (beta-lactâmico), ocorre uma reação diferente em que, o mesmo consegue ultrapassar as barreiras membranares com o auxílio de uma porina específica, quando a mesma está presente na membrana, e adentrar na célula de forma a conseguir exercer a sua função.

## 2.8 INFECÇÕES POR *Pseudomonas aeruginosa*

É mais comum desenvolver infecções por este patógeno em pacientes de UTI, ou aqueles que estão com o sistema imunodeprimido em especial os portadores de HIV sobretudo, que estão em estágios avançados, enfatizando especialmente a importância de pacientes com fibrose cística, que são alvo deste organismo (NEVES et al., 2011; SOUZA et al., 2007; SOUZA, 2013).

Este organismo possui dois modos de crescimento, formando biofilme ou com células planctônicas. O mesmo quando atinge o trato respiratório inferior, resulta em uma inflamação, por motivo dele suscitar a presença de neutrófilos e citocinas acarretando em uma sobrevida diminuída dos pacientes portando esta bactéria (SANTOS, 2013).

As infecções mais acometidas por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes portadoras de HIV, são as septicemias, pneumonias e infecções urinárias. Isto acomete pacientes com histórico de devido a causa da doença está avançada Outras contaminações podem ser mencionadas como: otite externa maligna e ectima gangrenoso (SOUZA et al., 2007; OSELKA et al., 2013).

## 2.9 INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR POR *Pseudomonas aeruginosa* MULTIRRESISTENTE

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria responsável por muitas preocupações nos dias de hoje, visto que, não somente é uma bactéria que se torna resistente em uma velocidade excepcional, mas também ela pode desenvolver co-resistência que equivale ao único organismo desenvolver várias técnicas de mecanismo contra variados tipos de fármacos. É a conhecida “resistência cruzada” (SOUZA et al., 2007; FIGUEIREDO et al., 2007).

Através de artigos publicados em muitos países, pôde-se constatar que a sensibilidade das mesmas respondendo aos antibióticos, tem diminuindo significativamente incluindo a carbapenêmicos e as cefalosporinas anti-*Pseudomonas*. (FIGUEIREDO et al., 2007).

As infecções mais prevalentes e incidentes causadas pela *Pseudomonas aeruginosa* são observadas em pacientes que se submeteram a cirurgias, que tiveram bacteremias, pneumonias, e infecções do trato urinário. Esta infecção é adquirida através de transmissão direta com outros pacientes, com utensílios utilizados na sala de procedimento (ex: sondas, cateter), com a própria equipe médica e ainda mais com a própria microbiana normal do paciente, após adquirir colônias (CAUMO, 2010). Em pessoas portadoras de HIV, a transmissão da bactéria ocorre em pessoas que passaram um prolongado tempo em hospitais,

que fazem uso de antirretrovirais, antimicrobianos, que se sujeitaram a procedimentos invasivos, pessoas com o sistema imune deficiente de Linfócitos CD4 onde já possuem histórico de contrair doenças oportunistas. Dessa forma são mais frequentes as infecções urinárias, septicemias, e as pneumonias não somente adquiridas em período hospitalar, mas também em ambientes sociais em pessoas com essa síndrome (SOUZA et al., 2007).

Podem ser citados da mesma forma, pacientes que são portadores de pneumonias crônicas causadas por esta bactéria. Alguns sintomas podem ser um pouco incomuns em relação a outros tipos de pneumonias, como desenvolvimento de nódulos necrosados com limites bem definidos, além de febre baixa e regiões com algumas formas necrosantes e também conteúdo lugares amarelo-escuros, não podendo assim ser diagnosticados na maioria dos casos com um raio-x convencional, mas com a observação de sintomas cutâneos e por vezes, hemograma que pode se apresentar com um nível de leucocitose na localidade de leucograma (SANTOS, 2009).

### 2.9.1 *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos Carbapenêmicos

Conforme Neves et al, (2011), o uso de carbapenêmicos, se tornou mais eficiente em relação às betalactamases para o tratamento de contaminações causadas por este organismo, tornando-o exclusivo, sendo considerado um tipo de fármaco reserva, usualmente utilizado como último recurso no combate das gram-negativas. No entanto, esse emprego se tornou “frequente”, o que o transformou da mesma forma, resistente, não surtindo mais efeito contra estas bactérias (MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018).

Isso pode ser explicado, por processos enzimáticos que algumas bactérias não fermentadoras de glicose e gram-negativas produzem. São as carbapenemases, enzimas que inativam qualquer antibiótico derivado desse grupo. Essas enzimas são espalhadas entre os organismos, através da transferência mediada por plasmídeos (ROSA et al; 2016). Vale ressaltar também que a resistência a esta classe de antimicrobianos, pode ser realizada pela presença de metalobetalactamase (MBL), perda de porina, presença de metilase na molécula 16S do RNA mensageiro e superexpressão de bombas de efluxo (NEVES et al; 2011).

### 2.9.2 Conduas Terapêuticas em pacientes com infecções no trato respiratório

Em 1992 foi realizado um estudo para descobrir-se a atividade dos antimicrobianos com relação a *Pseudomonas aeruginosa*. Para isso, selecionou-se 30 colônias da mesma cultura de *Pseudomonas aeruginosa* que respondiam bem a dois tipos de aminoglicosídeos, analisados pela técnica de difusão em disco (Kirby-Bauer) entre outros métodos, e quanto aos

seus dados clínicos e epidemiológicos. De acordo com os seus resultados pode-se concluir que existem mais de uma variedade de clones originados de diferentes tipos de cepas existentes no hospital de estudo, ou seja, origina-se na mesma linhagem do organismo, variados clones diferentes, tornando-se mutável (ARRUDA; 1998).

