

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

LAÍS MORAIS FURQUIM

***PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM AMBIENTE HOSPITALAR***

São José do Rio Preto – SP

2017

LAÍS MORAIS FURQUIM

## ***PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM AMBIENTE HOSPITALAR***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Academia de Ciências e Tecnologia como parte das exigências do curso de Pós Graduação em Microbiologia, Micologia e Virologia.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Margarete Teresa Gottardo de Almeida.

São José do Rio Preto – SP

2017

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pela saúde, fé e perseverança que tem me dado. Aos meus familiares, a quem honro pelo esforço, pessoas especiais que fizeram a diferença. A todos aqueles que acreditam que a ousadia e o erro são caminhos para as grandes realizações.

## EPÍGRAFE

“Tudo é possível quando se tem dedicação, habilidade e humildade. Grandes trabalhos são realizados não pela força, mas pela perseverança.”

Autor Desconhecido

## LISTA DE ABREVIATURAS

Prof.º Professor;

UTI – Unidade de Terapia Intensiva;

LPS – Lipopolissacarídeos;

P. Aeruginosa - Pseudomonas Aeruginosa;

MβLS- metalo β lactamases;

PBPs – Proteína ligadora de penicilina;

CAPs- Peptídeos catiônicos antimicrobianos.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	i
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
<b>4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>15</b>

## RESUMO

As infecções hospitalares constituem causas de morbidade e mortalidade entre os pacientes hospitalizados, configurando um sério problema de Saúde Pública sendo *Pseudomonas aeruginosa* uma das principais bactérias envolvidas. A relevância clínica e epidemiológica da *P. aeruginosa* consiste principalmente nas infecções hospitalares, sendo o trato respiratório inferior o sítio mais comum e frequentemente associadas às pneumonias hospitalares, preferencialmente em pacientes debilitados, com entubação prolongada ou traqueostomias, ressaltando seu envolvimento em outras doenças. Este quadro se agrava bastante devido à resistência que *P. aeruginosa* apresenta a vários antimicrobianos (multirresistência) tais como os betalactâmicos, dentre os quais os carbapenêms assumem grande importância, limitante o tratamento. Com base nestes fatos, o presente trabalho teve como principal objetivo abordar, através de revisão bibliográfica, a incidência e epidemiologia das infecções por *Pseudomonas aeruginosa*,

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*; Infecção hospitalar; resistência antimicrobiana.

## 1. INTRODUÇÃO

*Pseudomonas aeruginosa* compreende um grande número de espécies de bacilos Gram negativos, diferenciados por meio de provas bioquímicas, formação de pigmentos, teste de sensibilidade a antibióticos, números e localização dos flagelos. É considerado oportunista podendo causar várias infecções e a maioria dessas infecções é de origem hospitalar, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (U.T.I).

*Pseudomonas aeruginosa* é encontrada no solo, água e vegetais bem como colonizando a pele em humanos. No ambiente hospitalar, as vias de transmissão são representadas principalmente por desinfetantes, respiradores, alimentos e água.

Causa infecções mais frequentemente em pacientes hospitalizados imunodeprimidos, principalmente as infecções localizadas, em consequência de processos cirúrgicos ou queimaduras resultando em bacteremias severas.

É naturalmente resistente a vários tipos de antibióticos, devido à presença de uma membrana citoplasmática dupla composta de Lipopolissacarídeo (L.P.S), sendo esta endotoxina uma potente barreira à entrada de determinados antibióticos na célula.



## 2. OBJETIVO

O presente trabalho pretende demonstrar a epidemiologia e importância da *Pseudomonas aeruginosa* em diversos quadros clínicos, bem como abordar os mecanismos de resistência aos antimicrobianos, o surgimento de amostras multirresistentes, os fatores predisponentes para essas infecções principalmente em pacientes com hospitalização prolongada e submetidos ao uso de cateter vesical.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

*Pseudomonas aeruginosa*, bacilo Gram negativo reto ou ligeiramente curvo, aeróbio, pertencente à família *Pseudomonadaceae*, gênero *Pseudomonas* - grupo Fluorescente (KONEMAN *et al.*, 2008). A maioria apresenta motilidade por meio de um ou mais flagelos polares, utiliza a glicose e outros carboidratos por via oxidativa e possui a enzima citocromo-oxidase (KISKA; GILLIAN, 2003).

