



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

31/05/2022

Data de Aceite:

05/10/2022

Data de Publicação:

09/10/2022

Revisado por:Daiane Santiago da Cruz Olimpio,
Thiago Alves Xavier Dos Santos***Autor correspondente:**Alvaro Lazaretti,
alvarolazaretti@hotmail.com**Citação:**LAZARETTI, A. Resistência da bactéria pseudomonas aeruginosa aos antibióticos carbapenêmicos. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 3, n. 3, 2022. <https://doi.org/10.51161/rem/3441>**RESISTÊNCIA DA BACTÉRIA *Pseudomonas aeruginosa* AOS ANTIBIÓTICOS CARBAPENÊMICOS**Alvaro Lazaretti¹; Camilla Geny Leseux Canto¹; Daniele de Oliveira Luna¹; Frances Tatiane Tavares Trindade²¹ Graduando do Curso de Medicina, Centro Universitário Aparício Carvalho (UNIFIMCA), alvarolazaretti@hotmail.com.² Doutora em Biologia Experimental/Professora Universitária, Centro Universitário Aparício Carvalho – UNIFIMCA.**RESUMO**

Introdução: A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa, resistente a diversas classes de antibióticos, dentre eles, estão os carbapenêmicos. Devido ao alto índice de letalidade, foram abordados alguns dos mecanismos da bactéria e como a mesma interfere no organismo. **Objetivo:** Este artigo tem como objetivo geral ressaltar quais os mecanismos de resistência da bactéria *P. aeruginosa* aos antibióticos carbapenêmicos e como isso afeta a eficácia dos medicamentos e, conseqüentemente, dos tratamentos, o que gera um grande impacto clínico, epidemiológico e econômico no âmbito social. **Metodologia:** Uma pesquisa qualitativa foi realizada, mediante há uma revisão literária. **Resultados:** Os pesquisadores encontraram diversos mecanismos de resistência da bactéria, concluindo que medidas devem ser tomadas para minimizar a incidência destas resistências. Uma das medidas sugeridas para a diminuição do número de resistência das bactérias aos antibióticos conta com a diminuição do uso exacerbado e desnecessário dos antibióticos, através da adoção de protocolos por parte das unidades hospitalares. **Conclusão:** Além disso, ações importantes como, higienização das mãos, uso de EPIs e educação continuada contribuem para minimizar a disseminação da resistência .

Palavras-chave: *Pseudomonas*, Carbapenêmicos, Bactéria, Resistência, Antibióticos.

ABSTRACT

Introduction: *Pseudomonas aeruginosa* is a Gram-negative bacterium, resistant to several classes of antibiotics, including carbapenems. Due to the high rate of lethality, some of the mechanisms of the bacterium and how it interferes in the organism were addressed. **Objective:** The general objective of this article is to highlight the mechanisms of resistance of the *P. aeruginosa* bacterium to carbapenem antibiotics and how this affects the effectiveness of drugs and, consequently, treatments, which generates a

DOI: 10.51161/rem/3441

Editora IME© 2022.

Todos os direitos reservados.

great clinical, epidemiological and economic impact in the social sphere. **Methodology:** A qualitative research was carried out, through a literary review. **Results:** The researchers found several mechanisms of resistance in the bacteria (which ones?), concluding that measures should be taken to minimize the incidence of these resistances. One of the measures suggested to reduce the number of bacteria resistant to antibiotics is to reduce the exacerbated and unnecessary use of antibiotics, through the adoption of protocols by hospital units. The abstract does not include the conclusion answering the objective of that research. **Conclusion:** In addition, important actions such as hand hygiene, use of PPE and continuing education contribute to minimizing the spread of resistance.

Key words: Pseudomonas, Carbapenems, Bacteria, Resistance, Antibiotics.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o Guidelines for Environmental Infection Control in Health Care Facilities (CDC, 2003), embora o ambiente seja um repositório de uma variedade de microrganismos, raramente isso implica na disseminação de doenças, exceto em populações imunossuprimidas. A exposição inadvertida a patógenos ambientais condicionados ou patógenos transportados pelo ar pode resultar em infecção com alta morbidade e/ou mortalidade (SOUZA et al., 2019).