Conforme FROES, et al; (2014), o mesmo averiguou o impacto que as infecções causam, não somente com o abusivo uso de antibióticos que futuramente podem se tornar uma questão preocupante para a sociedade por causa da ineficácia dos mesmos e que em um futuro próximo poderá existir a necessidade de novos tratamentos terapêuticos para o combate do alastramento da infecção, mas também sugeriu que em uma escala global, a mesma demanda muitos recursos de saúde indiretos e diretos. Por causa disso, houve um consenso nacional sobre medidas terapêuticas quanto à prevenção dessas infecções que constituem em parâmetros gerais e específicos conforme o Quadro 4.

Quadro 4 – Medidas preventivas gerais e específicos contra infecções do trato respiratório

<b>Gerais</b>	<b>Específicos</b>
Uso moderado do álcool	Vacinas antipneumocócicas
Circunstância nutricional recomendada	
Contenção de problemas crônicos (Hiv, diabetes)	
Aconselhamento sobre o uso de drogas ilícitas	
Imunoterapia com gama globulina IV	Vacinas contra a gripe sazonal
Interromper uso do tabaco	
Sensato uso de imunossupressores	

Fonte: Adaptado FROES et al; 2014

Em alguns países da Europa, da América do Sul e do norte, utilizam como terapia vacinas pneumocócicas conjugada 13-valente [VPC13] contendo 13 sorotipos diferentes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) e uma vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente [VPP23] contendo 23 sorotipos diferentes (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), (GRANDO et al., 2015; FROES et al., 2014; OSELKA et al., 2013).

Ambas são de uso infantil e adulto respectivamente, com o uso intramuscular e devem ser somente administradas quando forem convenientes para o paciente em relação a sua resposta imunológica. Entretanto, este tratamento não é recomendado para algumas doenças pneumocócicas invasivas, sendo indicado o tratamento em adultos que nunca foram vacinados em nenhum momento, receber a primeira dose de VPC13 e depois de algumas semanas, uma

dose de VPP23. Para adultos que já tomaram a primeira dose de VPP23 é necessário receber o VPC13 somente após um ano depois (FROES et al, 2014; OSELKA et al., 2013).

A revacinação da VPC13 não é indicada, somente a VPP23 é indicada a revacinação sendo que a segunda dose só poderá ser aplicada depois de cinco anos posteriores à primeira dose, com exceção de pessoas acima de. Convém lembrar ainda que as recomendações dessas medidas devem ser analisadas conforme o quadro clínico do paciente, levando em consideração às particularidades, isto é, poderá ser necessária uma complementação (FROES et al., 2014). Entretanto, a sociedade brasileira de geriatria e gerontologia indica que a vacinação da VPC13 pode ser utilizada em pessoas maiores de 50 anos, desde 2013. Da mesma forma, indica que a VPP23, pode ser utilizada como única dose para todas as pessoas maiores de 65 anos de idade (OSELKA et al., 2013).

Por conseguinte, como o *Pseudomonas aeruginosa* é habitualmente resistente aos antibióticos utilizados convencionalmente, indicam-se como tratamento terapêutico antimicrobianos específicos para o seu combate, eles são conhecidos como anti-*Pseudomonas*. Entretanto, devem ser realizados inicialmente, variados testes de sensibilidade antimicrobiana, visto que, o uso negligente de antibióticos proporciona uma maior dificuldade na realização de um tratamento terapêutico eficaz, para o combate do mesmo (SOUZA, et al; 2007).

Em 2009, foi lançado no mercado novas drogas antimicrobianas para o uso clínico nos Estados Unidos (daptomicina, ceftarolina, dalbavancina, tedizólido, linezolida e outros). Entre 2013 a 2017, foram registrados e por sua vez, aprovados outros antimicrobianos pelo FDA ou USFDA (Food and Drug Administration). Estes se encontram destacados no Quadro 5 (SILVA; AQUINO, 2018).

Quadro 5 – Listagem de novos antibióticos com suas respectivas indicações e agente etiológico

ANTIBIÓTICO	INDICAÇÃO	ORGANISMO
Tedizolida	Infecções agudas de pele	Especialmente por Gram + em adultos
Delafloxacin	Infecções agudas de pele	-
Oritavancina	Infecções agudas de pele	Bactérias resistentes
Telavancina	Pneumonia hospitalar	Staphylococcus aureus
Dalbavancina	Infecções agudas de pele	-
Ceftolozona + Tazobactam	Infecções urinárias e intra-abdominais relacionando com metronidazol	-
Ceftazidima + Avibactam	Infecções intra-abdominais	Escherichia coli, Klebsiellapneumoniae, Proteusmirabilis, Klebsiellaoxytoca e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .

Fonte: Adaptado SILVA, AQUINO; 2018

De acordo com Souza (2013), só se conclui que um paciente não há mais resquícios de *Pseudomonas aeruginosa* em trato respiratório pulmonar, quando a cultura microbiológica provoca um resultado negativo durante 3 meses com 3 vezes de interrupções entre os meses de cultura.