Por sua baixa exigência nutricional, *P. aeruginosa* pode ser encontrada no ambiente hospitalar colonizando equipamentos de terapia respiratória, desinfetantes, pias, água destilada, cateteres venosos centrais, cateteres urinários e também nas mãos dos profissionais de saúde (ASSIS *et al.*, 2001).

*Pseudomonas aeruginosa* é um agente oportunista, sendo a sua patogênese intimamente relacionada às condições predisponentes do hospedeiro, tais como quebra de barreira cutâneo-mucosa, presença de cateter, tubo endotraqueal, queimadura, transplantes dentre outros fatores que contribuem para diminuição da imunidade do hospedeiro. (KONEMAN *et al.*, 2008).

A patogênese, do ponto de vista microbiológico está associada à capacidade invasiva e toxigênica dessa bactéria, que pode se manifestar em três fases: adesão e colonização, invasão local, e disseminação (KISKA; GILLIAN, 2003).

*P. aeruginosa* é considerada de grande importância clínica entre os bacilos Gram negativos não fermentadores, devido à produção de uma grande variedade de fatores de virulência celulares e extracelulares. (KISKA; GILLIAN, 2003). Dentre os bastonetes gram negativos não fermentadores da glicose, *Pseudomonas aeruginosa* é a espécie mais frequente, isolada de amostras clínicas. As infecções são em geral observadas em sítios onde existe tendência ao acúmulo de umidade, como traqueostomia, cateteres permanentes, queimaduras, infecções do ouvido externo (“ouvido de nadador”) e feridas cutâneas exsudativas (KONEMAN *et al.*, 2008). A umidade é um fator crítico para a manutenção de reservatórios de *P. aeruginosa* em ambiente hospitalar, sendo isolada de equipamentos respiratórios, soluções de limpeza, medicamentos, desinfetantes, sabões, pias e vegetais. (TAVARES, 1996).

A relevância clínica e epidemiológica da *P. aeruginosa* reside principalmente nas infecções hospitalares, sendo o trato respiratório inferior o sítio mais comum, e portanto, é apontada como a segunda bactéria entre as mais frequentemente associadas às pneumonias hospitalares nos EUA. (MARTINS *et al.*, 2008).

Em todo o mundo é reconhecida a crescente prevalência de bactérias resistentes aos antimicrobianos, sobretudo das multirresistentes, que não vêm mostrando, em geral, comprometimento em relação à sua virulência, infectividade ou sobrevivência (MONTELLI, 1988).

A Organização Mundial de Saúde já demonstrou sua preocupação com o tema em seu relatório de grupo de trabalho sobre resistência antimicrobiana, em seu encontro de 1983. Desde então, várias iniciativas tem surgido com o intuito de avaliar e controlar a emergência da resistência em todo o mundo (BERQUÓ *et al.*, 2004).

Autoridades e organizações científicas internacionais vêm expressando, com frequência e ênfase, suas preocupações com o fenômeno e têm recomendado esforços no sentido de sua melhor caracterização nas diferentes regiões e no decorrer do tempo (SADER *et al.*, 2004).

*P. aeruginosa* apresenta resistência a uma variedade de agentes antimicrobianos. Os mecanismos de resistência bacteriana dependem de vários fatores que podem ser inter-relacionados ou não, e os mais comuns são descritos a seguir.

As proteínas de membrana externa (OMP) dos microrganismos gram-negativos, também chamadas de porinas, são proteínas capazes de formar canais constitutivos de água no seu interior que permitem a difusão de solutos hidrofílicos através da membrana externa e a extrusão de produtos não utilizados pela célula bacteriana. A perda ou a diminuição da expressão dos genes que codificam as OMPs causam a redução da entrada de antibióticos na célula, diminuindo a concentração interna do antimicrobiano (NIKAIDO, 1996).