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma das bactérias mais importantes no Brasil, e principalmente no contexto clínico dos pacientes imunocomprometidos. No que tange às doenças nosocomiais, o maior desafio é lidar com a resistência que a mesma apresenta a diversos tipos de antimicrobianos, havendo também apresentações diversas em processos clínicos (SANTOS, NOGUEIRA, MENDONÇA, 2015).

É evidente que, pela alta letalidade, as infecções derivadas destas bactérias são difíceis de tratar, sendo necessário se atentar aos mecanismos de virulência, sendo eles, lipopolissacarídeos (LPS) (ROCHA et al., 2019); flagelos; produção de alginato, exotoxina A e proteases; sistemas de secreção III e VI; pili do tipo IV; Quorum sensing; e, em especial, a matriz de biofilme (MANUEL, 2019).

Este patógeno multirresistente, conta com a produção de enzimas carbapenemases, bem como, com mutações no gene que impede que a bactéria seja atingida pelo antibiótico, através da produção de proteínas de membrana (porinas) e/ou bombas de efluxo (SEIBERT et al., 2014). A resistência aos antibióticos ocorre por meio de diversos mecanismos, alguns deles são: inativação enzimática, modificação do alvo do antibiótico, bombas de efluxo e alterações da permeabilidade da membrana (SEIBERT et al., 2014).

Estes fatores costumam ser mais frequentes com uso indiscriminado de antibacterianos, como os carbapenêmicos, visto que, o mesmo faz com que as cepas da bactéria se tornem mais resistentes aos mecanismos de ação destes

Diante dos altos índices de infecções nosocomiais e sistêmicas em pacientes imunocomprometidos, este artigo tem como objetivo geral ressaltar quais os mecanismos de resistência da bactéria *P. aeruginosa* aos antibióticos carbapenêmicos e como isso afeta a eficácia dos medicamentos e, conseqüentemente, dos tratamentos, o que gera um grande impacto clínico, epidemiológico e econômico no âmbito social.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada para levantar uma revisão literária, de livros e artigos já elaborados, sobre a resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* aos antibióticos. Foram utilizados monografias, dissertações

e artigos científicos a respeito do tema que foram acessados nas bases de dados Scielo, Pubmed, Google Scholar, publicados de 2011 a 2022, utilizando os descritores *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenêmicos, mecanismos de resistência, betalactâmicos, antibióticos. carbapenemics, resistance mechanisms, beta-lactams, antibiotics. Para escolha das fontes, foram abordadas como critério de inclusão as bibliografias que dissertavam a problemática da resistência da *P. aeruginosa* aos antibióticos carbapenêmicos, foram excluídas as literaturas que descreviam outras bactérias. Os dados, baseados em pesquisas seletivas sobre o tema, foram examinados por meio da análise do conteúdo selecionado, de acordo com o referencial teórico, relacionado ao tema, disponível.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 75 artigos, sendo selecionados para o presente estudo o total de 21 que não foram excluídos. A seguir serão expostos dados encontrados na literatura acerca do tema em questão.

3.1 CARACTERÍSTICAS E FATORES DE VIRULÊNCIA RELACIONADOS A BACTÉRIA PSEUDOMONAS

De acordo com um experimento em Paris, França, em 1882 pelo químico e bacteriologista Carle Gessard, que descobriu um microrganismo com um pigmento solúvel em água quando exposto à luz ultravioleta. Carle Gessard nomeou este microrganismo *Pseudomonas aeruginosa* e desenvolveu a teoria de que suas propriedades patogênicas eram semelhantes a outros microrganismos (OLIVEIRA, 2015).

Gavinho (2011) define que as *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa que causa uma variedade de doenças e manifestações clínicas. Sua virulência permite a infecção e colonização de indivíduos pertencentes a grupos de risco, como imunocomprometidos, queimados e portadores de fibrose cística.