## 2.10 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial consiste mais precisamente em realizar a cultura da amostra biológica, representativa do processo infeccioso (secreção traqueal, aspirado transtraqueal, lavado bronco alveolar ou escovado brônquico), semeadura em meios de cultura, para o isolamento do agente etiológico, e realização do TSA (teste de sensibilidade aos antimicrobianos), seja pelo método de Kirby e Bauer, através da técnica de disco-difusão, ou pelos métodos e-test, micro diluição e entre outras, capazes de detectar a produção de ESBL, pela triagem fenotípica, conforme as recomendações do CLSI - The Clinical & Laboratory Standards Institute (2019), também podendo averiguar a presença de fermentação de sacarose, lactose e glicose, se a bactéria possui capacidade de locomoção, gás e lembrando ainda da realização da técnica de coloração de Gram (MARTINS; PICOLI, 2011; LAGO; FUENTEFRÍA, 2010).

Ressalta-se a importância da demarcação da sensibilidade das bactérias ao uso de antibióticos de acordo com cada tipo de contexto. Entre eles podem ser citados casos em que é indicado realizar o antibiograma no disco de difusão em pacientes em que já possui um quadro clínico comprometido com bactérias resistentes, com o intuito de se administrar a quantidade estritamente suficiente capaz de abolir qualquer patógeno, excluindo a possibilidade de existência de qualquer cepa e também da mesma forma, em pacientes em que foi registrada a primeira infecção urinária (OLIVEIRA, 2008).

Tratando-se de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, Souza (2013) afirma que os quadros clínicos dos mesmos, podem ser classificados de acordo com a sua progressão, podendo ser referenciada como: colonização, colonização crônica, infecção aguda e infecção crônica e que, em muitas das vezes a sintomatologia dessa contaminação pode ser ausentes, apenas podendo demonstrar sinais quando a progressão da doença é avançada, excluindo a possibilidade de um tratamento terapêutico bem sucedido com antibioticoterapia. Alguns sinais clínicos podem ser caracterizados com: inflamação, febre, identificação de anticorpos específicos, e em pacientes que não expectoram e exibem cultura negativa de bactérias, é



empregada como condição de diagnóstico de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* a presença de resposta positiva de anticorpos em dois momentos (DÖRING et al., 2000).

## 2.11 TRATAMENTO

Para que se tenha sucesso no processo terapêutico adequado, é primordial a escolha do antibiótico a ser administrado, isto é, é necessário existir uma investigação antecipada que diagnostique precocemente a suscetibilidade da bactéria que está sendo estudada, e provável responsável pelo processo infeccioso. Entretanto, se a espera desse teste de sensibilidade seja emergencial, ou seja, o paciente não pode em nenhuma das hipóteses, é indicado fornecer o tratamento empírico imediato. Esse tratamento empírico se baseia na seleção do antimicrobiano a partir da história clínica, a circunstância diante do comprometimento do sistema imune, se existe alguma contraindicação e entre outros (OLIVEIRA, 2008).

Contudo em meio clínico, a antibioticoterapia mais aconselhada é utilizada para o tratamento do *Pseudomonas aeruginosa*, baseia-se na escolha destes antimicrobianos: ciprofloxacino, colistina, tobramicina, cefazidime, alguns betalactâmicos como aztreonam, meropenem e imipenem, igualmente introduzindo alguns aminoglicosídeos se for excluir a hipótese de tratamento com tobramicina. Também pode ser sugestivo a introdução da junção de mais de um antimicrobiano indicada e prescritos por profissionais especialização em distúrbios infecciosos (ROSA et al., 2016).

Entretanto, muitos estudos tentam desenvolver propostas terapêuticas mais eficazes e eficientes da infecção (SOUZA, 2013). Convém lembrar ainda que, se for detectada algum tipo de resistência a oxacilina, deve-se suspender e evitar qualquer tratamento à base de beta-lactâmicos, não sendo estes, eficazes para o combate desses organismos (ANDRADE; DARINI, 2017).

## 3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

### 3.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma revisão integrativa (RI) a qual será realizada de acordo com a questão temática, com a elaboração da pergunta norteadora, e o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão das referências, dos trabalhos científicos e seleção dos artigos, análise criteriosa, e discussão dos resultados acerca do tema a ser abordado. O levantamento das

publicações a serem indexadas, será realizado no percurso da produção do trabalho, de acordo com o cronograma proposto e com o objetivo de buscar publicações mais recentes sobre a temática, através de referências disponibilizadas na biblioteca da FACENE, e da busca on-line através das bases de dados como Google acadêmico, Pubmed, Lilacs, Scielo, etc, utilizando os seguintes descritores: infecção do trato respiratório, antimicrobianos resistência bacteriana, *Pseudomonas aeruginosa*.

A opção pela revisão integrativa baseou-se no fato de que ela tem a finalidade de proporcionar conhecimento e juntar resultados de pesquisas sobre o tema, fazendo com que se obtenham conhecimentos mais aprofundados acerca do assunto tratado. Esse método concebe basicamente um recurso da Prática Baseada em Evidências (PBE) no qual, contribui para adquirir maior conhecimento da teoria e assim aplicar a conduta correta na prática.

### 3.1.1 Critérios de inclusão

Foram adotados os critérios de inclusão para seleção dos artigos: textos na íntegra que abordassem o tema referido e com resumos publicados no período entre 2005 a 2018, de acesso livre e disponíveis nas bases de dados, e, de maneira que fosse sempre realizada busca para atualização.

### 3.1.2 Critérios de exclusão

E como critérios de exclusão, artigos não disponibilizados na íntegra, com acesso restrito, resumos, editoriais ou sem coerência com a temática a ser abordada, ou que o período de publicação estivesse antes de 2005.