A retirada ativa de compostos tóxicos é parte de um mecanismo geral que as bactérias têm desenvolvido para se proteger contra produtos adversos do ambiente em que vivem. Os antimicrobianos utilizados na clínica estão entre esses compostos tóxicos e a sua exclusão compromete a terapêutica. Os genes que codificam as bombas de efluxo são constituintes normais do

genoma bacteriano e, portanto, fornecem para o microrganismo o potencial intrínseco de desenvolver um fenótipo de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos sem a aquisição de novos genes (SOARES, 2005).

As proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) são carboxipeptidases localizadas na membrana citoplasmática que atuam em uma etapa importante da estruturação do peptidoglicano das bactérias, catalizando a transpeptidação entre duas subunidades de mureína. Apesar de pouco frequentes, alterações nas PBPs já foram reportadas em isolados clínicos de *P. aeruginosa*. Um estudo no qual foram avaliados mutantes laboratoriais resistentes à penicilina mostrou a expressão reduzida da PBP-3. Outro estudo mais recente demonstrou que a resistência a carbapenems em *P. aeruginosa* estaria associada a alterações na PBP-4 (BELLIDO *et al.*, 1990).

As fluoroquinolonas são utilizadas com sucesso em clínica médica para o tratamento de infecções respiratórias e urinárias. O alvo das quinolonas são as topoisomerases tipo II (DNA-girase em bactérias Gram negativas), enzimas que separam as fitas de DNA em duas fitas simples. Mutações nos genes que codificam a DNA-girase é o principal mecanismo de resistência de *P. aeruginosa* as fluoroquinolonas (LIVERMORE, 2002).

Os peptídeos catiônicos antimicrobianos (CAPs) são os responsáveis pela defesa mais primitiva das células de animais e de plantas. Seu efeito antimicrobiano é atribuído ao caráter anfipático semelhante ao dos detergentes naturais, que lhes permite interagir tanto com componentes hidrofílicos quanto hidrofóbicos do envelope bacteriano. Os CAPs se ligam ao LPS, principal componente da membrana externa das bactérias Gram negativas, através de interações com fosfatos e ácidos graxos do corpo do LPS e lipídeo A. Estes antimicrobianos desestabilizam a membrana externa por deslocamento de cátions divalentes, com o conseqüente aumento da passagem do antimicrobiano e morte bacteriana (KONEMAN, *et al*, 2008).

O principal mecanismo de resistência aos beta lactâmicos em bactérias Gram-negativas é decorrente da produção de  $\beta$ -lactamases, que são enzimas que catalisam a hidrólise do anel  $\beta$ -lactâmico, impossibilitando, assim, a sua atividade antimicrobiana. Qualquer antimicrobiano ou grupo de antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos podem ser inativados por essas enzimas. (LIVERMORE, 1995).

As  $\beta$ -lactamases do grupo funcional 1 ou da classe molecular C, chamadas cefalosporinases cromossomiais ou AmpC, são encontradas constitutivamente em amostras de *P. aeruginosa*. Na ausência de  $\beta$ -lactâmicos, a  $\beta$ -lactamase AmpC é normalmente produzida em níveis baixos, mas, na presença de  $\beta$ -lactâmicos indutores como, por exemplo, cefoxitina e imipenem, passam a ser produzidas em grande quantidade. O grau de indução depende do  $\beta$ -lactâmico indutor e, em alguns casos, a produção dessa enzima pode aumentar de 100 a 1000 vezes (LODGE; PIDDOCK 1991).

As metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ Ls) são notáveis por seu amplo espectro de atividade contra a maioria dos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo os carbapenens, e também pela resistência que essas enzimas apresentam aos inibidores de  $\beta$ -lactamases.