No entanto, para grupos específicos de indivíduos, como aqueles com fibrose cística, existe o risco de ter um gene mutado (CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, gene) no cromossomo que codifica uma proteína transmembrana A que se liga a uma proteína transmembrana alterada proteína. Canais de cloreto que prejudicam o transporte de sal e água nas células das vias aéreas. Isso faz com que o muco espesso se acumule, o que impede que as bactérias sejam expelidas dos pulmões. Ataques repetidos de infecção e inflamação podem levar à destruição do tecido pulmonar. A fibrose cística é uma doença genética (OLIVEIRA, 2015).

Pessoa (2013) destaca que *P. aeruginosa*, bacilo Gram-negativo com distribuição mundial, considerado com um patógeno oportunista que raramente causa infecção em indivíduos saudáveis. Possui mecanismos de resistência naturais e adquiridos, que permitem o manejo clínico. Nesse contexto, a *P. aeruginosa* é uma bactéria isolada principalmente do trato respiratório, sangue de ductos vasculares e urina de pacientes hospitalizados de longa permanência Sendo que desses quase metade evoluiu para o óbito.

Com muitas poucas exceções, o status de portador desta bactéria é difícil de determinar como a microbiota normal em humanos. Pacientes imunocomprometidos devido a doença de base ou cirurgia são mais suscetíveis a esses microrganismos. As *Pseudomonas* possuem citocromo oxidase, o que as distingue das Enterobacteriaceae (pelo teste da oxidase). Em alguns casos, o surgimento de cepas de lodo se deve à presença de cápsulas de polissacarídeos. Outras cepas produzem pigmentos difusíveis (por exemplo, *P.*

aeruginosa [azul], Pirorrubicina [vermelho-marrom] e Fluoresceína [amarelo]). Essas bactérias causam um importante problema de saúde pública, incluindo sua morbidade, frequência, mortalidade e custos de tratamento. Eles são reconhecidos por sua alta resistência a todas as classes de antibióticos e sua capacidade de desenvolver novos mecanismos de defesa principalmente por meio de mutação (GAVINHO, 2011).

Uma característica desta espécie é a capacidade de produzir um pigmento azul-esverdeado (SILVA, 2015). Outra característica marcante e preocupante desta espécie é a resistência cruzada a antibióticos, que resulta da co-resistência, a presença de múltiplos mecanismos de resistência em um único hospedeiro, resultando em resistência a múltiplas drogas com propriedades medicinais. Poucos estudos caracterizam a caracterização fenotípica de bactérias Gram-negativas, especialmente *P. aeruginosa*, no Brasil, especialmente no Nordeste (FIGUEIREDO et al., 2017).

É comumente relatada em infecções hospitalares, principalmente em pacientes internados em UTI (unidade de terapia intensiva). É capaz de formar biofilmes que aderem a diferentes materiais e é altamente resistente a antibióticos, por isso as infecções causadas por esse patógeno são de difícil controle (OLIVEIRA, 2015). Também *P. aeruginosa* é encontrada em pacientes com queimaduras ou fibrose cística que são mais propensos a transmitir infecções por *P. aeruginosa* devido ao seu estado imunossuprimido (SILVA, 2015).

O gênero *Pseudomonas* constitui uma família denominada família *Pseudomonas*, cujos membros são caracterizados por bacilos gram-negativos retos ou levemente curvos, estritamente aeróbicos, e a maioria das cepas passa por um ou mais polos Movimento flagelar sexual, utilização oxidativa de glicose e outros carboidratos. São citocromo oxidase positivos e são um patógeno oportunista que causa as seguintes doenças: infecções do trato urinário, infecções do sistema respiratório, infecções de pele e tecidos moles, infecções oculares, infecções ósseas e articulares e outras infecções sistêmicas (SILVA, 2015).

P. aeruginosa pode causar infecções nosocomiais graves com altas taxas de letalidade. Atualmente, é uma das principais bactérias causadoras de infecções nosocomiais, perdendo apenas para estafilococos coagulase-negativos e *Staphylococcus aureus*. Relatos de redução da suscetibilidade a antimicrobianos em *P. aeruginosa* têm sido publicados no Brasil e em outros países, destacando-se a redução da suscetibilidade a antibióticos com maior faixa de ação, como carbapenêmicos e antipseudomonas cefalosporinas brancas. Dentre as mutações que levam ao aumento da resistência, a produção de beta-lactamases e metalo-beta-lactamases é a mais importante, ocorrendo geralmente em pacientes com maior tempo de internação e uso prévio de antibióticos (FIGUEIREDO et al., 2017).