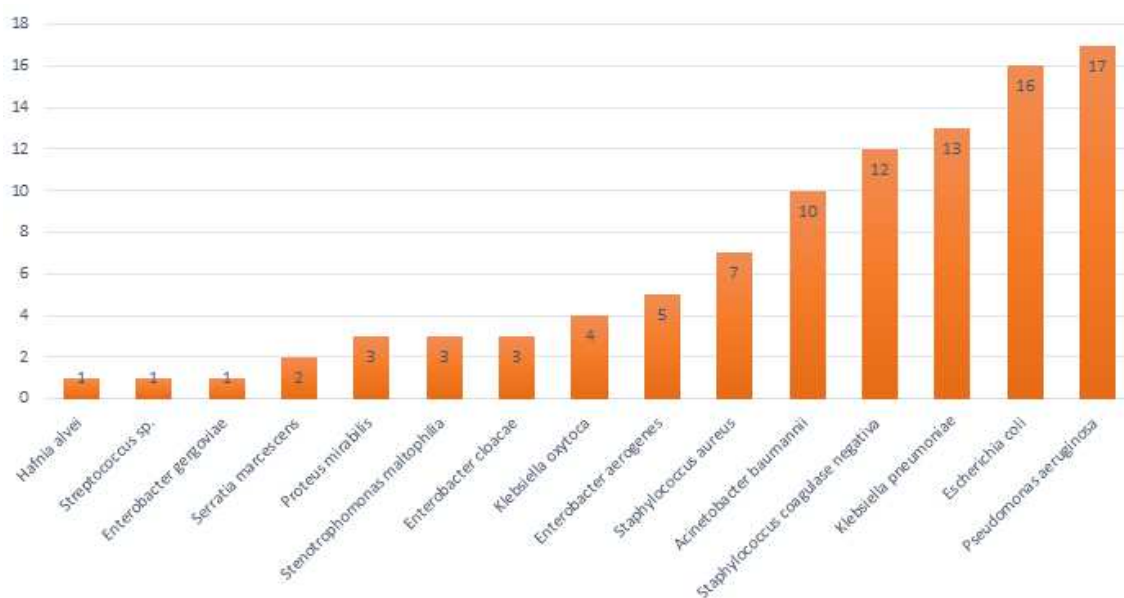
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O levantamento bibliográfico foi realizado pelo período de setembro de 2019 a março de 2020. Entre os 62 artigos científicos e literatura averiguada, foram selecionadas 10 matérias da lista de obras consultadas publicadas entre o ano de 2007 a 2018 que procuram atender os objetivos deste trabalho.

Verifica-se a existência de correlação entre os artigos sobre a contaminação no setor na unidade de terapia intensiva, seja por utensílios ou apenas a escassez de uma lavagem de

mãos entre os profissionais de saúde (MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018; FIGUEIREDO et al., 2007; BASSO et al., 2016; NÓBREGA; FILHO; PEREIRA, 2013). Também é possível descrever que o tempo de permanência dos pacientes internados nessas unidades de terapia intensiva, infectados por bactérias multirresistentes (MDR), é cerca de 3 vezes mais prolongado do que comumente portando outras doenças. Dos mais variados tipos de organismos que possam existir, um estudo descritivo mostrou as bactérias mais prevalentes nesse setor entre 2014 e 2016 (Gráfico 1) (BASSO et al., 2016; NÓBREGA; FILHO; PEREIRA, 2013).

Gráfico 1 – Bactérias mais abundantes em unidade de terapia intensiva



Fonte: BASSO, et al; 2016

Não obstante, como a *Pseudomonas aeruginosa* também é capaz de produzir ESBL, torna-se esse problema mais um desafio na prática clínica, visto que ela inibe a maioria dos antimicrobianos disponíveis no mercado, e com isso possibilitando um aumento no número de óbitos de pacientes internados, suscetíveis às infecções por esse microrganismo (REIS, SOUZA; CARRIAS, 2007), e para complementar a problemática, os testes disponíveis para verificar a formação dessa enzima por esta bactéria, não possuem uma precisão segura e definida (PICÃO; GALES, 2007). A partir dos dados coletados, foi feita uma relação entre os resultados coletados em suas respectivas pesquisas sobre a resistência e a sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos (ver quadro 6).

Somado a isso, é possível averiguar fatores responsáveis pela predisposição da *Pseudomonas aeruginosa* ser relutante a diversas classes de medicamentos. A utilização de

medicamentos, em especial os antibióticos, é totalmente indiscriminada e irresponsável, sendo a principal razão por criar cepas bacterianas multirresistentes a muitos medicamentos, o que torna o espectro de suscetibilidade para a eliminação dos mesmos, serem quase impossíveis (REIS; SOUZA; CARRIAS, 2007; KADOSAKI; SOUZA; BORGES, 2012). Vale salientar que, a indicação e escolha de medicamentos por profissionais médicos, também constitui um forte pré-requisito que ocasiona esta resistência, pois a utilização de antibióticos de maneira imprecisa favorece à aquisição de cepas bacterianas extremamente resistentes por pressão seletiva (REIS; SOUZA; CARRIAS, 2007; NÓBREGA; FILHO; PEREIRA, 2013; FERNANDES et al., 2010; KADOSAKI; SOUZA; BORGES, 2012). É importante ressaltar que, o imipenem ou meropenem pode desencadear cepas multirresistentes através da sua produção de ESBL relacionado ao *Pseudomonas aeruginosa* (PICÃO; GALES, 2007).

Quadro 6 – Antimicrobianos resistentes e sensíveis a *Pseudomonas aeruginosa* com base na literatura averiguada.

