

Patologia das Doenças 4

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)



 **Atena**
Editora

Ano 2018

Yvanna Carla de Souza Salgado

(Organizadora)

Patologia das Doenças

4

Atena Editora
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças 4 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 4)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-87-1

DOI 10.22533/at.ed.871181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “Aspectos das doenças Infecciosas Bacterianas, Fúngicas e Virais” aborda uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume IV, apresenta em seus capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças infecciosas bacterianas, fúngicas e virais analisados em algumas regiões brasileiras.

As doenças infecciosas são causadas por agentes patogênicos como: bactérias, fungos, vírus, protozoários e parasitas. A maioria desses agentes infecciosos é transmitida através do contato fecal-oral, resultante da contaminação de água e alimentos, direta ou indiretamente.

Adicionalmente, temos um aumento da disseminação das infecções relacionadas à Assistência à Saúde, ou Infecções Hospitalares, que incluem infecções relacionadas a procedimentos ambulatoriais ou hospitalares, cuidados em domicílio e até as adquiridas por profissionais da saúde durante o desempenho de suas funções. O crescimento destas infecções se caracteriza como um grave problema de saúde pública, em especial pelo aumento da resistência microbiológica aos tratamentos disponíveis. Neste sentido, é extremamente importante que os profissionais que atuam na área da saúde conheçam os agentes infecciosos e as respectivas características patogênicas que acometem os seres humanos.

A importância em estudar e desenvolver aspectos relacionados à microbiologia objetiva principalmente a prevenção de certas doenças, impedindo a disseminação das infecções. Neste volume IV, dedicado às doenças infecciosas, reunimos um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre doenças infecciosas bacterianas, fúngicas e virais em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
SEPSE: DIFICULDADES NA APLICAÇÃO DE PROTOCOLO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	
<i>Ana Luiza Gomes Corteletti</i>	
<i>Dyanne Moysés Dalcomune</i>	
<i>Gabriela Caou Rodrigues</i>	
<i>Larissa Guimarães Sardenberg de Almeida</i>	
<i>Rafaela Reis Ferraço</i>	
CAPÍTULO 2	6
BACTÉRIAS PREDOMINANTES NAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NO CONE SUL DE RONDÔNIA	
<i>Aline Brito Lira Cavalcante</i>	
<i>Marciano Monteiro Vieira</i>	
<i>Paula Cristina de Medeiros</i>	
<i>Rasna Piassi Siqueira</i>	
<i>Wellen Kellen Rodrigues Soares</i>	
<i>Wiliam Helber Mota</i>	
<i>Marco Rogério Silva</i>	
<i>Ângela Antunes de Moraes Lima</i>	
<i>Teresinha Cícera Teodoro Viana</i>	
<i>Juliana Perin Vendrusculo</i>	
CAPÍTULO 3	18
AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DE MÃOS DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA (CTI) DE UM HOSPITAL PÚBLICO EM BELÉM – PARÁ.	
<i>Ana Judith Pires Garcia Quaresma</i>	
<i>Ademir Ferreira da Silva Júnior</i>	
<i>Karla Valéria Batista Lima</i>	
CAPÍTULO 4	28
CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS CONFIRMADOS DE MENINGITE NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO – 2007 A 2016	
<i>Júlia Aguiar Costa</i>	
<i>Lorena Carvalho de Freitas</i>	
<i>Gilton Luiz Almada</i>	
CAPÍTULO 5	34
OCORRÊNCIA DE ACINETOBACTER BAUMANNII ISOLADOS DE PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL DE ENSINO NO INTERIOR DO CEARÁ	
<i>Ana Jessyca Alves Moraes</i>	
<i>Izabelly Linhares Ponte Brito</i>	
<i>Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca</i>	
<i>Jisbaque Melo Braga</i>	
<i>Vicente de Paulo Teixeira Pinto</i>	
<i>Francisco Cesar Barroso Barbosa</i>	
CAPÍTULO 6	45
DRUGS USED TO STRAINS OF TREATMENT METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS	
<i>Onáassis Boeri de Castro</i>	
<i>Raida Alves Lima</i>	
<i>Letícia Helena de Carvalho</i>	
<i>Yasmin Dene</i>	
<i>Myrna Gelle Oliveira</i>	
<i>Gracianny Gomes Martins</i>	

CAPÍTULO 7 53

INFECÇÕES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ASPECTOS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS E MOLECULARES

Yan Corrêa Rodrigues
Edilene do Socorro Nascimento Falcão Sarges
Marília Lima da Conceição
Eliseth Costa Oliveira de Matos
Naiara de Jesus Pantoja Gomes
Ana Judith Garcia Quaresma
Karla Valéria Batista Lima

CAPÍTULO 8 70

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM SÍNDROME DE FOURNIER

Tiago Ferreira Dantas
Chrisllaine Rodrigues Maciel
Mayara Priscilla Santos Silva
Suzanne Barros de Albuquerque
Ótamis Ferreira Alves
Tamiris Machado Laurentino

CAPÍTULO 9 79

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COQUELUCHE NO ESTADO DE ALAGOAS

Elinadja Targino do Nascimento
Tatiane da Silva Santos
Raniella Ramos de Lima

CAPÍTULO 10 87

APLICAÇÃO DE MÉTODOS FENOTÍPICOS E MOLECULARES NO ESTUDO DA FEBRE TIFOIDE NO ESTADO DO PARÁ, BRASIL.