#### 4. CONCLUSÃO

*Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais patógenos envolvidos nas infecções hospitalares, acometendo principalmente pacientes que apresentam fatores de riscos como cateter endovenoso, entubação, internação prolongada com terapia antimicrobiana de amplo espectro que pode levar à seleção e disseminação de cepas bacterianas multirresistentes. Como medida de controle dessa disseminação, deve ser estimulada a implantação de sistemas de vigilância mais eficazes, diminuindo assim o impacto do surgimento de microrganismos multirresistentes.

Como parte dessa vigilância, deve-se estimular os laboratórios de microbiologia para a utilização de metodologias adequadas para a detecção de genes de resistência bacteriana, em particular da *P. aeruginosa*, tais como a produção de beta lactamases, além de outros mecanismos de resistência emergentes.

Deve ser ressaltada também a importância da conscientização e capacitação dos profissionais de saúde, bem como da sociedade, quanto as formas de prevenção desses patógenos no ambiente hospitalar ou não hospitalar, através da adoção de procedimentos como a higienização adequada das mãos, a desinfecção e, descontaminação do ambiente e de utensílios, visando impedir a disseminação de microrganismos multirresistentes, diminuindo portanto, as elevadas taxas de morbimortalidade no nosso país.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBLER, R. P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B. Biol Sci.*, v. 289, p. 321-331, 1980.

ASSIS, A. M. *et al.* Padrão de resistência de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em laboratórios clínicos de João Pessoa – PB. **NewsLab**. v. 48, 2001.

BELLIDO, F. *et al.* Novel resistance to imipenem associated with an altered PBP-4 in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. **J. Antimicrob. Chemother.** v. 25, p. 57-68, 1990.

BERQUÓ, L. S. *et al.* Use of antimicrobial drugs in urban population. **Rev. Saúde Pública**. v. 38, p. 239-246, 2004.

BROOKS, G. F. *et al.* *Microbiologia Médica de JAWETZ, MELNICK & ADELBERG*. 25. ed. São Paulo: Mc Graw Hill, 2010.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrob. Agents Chemother.** v. 39, p. 1211-1233, 1995.

COURA, J. R. **Dinâmica das Doenças Infecciosas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010

DALMARCO, E. M.; BLATT, S. L.; CORDOVA, C. M. M. Identificação laboratorial de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) – Revisão. **RBAC**. v. 38, p. 171-177, 2006.

FIGUEIREDO, E. A. P. *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: Freqüência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no Recife/PE. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 19, 2007.

FILHO, L. S. *et al.* Tipagem molecular de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* produtoras de metalo- $\beta$ -lactamases isoladas em João Pessoa/PB. **RBAC**, v. 35, p. 127-131, 2003.

FILHO, L. S.; SANTOS, I. B.; XAVIER, D. E.; MENEZES, L. C. Tipagem molecular de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* produtoras de metalo- $\beta$ -lactamases isoladas em João Pessoa/PB. **RBAC**, vol. 35(3): 127-131, 2003.

GALES, A.C.; MENEZES, L.C; SILBERT, S.; SADER, H.S. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. **J. Antimicrob. Chemother.** V.52,p.699-702, 2003.

HEAD, N. E.; YU, H. Cross-sectional analysis of clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: biofilm formation, virulence and genome diversity. **Infection and Immunity.** v. 72, n. 1, p. 133-144, 2004.

JACOBY, G.A.; MUNOZ-PRICE.L.S. The new beta-lactamases. **N. Engl. J. Med.**, v.352, p.380-391, 2005

KISKA, D. L.; GILLIAN, P. H. *Pseudomonas*. In: **Manual of Clinical Microbiology.** MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; JORGENSESN, J. H. & YOLKEN, R. H. (eds), 8 ed. Manual of clinical microbiology. American society for Clinical Microbiology, Washington DC. 2003.

KONEMAN, E. W.; ALLEM, S.; JANDA, W. M. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.** 5 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2008.

LI, X.Z, LIVERMORE, D.M.; NIKAIDO, H. Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: active efflux as a contributing factor to beta-lactam resistance. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 38, p.1742-52, 1994.

LIVERMORE, D. M. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance **Clin. Microbiol.**, v. 8, p. 557-584, 1995.