REFERÊNCIA	MEDICAMENTO	
	RESISTENTES	SENSÍVEIS
PICÃO; GALES, 2007	Na maior parte dos betalactâmicos como, cefalosporina de espectro ampliado, aztreonam, imipenem, meropenem, penicilinas	Polimixinas e cefalosporina de 4ª geração: Cefepima
REIS; SOUZA; CARRIAS, 2007	Quase todos betalactâmicos, penicilinas, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e aztreonam	Carbapenems, cefamicinas, ácido clavulânico, tazobactam, sulbactam
FERNANDES et al., 2010	Carbapenêmicos	Aztreonam 73,2%, polimixina B 100%, penicilinas específicas para <i>Pseudomonas</i> , cefalosporinas de amplo espectro, monobactâmico, alguns Carbapenêmicos, ciprofloxacina
KADOSAKI; SOUZA; BORGES, 2012	Combinados de Piperacilina-tazobactam (84,6%) e levofloxacina (72,3%), carbapenem + imipenem (69,1%), meropenem (67,8%), Ciprofloxacina, gentamicina, cefalosporinas e aztreonam a resistência foi acima de 40%.	
MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018	Quinolonas (88,8%), cefalosporinas de 2ª geração (57,9%), penicilinas (56,2%), cefalosporinas de terceira geração (51,9%) e carbapenêmicos (46,1%), amicacina (18,5%), cefoxitina (44,4%), cefepime (18,5%), imipenem (77,1%), meropenem (82,8%), piperacilina (3,7%), piperacilina/tazobactam (7,4%), norfloxacina (3,7%), nitrofurantoína (3,7%), gentamicina (18,5%), colistina (3,7%), cefuroxima (33,3%),	Pouca continuidade de resistência a Colistina

	ciprofloxacina (22,2%).	
FIGUEIREDO et al, 2007	Ciprofloxacina, aminoglicosídeos (22,9%) quinolonas (38,1%), resistência cruzada entre carbapenêmicos e piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefalosporinas	Piperacilina-tazobactam (66,1%), aztreonam, ampicilina, cefepima (32%), polimixina
NAKAYA et al., 2013	Colistina	
NÓBREGA; FILHO; PEREIRA, 2013	Quinolona, cefalosporina de terceira geração, imipenem, cefalosporinas de espectro ampliado, combinação de inibidores de β-lactamase, carbapenems, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos	
SILVA; AQUINO, 2018		Ceftolozana+ tazobactam, delafloxacina.

Fonte: Literaturas agregadas adaptadas.

Por essa razão, com base na literatura fez-se necessário realizar tratamento com esquema combinado de antimicrobianos, porém, isso pode ser um desafio clínico visto que, a *Pseudomonas aeruginosa* pode desenvolver resistência cruzada entre os mesmos (MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018; FIGUEIREDO et al., 2007). O esquema combinado suposto foi com amicacina demonstrou ser mais seguro visto que, apresentar menor resistência cruzada e sensibilidade (FIGUEIREDO et al., 2007). Entretanto, um estudo realizado por KADOSAKI; SOUZA; BORGES, (2012), informou que realizar esquemas combinados favorece o desenvolvimento de resistência, através da seleção.

Por conseguinte, torna-se importante a observação de cada caso na sua forma particular, tendo em vista que, cada organismo produtor de ESBL pode se comportar de formas diferentes, por isso deve ser estudado para ser tratado na sua forma correta de acordo com suas peculiaridades (FIGUEIREDO, et al., 2007; REIS; SOUZA; CARRIAS, 2007).

Convém lembrar ainda que é necessário haver o controle de prescrições de medicamentos, principalmente antibióticos. Em um estudo de 2012, constatou-se que as penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos e quinolonas, constituía os subgrupos mais prescritos apresentando uma porcentagem de 92,41% (KADOSAKI; SOUZA; BORGES, 2012). Um alto nível de consumo de antibióticos é registrado, por isso é necessário haver programas de racionalização/conscientização de medicamentos em especial, antimicrobianos, com o objetivo de minimizar a resistência e a produção de cepas bacterianas multirresistentes, e com isso, acarretar em uma diminuição de custos no sistema de saúde e também nos próprios hospitais como também, haver prognósticos com êxito (NÓBREGA; FILHO; PEREIRA, 2013; MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018; FERNANDES et al., 2010; KADOSAKI; SOUZA; BORGES, 2012).

#### 4.1 OPÇÕES TERAPÊUTICAS MAIS RECENTES

Conforme dados do FDA (Food and Drug Administration) aprovado em 2015, preconiza um novo esquema combinado à base de Ceftazidima + Avibactam para o tratamento do *Pseudomonas aeruginosa* (SILVA; AQUINO, 2018).

Convém salientar que, de acordo com uma pesquisa da universidade George Mason dos Estados Unidos, encontrou um grupo de peptídeos, ou seja, proteínas derivadas do sangue de uma espécie específica de um tipo de lagarto terrestre nativo das ilhas do sudeste da Indonésia, que é capaz de desenvolver imunoglobulinas responsáveis por exterminar completamente o *Pseudomonas aeruginosa*, onde foi cultivado em laboratório. Porém, torna-se necessário conhecer o seu mecanismo de ação, visto que, ainda é inexplorado (SILVA; AQUINO, 2018).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após uma análise dos artigos, podemos afirmar que, o sucesso da antibioticoterapia contra bactérias resistentes, em especial a *Pseudomonas aeruginosa*, isolada de infecções do trato respiratório inferior, depende de múltiplos fatores, entre eles os relacionados aos profissionais envolvidos diretamente, o que prescreve, libera, ou administra, ao paciente portador da infecção, e a própria instituição de saúde, como também a necessidade de uma maior vigilância para que se possa controlar todos os passos desse processo, desde a escolha do antimicrobiano até a sua administração, de acordo com o perfil de suscetibilidade bacteriana, a partir da criação de protocolos. Para o sucesso, são necessárias medidas extremamente importantes, como a capacitação sistemática da equipe multiprofissional envolvida, associada a boas condições de trabalho, racionalização e padronização do uso de antimicrobianos pela farmácia, são estratégias que trazem benefícios visíveis na prevenção de erros com antibioticoterapia, favorecendo o controle e combate às bactérias multirresistentes.