Daniela Cristiane da Cruz Rocha
Yago Kazuhiro Kanai
Stephanie Jamilly Padinha Cardoso
Haroldo José de Matos
Anderson Nonato do Rosario Marinho

CAPÍTULO 11 99

ASPECTOS BIOLÓGICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, HISTOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

Carina Scanoni Maia
Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio
Juliana Pinto de Medeiros
Luciana Maria Silva de Seixas Maia
Karina Maria Campello
Gyl Everson de Souza Maciel

CAPÍTULO 12 109

IDENTIFICAÇÃO E PREVALÊNCIA DE MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

Gynara Rezende Gonzalez do Valle Barbosa
Jéssica D'Agostini Tebaldi
Teresinha Joana Dossin

CAPÍTULO 13 120

A TUBERCULOSE NA REGIÃO NORTE DA BAHIA: UMA SÉRIE HISTÓRICA DE 2010 A 2017.

Walter Ataalpa de Freitas Neto
Olivia Ferreira Pereira de Paula
Camila Nascimento Santana

CAPÍTULO 14	130
ÓBITOS POR TUBERCULOSE: UM DESAFIO PARA SAÚDE PÚBLICA NO ESTADO DE MATO GROSSO	
<i>Josilene Dália Alves</i>	
<i>Camila da Silva Souza</i>	
<i>Amanda Maria Urei Rodrigues</i>	
<i>Ricardo Alexandre Arcêncio</i>	
CAPÍTULO 15	138
PERFIL DAS INTERNAÇÕES POR TUBERCULOSE NA CIDADE DE SÃO LUÍS-MA	
<i>Alexandre Lima Ferreira Neto</i>	
<i>Dorlene Maria Cardoso de Aquino</i>	
<i>Janielle Ferreira de Brito Lima</i>	
<i>Maria de Fátima Lires Paiva</i>	
<i>Regina Maria Abreu Mota</i>	
<i>Thaise Almeida Guimarães</i>	
<i>Andrea de Jesus Sá Costa Rocha</i>	
CAPÍTULO 16	149
INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR TUBERCULOSE EM INDÍGENAS E NÃO INDÍGENAS DE MATO GROSSO, BRASIL, 2001 -2015	
<i>Tony José de Souza</i>	
<i>Marina Atanaka</i>	
<i>Mariano Martinez Espinosa</i>	
CAPÍTULO 17	161
TUBERCULOSE EM UNIDADE PRISIONAL: DOENÇA TRANSMISSÍVEL INVISÍVEL	
<i>Alecsandra B. M. Oliveira</i>	
<i>Ana Cláudia M. Santana</i>	
<i>Francisco Célio Adriano</i>	
<i>Eronyce Rayka de Oliveira Carvalho</i>	
<i>Maria Soraya P. Franco Adriano</i>	
CAPÍTULO 18	170
TUBERCULOSE ANAL: DESAFIO DIAGNÓSTICO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE ALAGOAS - UM RELATO DE CASO	
<i>Mariana Lages Sarmiento Barbosa</i>	
<i>Juliana Arôxa Pereira Barbosa</i>	
<i>Rawanderson dos Santos</i>	
<i>Vanderson Reis de Sousa Brito</i>	
<i>Fernanda Ferraz e Silva</i>	
<i>Mariana Holanda Gameleira</i>	
<i>Valná Brandão de Wanderley Uchôa</i>	
CAPÍTULO 19	177
RELATO DE CASO DE DISSEMINAÇÃO HEMATOGENICA DA TUBERCULOSE SEMELHANTE A CASOS DA ERA PRÉ-ANTIBIÓTICA	
<i>João G. A. B. Guimarães</i>	
<i>Amanda R. da Silva</i>	
<i>Luanna M. S. Bezerra</i>	
<i>Lealdo R. de A. Filho</i>	
<i>Helio V. dos S. Júnior</i>	
<i>João A. R. Neto</i>	
<i>Juliana Arôxa</i>	