P. aeruginosa pode ser considerada a espécie mais virulenta desta família devido a seus fatores característicos, bem como sua capacidade de aderir às células hospedeiras por meio de fímbrias, produção de polissacarídeos (alginatos), toxinas extracelulares e presença de lipopolissacarídeos (LPS) na parede celular (endotoxina). Essa bactéria tem distribuição mundial, pertence à microbiota normal de plantas e animais, podendo também causar infecções individuais em ambientes comunitários ou hospitalares, onde prevalece a circulação de cepas multirresistentes, produzindo quadros clínicos variando de infecção superficial da pele a sepsse fulminante (GONÇALVES; GOULART, 2021).

As bactérias das espécies de *P. aeruginosa* são amplamente difundidas na natureza, geralmente em ambientes úmidos, onde a água é seu habitat natural. Devido às suas baixas necessidades nutricionais e sua capacidade de adaptação a diferentes ambientes e temperaturas, eles podem prosperar em superfícies e equipamentos em áreas de lazer, como piscinas. Além disso, a *P. aeruginosa* é conhecida por ser resistente a antibióticos e desinfetantes, dificultando sua eliminação. As principais manifestações clínicas da exposição

humana a bactérias estão relacionadas com a infecção a nível de vários órgãos e sistemas, especialmente a pele, olhos e ouvidos, e estão relacionadas principalmente com a origem da otite média em crianças (SOARES, 2018).

Neves et al. (2011) ressaltam que as *P. aeruginosa* é um dos principais patógenos de infecções nosocomiais em hospitais brasileiros, e diversos estudos relacionam sua presença à transmissão clonal desta espécie. A importância clínica desta infecção é caracterizada pela expressão de resistência a múltiplos antimicrobianos associada à difícil erradicação da doença e, conseqüentemente, alta morbimortalidade. Este microrganismo pode apresentar resistência natural ou adquirida a um grande número de antibióticos utilizados na prática clínica.

Como característica das *P. aeruginosa*, Belo (2018) resalta que proteínas de membrana externa, lipopolissacarídeo (LPS), fímbrias e flagelos são estruturas presentes e têm sido investigadas como possíveis alvos para o desenvolvimento de vacinas. A *Pseudomonas aeruginosa* sintetiza o material da parede celular que permite a formação de biofilmes caracterizados por uma matriz extracelular contendo polissacarídeos (por exemplo, alginatos), proteínas e DNA extracelular. Os polissacarídeos estão envolvidos na iniciação, desenvolvimento, manutenção e evasão do biofilme do sistema imune inato.

A *Pseudomonas aeruginosa* cresce rapidamente e possui baixas exigências nutricionais, podendo crescer em uma variedade de soluções aquosas. Suas cepas normalmente produzem um pigmento fluorescente amarelo chamado pioverdina, que se liga ao pigmento azul piocianina, dando à cultura sua cor verde característica. Eles também podem produzir pigmentos vermelhos (piorubrina) ou marrons (piomelanina). Sua membrana externa é pouco permeável e pode suportar temperaturas de até 43°C, com temperatura ótima de crescimento de 37°C (SOARES, 2018).

Esse microrganismo não fermenta carboidratos, mas é capaz de produzir citocromo oxidase, arginina desidratase e ornitina descarboxilase. Além disso, tem distribuição mundial e foi constatado ser um agente infeccioso tanto na comunidade quanto em hospitais, causando desde infecções superficiais da pele até sepse fulminante. Esta bactéria é considerada um dos patógenos mais virulentos da família *Pseudomonas* devido a sua estrutura e componentes patogênicos secretados, além de sua importante característica de multirresistência a agentes antimicrobianos, em combinação com agentes enzimáticos e/ou relacionados a mutações mecanismos, como produção de enzimas inativadoras de antibióticos, membranas de baixa permeabilidade, superexpressão de bombas de efluxo, perda de porinas e presença de proteínas de ligação à penicilina (GONÇALVES; GOULART, 2021).