À vista disso, as infecções do trato respiratório inferior, tem um respaldo no mundo científico visto que, o organismo responsável causador da mesma, que no caso deste estudo, é o *Pseudomonas aeruginosa*, é um forte agravante por possuir habilidades que lhe permitem sobreviver em meios inóspitos.

Vale ressaltar que atualmente existe uma necessidade de pesquisa e produção de novos antimicrobianos que sejam totalmente eficazes e eficientes na busca da cura, sem que haja a possibilidade de haver surgimento de novas estipes multirresistentes. Aconselha-se que este novo antimicrobiano deva ser projetado com todas as tecnologias disponíveis mencionadas neste estudo para que se haja possibilidades maiores de êxito.

Por sua vez, espera-se que esta pesquisa possa identificar através dos dados disponibilizados na literatura os fatores predisponentes na multirresistência da *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos, sobretudo em infecções do trato respiratório inferior, para que se possa haver um esclarecimento sobre a antibioticoterapia disponível na íntegra, seja para tratamento ou para orientação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE L. N, DARINI A. L. C; **Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases: que blablaba é esse?**. Artigo de revisão. V. 06. Ribeirão preto- SP; Nº01, jan/Mar 2017
- ANDRADE L. N the DARINI A. L. C; **Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos**- Curso Básico de Antimicrobianos; Divisão de MI – CM – FMRP-USP. Revisão e adap. por. VRB, CSF, RCS.
- ARRUDA E. A G. **Infecção hospitalar por Pseudomonas aeruginosa multirresistente: análise epidemiológica no HC-FMUSP**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 503-504, set-out, 1998.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Principais síndromes infecciosas** – Módulo 1. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod\\_1\\_2004.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_1_2004.pdf) Acesso em: 20 de maio. 2019
- ALEXANDER Fleming e a descoberta da penicilina. Bras Patol Med Lab • Volume 45 • Número 5 • outubro 2009.
- ANVISA, 2008 - **Uso racional de antimicrobiano e resistência microbiana** [.http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo1/introducao.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/introducao.htm). Acesso em:17 de junho de 2019
- ANVISA, 2011 - **Medidas de Prevenção e controle da Resistência Microbiana e Programa de uso Racional de Antimicrobianos em Serviços de Saúde** - [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/inicio.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/inicio.htm). Acesso em:19 de junho de 2019.
- BAPTISTA M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013.
- BARROS, E., MACHADO, A., ET AL., **ANTIMICROBIANOS**. -5. Ed: consulta rápida,2013.
- BUSH L. M, PEREZ M. T. **Pseudomonas e infecções relacionadas**. Manual MSD. Revisão 2018.
- BASSO M. E, PULCINELLI R. S. R, AQUINO A. R. C, SANTOS K. F. **Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI)**. Revista brasileira de análises clínicas, Rio grande do sul, 2016.
- CARDOSO B.B, KALE P. L. **Codificação da sepse pulmonar e o perfil de mortalidade no Rio de Janeiro, RJ**. Rev. bras. epidemiol. Vol.19 no.3 São Paulo, jul./set. 2016
- CASTANHEIRA B. A. M. G. **Mecanismos de resistência a antibióticos**. 57 p. Dissertação (Mestrado integrado em ciências farmacêuticas) – Universidade lusófona de humanidades e tecnologias, Lisboa, 2013.



CAUMO, K., **Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar.** *Revista liberato*, v. 11, n. 16, p. 89 – XX, jul/dez. 2010.

CHÁVEZ-JACOBO,V.M et al.**Resistência bacteriana a quinolonas: determinantes codificados em plásmidos\***. *REB* 34(1): 4-9,2015

CDC. **Pseudomonas aeruginosa em serviços de saúde.** *Rev. Usa.* 2 de abril de 2013.

CIENCIAS NEWS. Microbiologia – Rev 07. Disponível em: [http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista\\_virtual/microbiologia/mi-cr707.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/microbiologia/mi-cr707.pdf). Acesso em:08 de maio de 2020.

Clinical and Laboratory Standards Institute. **Antibiograma; Interpretação das zonas de inibição e concentração inibitória mínima.** Diagnósticos microbiológicos especializados. CLSI document M 100-S. M02-A12, M07-A10 e M11-A8. edição 29. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road. Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2019.

DELIBERALI B. Et al; **Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre-RS.** *Bras. PatolMedLab* • v. 47 • n. 5 • p. 529-534 • outubro 2011

Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, Touw D J. **Antibiotictherapyagainst Pseudomonas aeruginosa in cysticfibrosis: a European consensus.** *EurRespir J.* 2000; 16(4):749-67.

FERNANDES T. A, PEREIRA C. A. P, PETRILI A. S, PIGNATARI A. C. C. **Caracterização molecular de Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenêmicos e produtoras de metalo-β-lactamase isoladas em hemoculturas de crianças e adolescentes com câncer.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43(4):372-376, São Paulo, jul-ago, 2010.

FIGUEIREDO E. A. P, RAMOS H, MACIEL M. A. V, VILAR M. C. M, LOUREIRO N. G, PEREIRA R. G. **Pseudomonas Aeruginosa: Frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no recife/PE.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* Vol. 19 No 4, Outubro-Dezembro, 2007

FILHO E. B. S, SILVA A. L, SANTOS A. O, DALL'ACQUA D. S. V, SOUZA F. B. **Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática.** *Rev. fimca* 7. Vol. 4. Núm 1. Dezembro, 2017.

FONTANA R. T. **As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções,** *Rev. bras. enferm.* Vol.59 no.5 Brasília Sept./Oct. 2006

FROES F, DINIZ Um, ROBALO Cordeiro C, SERRADO H, RAMALHO de Almeida Um; **Documento de consenso para a prevenção de infecções respiratórias em adultos.** *Rev. Port.Pneumol.* V. 20. 111-114 p. mar-abr; 2014 .

GRANDO I. M, MORAES C, FLANNERY B, RAMALHO W. M, HORTA M. A. P, PINHO D. L. M. NASCIMENTO G. L. **Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na meningite pneumocócica em crianças com até dois anos de idade no Brasil.** Cad. Saúde Pública vol.31 no.2 Rio de Janeiro Feb. 2015.

GUIMARÃES D. O; MOMESSO L. S; PUPO M. T. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** Quím. Nova vol.33 no.3 São Paulo, 2010.

HOLANDA C. M. C. Xavier; ARIMATEIA D. S; NETO R. M. **Manual de bacteriologia e de enteroparasitos** / – Natal, RN : EDUFRN, 2017. 134 p. : PDF ; 3,2 Mb.

KADOSAKI L. L, SOUZA S. F, BORGES J. C. **Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar.** Rev. Bras. Farm. 93(2): 128-135, Rio de Janeiro, 2012.

LAGO A. FUENTEFRIA S. R. FUENTEFRIA D. B. **Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 43(4):430-434, jul-ago, 2010

LEVÍTICO, A. T. In BÍBLIA. Português. **Sagrada Bíblia Evangélica: Antigo e Novo Testamentos.** Tradução de João Ferreira de Almeida. 2ªed Barueri, São Paulo. Sociedade bíblica do Brasil, 2015. p. 107.

LOUREIRO R. J; et al. **O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução.** VER Port. Saúde pública. 2016; 34(1):77-84

MAIA A. A, CANTISANI M. L, ESPOSTO E. M, WANDERSON C. P. S, RODRIGUES E. C. P, RODRIGUES D. P, LÁZARO N.S. **Resistência antimicrobiana de Pseudomonas aeruginosa isolados de pescado e de cortes e de miúdos de frango.** Ciênc. Tecnol. Aliment. Vol.29 no.1 Campinas Jan./Mar. 2009.

MARTINS A. C. PICOLI S. U. **Métodos alternativos para detecção de betalactamase de espectro estendido em Escherichia coli e Klebsiellapneumoniae.** J BrasPatolMedLab • v. 47 • n. 4 • p. 421-426 • agosto 2011

MELO, V. V; DUARTE, I. P; the SOARES, A. Q; **Guia Antimicrobianos – Residência Multiprofissional em Saúde.** 57f. 1.ed. - Goiânia, 2012.

MITRE G.S, SILVA S. A. B, SILVA G. A. B, REZENDE M. M. P, J J. R. S. **Perfil de prescrição de antimicrobianos nas unidades básicas de saúde conveniadas com a universidade de Itaúna/MG.** RevMed Minas Gerais 2017; 27:e-1875

MOTA F.S, OLIVEIRA H. A, SOUTO R.C.F. **Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva.** RBAC. 2018; 50(3):270-7

MOTA, L. M., VILAR, F. C., ET AL., **Uso racional de antimicrobiano**. Medicina (Ribeirão Preto) 2010; 43(2): 164-72

MOREIRA J. L. B, CARVALHO C. B. M, FROTA C. C. **Visualização bacteriana e colorações** / - 68 p. : il. ; 21 cm. ISBN: 978-85-7485-238-6. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2015.

NAKAYA T.G; TALIZIN T. B; BELEI R. A; CARMO A; RIBEIRO B; OLIVEIRA C. GARCIA J. P; **Relato de Caso: Isolamento de Pseudomonas aeruginosa resistente à Colistina**- BBR – Biochemistry and Biotechnology Reports - ISSN 2316-5200; Número Especial v. 2, n. 3, p. 233-236, Londrina PR; 2013

NEVES P. R. MAMIZUKA E. M. LEVY C. E. LINCOPAN N. **Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema Endêmico no Brasil**. BrasPatolMedLab • v. 47 • n. 4 • p. 409-420 • agosto 2011

NOBREGA M. S, FILHO J. R. C, PEREIRA M. S. **Evolução da resistência de Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii em unidades de terapia intensiva**. Rev. Eletr. Enf. [Internet]. Goiânia. 2013 jul/set;15(3):696-703. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v15i3.22031>. doi: 10.5216/ree.v15i3.22031.

NOGUEIRA H. S, XAVIER A. R. E. O. XAVIER M. A. S, CARVALHO A. A, MONÇÃO G. A, BARRETO N. A. P. **Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência**. Rev. Unimontes científica. Montes Claros, v. 18, n.2 - jul./dez. 2016.

NOGUEIRA J. M. R, MIGUEL, L. F. S. **Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde - Bacteriologia**. Fundação Oswaldo Cruz, RJ. Cap 03, 178 pg. V. 4. 2009.