A resposta imune inata ocorre pelo reconhecimento do patógeno, seguido por uma forte resposta inflamatória que ajuda a eliminar a bactéria. No entanto, essa resposta deve ser controlada, a IL-10 é considerada uma citocina imunorreguladora que inibe a superprodução de citocinas pró-inflamatórias, e as metaloproteinases (MMPs) também são importantes reguladores da resposta imune, associada a uma variedade de processos fisiológicos e patológicos relacionados. Dada a importância dos mecanismos imunológicos para uma melhor compreensão da fisiopatologia da infecção por *P. aeruginosa*, o objetivo deste trabalho foi avaliar a virulência da IL-10 murina endógena em cepas de *P. aeruginosa*.

Souza et al. (2019) afirma que como resultado, seu surgimento multirresistente agravou a gravidade do paciente e aumentou o tempo de internação na unidade de terapia intensiva. É frequentemente responsável por infecções no trato urinário e respiratório, podendo evoluir para sepse (SAEKI et al., 2020). As infecções derivadas dessa bactéria são complexas, pois são capazes de desenvolver resistência na presença de

antibióticos, bem como, prevalência nas vias aéreas de pacientes ventilados mecanicamente, além de ser a causa primordial da mortalidade em pacientes com fibrose cística.

Nesse sentido, cabe salientar os meios pelos quais ocorre a patogenicidade do bacilo. Dentre eles, podemos citar o lipopolissacarídeo (LPS), que está presente em sua membrana externa e apresenta um domínio hidrofóbico que causa respostas inflamatórias desequilibradas, pois, é um ativador de respostas imunes inatas (ROCHA et al., 2019).

Seguidamente, os flagelos concedem à célula motilidade e secreção de peptídeos antimicrobianos, desencadeia morte celular ao ser reconhecido por receptores do hospedeiro e, por isso, limita a indução da resposta do hospedeiro, modificando o fenótipo para produção de alginato (PAZ-ZARZA et al., 2019). O alginato induz a formação de uma cápsula exopolissacarídeo mucoide responsável por proteger o bacilo das defesas do hospedeiro, evitando a possível fagocitose (ROCHA et al., 2019).

A capacidade de *P. aeruginosa* causar diversos tipos de infecções em diferentes grupos de indivíduos, resulta da combinação da sua versatilidade metabólica com a resistência a antimicrobianos, aliada ainda à possibilidade de produzir diferentes fatores de virulência, tais como, a presença de endotoxinas, motilidade, pili, cápsulas e diversas exotoxinas como proteases, hemolisinas, lecitinas, elastases e DNases (NETO et al., 2021).

Dois importantes fatores também compõem a patogenicidade deste bacilo, sendo eles, o Quorum Sensing, um sistema que permite que a comunicação intercelular ocorra, através de compostos químicos que se difundem para sintetizar um autoindutor (molécula sinalizadora), capaz de se difundir entre as membranas da bactéria, e uma matriz de biofilme, composta por exopolissacarídeo (EPS), que reveste os microrganismos, a fim de protegê-los de ataques do hospedeiro (PAZ-ZARZA et al., 2019).

3.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIAS DA BACTÉRIA PSEUDOMONAS AERUGINOSA AOS ANTIBIÓTICOS CARBAPENÊMICOS

Os carbapenêmicos (IPM e meropenem [MEM]) são betalactâmicos de amplo espectro derivados da tiomicina com atividade bactericida no tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Possuem considerável estabilidade contra a maioria das β -lactamases, incluindo enzimas de espectro estendido (ESBLs); por isso, os carbapenêmicos são considerados medicamentos de reserva e são frequentemente usados como terapia contra outras β -lactamases. Último recurso para infecções hospitalares causadas por Gram- bactérias negativas resistentes a amidas ou outros antibióticos (NEVES et al., 2011).