OLIVEIRA, A. L. D. et al. **Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária**. Revista UNINGÁ Review, v.20, n.3, p.65-71. Out/Dez, 2014.

OLIVEIRA E. A. S. **Resumo dos antibióticos que atuam como antibacterianos**, apostila Nº05, 2008

OLIVEIRA Y. F. **Infecções das vias aéreas superiores, mutagenicidade e superexpressão de bombas de efluxo**. Dissertação (Bacharel do curso de farmácia) – Faculdade de educação e meio ambiente, Ariquemes RO, 2013.

ORTIZ L. R. V. **Resistência Bacteriana e Atualizações CLSI**. Prática Hospitalar • Ano X • No 57 • Mai-Jun/2008.

OSELKA G, LEVI G. C, BALLALAI I, ANDRADE J, KFOURI R. **Geriatría- Guia de vacinação**. Sociedade brasileira de imunizações- SBIIm . Av. N. Sr<sup>a</sup> de Copacabana, Rio de Janeiro -RJ - 2013.

PICÃO R. C, GALES A. C. **β-Lactamases de Espectro Ampliado (ESBL) em Pseudomonas aeruginosa: Pesadelo ou só Imaginação?**. Prática Hospitalar • Ano IX • Nº 49 • Jan-Fev/2007.

REIS F. J. S, SOUSA E. S, CARRIAS G. R. **A importância clínica das beta-lactamases de espectro estendido: uma revisão de literatura.** Centro universitário de saúde, ciências humanas, e tecnologia do Piauí.- Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas - Anais - Teresina-PI.

RMcontrole, **Mecanismo de resistência bacteriana e seus respectivos locais de ação.** Disponível:[http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo3/mec\\_a\\_nimacao.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_a_nimacao.htm),2007. Acesso em: 19 de junho de 2019

ROSA T. J, BIEGELMEYER S, LANGE S. T, BITTENCOURT S. E. B, PICOLI S. U. **New Delhimetalobetactamase (NDM): uma revisão.** Rev brasileira de análises clínicas - RBAC. Instituição: Universidade Feevale – Novo Hamburgo, RS, Brasil. 2016.

SAAD S.M.I. **Probióticos e prebióticos: o estado da arte.** Rev. Bras. Cienc. Farm. vol.42 no.1, São Paulo - Jan./Mar.2006

SÁEZ-LLORENS, X. et al. **Impacto fanantibiotic restriction policyon hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lessonfrom a pediatricinstitution in a developing country.** Pediatr Infect Dis J. v. 19, p. 200-206. 2000

SANTANA R. C. **Penicilinas.** Curso Básico de Antimicrobianos. Divisão de MI – CM – FMRP-USP.

SANTIAGO G.S, MOTTA C.C, BRONZATO G.F, GONÇALVES D, SOUZA M. M. S, COELHO I. S, FERREIRA H.N, COELHO S. M. O. **Revisão: Produção de  $\beta$ -lactamases do Tipo AmpC em Enterobacteriaceae\*.** Rev. Bras. Med. Vet., 38(Supl.3):17-30, dezembro 2016.

SANTOS G, COLOMBO T. E; **Prevalência de Pseudomonas aeruginosa em águas e superfície.** J Health Sci Inst. 2015;33(4):314-8. Curso de Biomedicina da Universidade Paulista, São José do Rio Preto-SP, Brasil .

SANTOS E. S, CARRILHO C. M. D. M, KERBAUY G, PERUGINI M. R. E, BELEI R. A, CAMPOS S. K. C. J. **Prevalência de Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenêmicos no pronto socorro de um hospital universitário - IX EPCC – Encontro Internacional de Produção Científica UniCesumar Nov. 2015, n. 9, p. 4-8**

SANTOS I. A, NOGUEIRA J. M, MENDONÇA FC. **Mecanismos de resistência antimicrobiana em Pseudomonas aeruginosa.** Rev. brasileira de análises clínicas - RBAC. 2015; v.47(1-2):5-12

SANTOS L. A. S; **Tratamento da infecção por Pseudomonas aeruginosa em pacientes com fibrose cística: revisão de literatura.** 2013. 41 p. Dissertação (Graduação em medicina) - Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. Salvador: 2013.

SANTOS M. S; **Pneumonia em idosos e tratamento fisioterapêutico;** Revisão bibliográfica. 2009. 144 p. Dissertação (Especialização em fisioterapia hospitalar) - Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium, Lins SP.

SILVA M.O, AQUINO S. **Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento.** Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):472-482. [ISSN 2238-3360].

SOUZA C. O, DIAS D. M, BARBOSA C. C. S, RODRIGUES S. N, YOSHIDA P. S. **Perfil de resistência antimicrobiana de Pseudomonas aeruginosa isoladas de fezes de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana.** CA D. SAÚDE C OLET. RI O D E J ANEIRO, 15 (3): 379 - 392, 2007

TEBALDI V. M. R, OLIVEIRA T. L. C, BOARI C. A, PICCOLI R. H. **Isolamento de coliformes, estafilococos e enterococos de leite cru provenientes de tanques de refrigeração por expansão comunitários: identificação, ação lipolítica e proteolítica.** Ciênc. Tecnol. Aliment. Vol.28.no.3.Campinas, July/Sept.2008

URBAN C; et al. **Deteção e caracterização de genes codificadores de  $\beta$ -lactamases em bactérias Gram-negativas não-suscetíveis a Carbapenem e susceptibilidade de isolados a ceftazidima-Avibactam em um hospital da cidade de Nova York.** • v. 06 • n. 4• dezembro de 2016.