Portanto, como a frequência de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos aumentou significativamente e como a indústria farmacêutica ainda não introduziu alternativas terapêuticas com espectro de atividade semelhante ou melhor que o IPM, o prognóstico para infecções por MDR é atualmente Desvantajoso. os esquemas antibióticos atuais limitam-se a alternativas terapêuticas, consideradas inadequadas devido à sua alta toxicidade, como as polimixinas (polimixina B e colistina). Esses medicamentos geralmente não estão disponíveis no Brasil (GONÇALVES et al., 2009).

Os antimicrobianos carbapenêmicos, constituem-se em uma subclasse de β lactâmicos, que se ligam às proteínas PBPs (Proteína Ligante de Penicilina) presentes na parede celular bacteriana, provocando a lise osmótica da bactéria. Os carbapenêmicos são mais resistentes à hidrólise pela maioria das β -lactamases, tanto cromossômicas como plasmidiais (CARDOSO, 2018).

Cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes são isoladas frequentemente nos últimos anos, isto se deve à pressão causada pelo uso de antibióticos cada vez mais potentes (GONÇALVES et al., 2009). A resistência bacteriana pode ocorrer por fator intrínseco da bactéria, por meio de mutação, ou também adquirida por adição de material genético de outra bactéria. (COSTA; JUNIOR, 2017).

Podemos classificar as enzimas carbapenemases em duas classes distintas. Na Classe A, encontramos as KPC's (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), além de outros compostos como, enzimas do grupo IMI, NMC e GES (RAMOS 2018). E na classe B encontramos as MBL (metalo-beta-lactamases). Sendo a primeira plasmidial, fato esse que permite uma melhor dispersão entre diferentes bactérias, e a segunda de origem cromossômica ou plasmidial (OLIVEIRA, 2019).

Outro mecanismo de resistência encontrado nas *P. aeruginosas*, são as bombas de efluxo, um mecanismo de transporte ativo para fora da célula bacteriana, que expulsam as moléculas do antimicrobiano. O sistema de efluxo em *P. aeruginosa* pertence à família RND (Resistance– nodulation–division), que produzem quatro subtipos de bombas: MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN e MexXY-OprM, relacionados a resistência à muitos antibióticos.

A exposição a um determinado antimicrobiano, pode desenvolver a expressão da bomba de efluxo, e como consequência, uma resistência cruzada para todos os outros substratos antibióticos. Atualmente isolam-se diversas cepas de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos, dessa forma o cenário terapêutico é preocupante, pois as alternativas de combate as cepas resistentes, são moléculas com elevado grau de toxicidade para os pacientes como as polimixinas (Polimixina B e Colistina) (ALVES, 2019).

4 CONCLUSÃO

Devido ao amplo espectro de ação dos antibióticos carbapenêmicos, e considerando que estes foram introduzidos na terapêutica médica após o surgimento de resistência a outros beta-lactâmicos, esta classe de antimicrobianos não deve ser a primeira escolha no arsenal terapêutico. Os representantes desta classe são imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem, sendo que o doripenem apresenta maior eficácia frente a cepas resistentes de *P. aeruginosas*, em relação aos demais carbapenêmicos.

Decerto, elucidar a evolução e a disseminação da *P. aeruginosa*, bem como a expressão de seus mecanismos de resistência contra os antimicrobianos, é categórico para a escolha responsável do agente antibacteriano, criando protocolos de uso baseados em estudos de flora nosocomial, mecanismos de segurança incentivando a troca da medicação. Além disso, ações importantes como, higienização das mãos, uso de EPIs e educação continuada contribuem para minimizar a disseminação da resistência .

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. C. N. **Epidemiologia da produção de bombas de em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos em um hospital na cidade de Uberlândia/MG.** 2019. 26 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2020.

BELO, V. A. **Avaliação do papel da interleucina-10 endógena na infecção pela bactéria *pseudomonas aeruginosa* em modelo murino.** Dissertação apresentada como parte dos requisitos exigidos para

obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alfenas – MG. 2018.

CARDOSO, C. C. **Papel das β -lactamases na resistência em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos.** 2018. 26 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

COSTA, A. L. P; JUNIOR, S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão da literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>. Acesso em: mar. 2022.

FIGUEIREDO, E. A. et al. *Pseudomonas Aeruginosa*: Frequência de Resistência a Múltiplos Fármacos e Resistência Cruzada entre Antimicrobianos no Recife/PE. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** 421 Vol. 19 Nº 4, Outubro-Dezembro, 2017.

GAVINHO, B. **Desenvolvimento de imunó genó bacteriano de *pseudomonas aeruginosa* conjugado ao toxó ide tetânico.** Dissertação a apresentada ao Programa de Pós-graduação o em Microbiologia, Parasitologia e Patologia da Universidade Federal do Paraná. 2011.

GONÇALVES, B; GOULART, N. **Principais aspectos da *Pseudomonas aeruginosa* – revisão bibliográfica.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado junto ao Curso de Ciências Biológicas - Modalidade Médica, da Escola de Ciências Médica, Farmacêuticas e Biomédicas, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel. 2021.

GONÇALVES, D. C. P. S. et al. Detecção de metalo-beta-lactamase em *Pseudomonas aeruginosa* situada em pacientes hospitalizados em Goiânia, Estado de Goiás. **Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 42 (4), 411–414. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000400010>. Acesso em: mar. 2022.

NETO, B. R. et al. **Medicina: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento.** Atena Editora. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.22533/at.ed.626211205>. Acesso em: mar. 2022.

NEVES, P. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 4, p. 409-420, agosto 2011.

OLIVEIRA, B. **Bactéria *Pseudomonas sp.*** 2015. Disponível em: 2013. TCC CORPO - CYBELE E AUTACIANA (Salvo Automaticamente) 3 1.pdf (grupotiradentes.com). Acesso em: mar. 2022.

OLIVEIRA, C. C. ***Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmico: distribuição das infecções no Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia.** 2019. 29 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Uberlândia.

PAZ-ZARZA, V. M. et al . *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. **Rev. chil. infectol.**, Santiago , v. 36, n. 2, p. 180-189, abr. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000200180>. Acesso em: abr. 2022.

PESSOA, V. S. ***Pseudomonas aeruginosa*: epidemiologia e resistencia a antimicrobianos em hospital.** Disponível em: 2013.Vanessa da Silva.pdf (ufu.br). Acesso em: mar. 2022.

RAMOS, J. F. **Avaliação da presença de sinergismo antimicrobiano in vitro contra isolados de**

Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenêmicos obtidos em hemoculturas de pacientes submetidos a transplante de células precursoras hematopoiéticas. 2018. Tese de Doutorado Universidade de Medicina de São Paulo (USP). São Paulo.

ROCHA, A. J. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Fatores de virulência e genes de resistência a antibióticos. **Arquivos Brasileiros de Biologia e Tecnologia**. Instituto de Tecnologia do Paraná. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2019180503>. Acesso em: mar. 2022.

SAEKI, E. K. et al. **Pesquisa fenotípica dos fatores de virulência em *Pseudomonas aeruginosa* oferta de água de abastecimento público.** *Scientia Plena*, 16 (6). 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.14808/sci.plena.2020.067202>. Acesso em: abr. 2022.

SEIBERT, G. et al. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. **Einstein**, 12(3), 282–286. 2014.

SILVA, A. **Infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.** 2015. Disponível em: Título: (ciencianews.com.br). Acesso em: mar. 2022.

SOARES, C. et al. **Identificação e diferenciação de *Pseudomonas aeruginosa* na água.** 2018. Disponível em: [ulfc121896_tm_Cristina_Soares.pdf](#). Acesso em: mar. 2022.

SOUZA, A. L. et al. ***Pseudomonas aeruginosa* multirresistente na etiologia das iras: grande desafio.** 2019. Disponível em: [ENFER.-2013_2-PSEUDOMONAS-AERUGINOSA-MULTIRRESISTENTE-NA-ETIOLOGIA...-ANA.-GISLAINE.-LEANDRO.-TÁSSIO.pdf](#) ([univale.br](#)). Acesso em: mar. 2022.