CAPÍTULO 20	179
A RELEVÂNCIA DA CULTURA NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NA ERA DO XPERT MTB/RIF®	
<i>Thaynan Sama Alves de Oliveira</i>	
<i>Ana Paula Mariano Ramos</i>	
<i>Haiana Charifker Schindler</i>	
<i>Ana Albertina Araújo</i>	
<i>Michelle Christiane da Silva Rabello</i>	
CAPÍTULO 21	187
MICROBIOTA FÚNGICA EM AMBIENTE BIBLIOTECÁRIO HOSPITALAR NA CIDADE DE GOIÂNIA/GO-BRASIL E IMPLICAÇÃO NA SAÚDE DOS PACIENTES E DOS TRABALHADORES DE SAÚDE	
<i>Evandro Leão Ribeiro</i>	
<i>Clever Gomes Cardoso</i>	
<i>Maria de Lourdes Breseghelo</i>	
<i>Flávia Liara Massaroto Cessel Chagas</i>	
CAPÍTULO 22	196
ÁGUA POTÁVEL COMO VEÍCULO DISSEMINADOR DE FUNGOS: ANÁLISE HÍDRICA DOS PONTOS CARDEAIS DA CIDADE DE GOIÂNIA-GO/BRASIL	
<i>Clever Gomes Cardoso</i>	
<i>Evandro Leão Ribeiro</i>	
<i>Maria de Lourdes Breseghelo</i>	
<i>Flávia Liara Massaroto Cessel Chagas</i>	
CAPÍTULO 23	202
TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE COM ITRACONAZOL EM COMPARAÇÃO COM COTRIMOXAZOL	
<i>Suzane Eberhart Ribeiro da Silva</i>	
<i>Anamaria Mello Miranda Paniago</i>	
CAPÍTULO 24	213
RELAÇÃO DA INFECÇÃO POR ROTAVÍRUS A FATORES HIGIÊNICO SANITÁRIO, EM CRIANÇAS DE ATÉ CINCO ANOS COM GASTROENTERITE INTERNADAS NO HOSPITAL INFANTIL COSME E DAMIÃO EM PORTO VELHO - RO.	
<i>Nayana Hayss Araújo da Silva</i>	
<i>Dara Nyanne Campos Martins</i>	
<i>Tamaira Barbosa dos Santos Silva</i>	
<i>Núcia Cristiane da Silva Lima</i>	
<i>Flávia Serrano Batista</i>	
<i>Najla Benevides Matos</i>	
<i>Leidiane Amorim Soares Galvão</i>	
CAPÍTULO 25	215
PROMOÇÃO DE HÁBITOS DE HIGIENE PARA PREVENÇÃO DE DOENÇAS EM CRECHES	
<i>Aline Dias Horas</i>	
<i>Sheila Elke Araújo Nunes</i>	
<i>Márcia Guelma Santos Belfort</i>	
CAPÍTULO 26	225
O ENSINO DE MICROBIOLOGIA: DESAFIOS NOS CURSOS TÉCNICOS INTEGRADOS DO INSTITUTO FEDERAL DE GOIÁS (IFG)	
<i>Tamiris Augusto Marinho</i>	
<i>Patrícia Silva Nunes</i>	
SOBRE A ORGANIZADORA	238

INFECÇÕES POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: ASPECTOS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS E MOLECULARES

Yan Corrêa Rodrigues

Universidade do Estado do Pará, Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia.
Belém – Pará

Edilene do Socorro Nascimento Falcão Sarges

Universidade do Estado do Pará, Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia.
Belém – Pará

Marília Lima da Conceição

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia (SABMI/IEC); Universidade do Estado do Pará, Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia.
Belém – Pará

Eliseth Costa Oliveira de Matos

Universidade do Estado do Pará, Departamento de Patologia.
Belém – Pará

Naiara de Jesus Pantoja Gomes

Universidade do Estado do Pará, Campus XVI/Barcarena.
Barcarena – Pará

Ana Judith Garcia Quaresma

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia (SABMI/IEC); Universidade do Estado do Pará, Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia.
Belém – Pará

Karla Valéria Batista Lima

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia (SABMI/IEC); Universidade do Estado do Pará, Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia.
Belém – Pará

RESUMO: *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa, patógeno oportunista causador de diferentes tipos de infecções. No ambiente nosocomial é frequentemente isolada de pacientes em unidades de terapia intensiva, contribuindo para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade, duração do tempo de hospitalização e custos para tratamento. Características que favorecem sua persistência em ambientes naturais e artificiais estão relacionadas à sua alta capacidade de adaptação, amplo repertório de fatores de virulência e resistência a diversas classes de antimicrobianos. A aplicação de métodos moleculares para a caracterização genética de isolados contribui para a compreensão da dinâmica de transmissão e infecção por microrganismos de alto grau de patogenicidade como *P. aeruginosa*. No presente capítulo, apresentamos aspectos clínico-epidemiológicos, mecanismos associados à resistência a antimicrobianos e virulência, bem como métodos moleculares aplicados aos estudos

de disseminação e transmissão de *P. aeruginosa*. Dessa forma, buscamos auxiliar na compreensão dos diferentes fatores associados à infecção e disseminação deste patógeno, contribuindo no estabelecimento de estratégias de controle e prevenção de surtos potencialmente letais.

PALAVRAS-CHAVE: *Pseudomonas aeruginosa*; Epidemiologia; Resistência; Virulência; Genotipagem.

ABSTRACT: *Pseudomonas aeruginosa* is a Gram-negative, opportunistic pathogen causing different types of infections. In nosocomial settings, it is frequently isolated from intensive care unit patients, contributing to an increase in morbidity and mortality rates, length of hospital stay and treatment costs. Characteristics that favor its persistence in natural and artificial environments are related to its high adaptability, wide repertoire of virulence factors and resistance to several classes of antimicrobials. The application of molecular methods for genetic characterization of isolates contributes to the understanding of transmission and infection dynamics by microorganisms with high degree of pathogenicity such as *P. aeruginosa*. In the present chapter, we present clinical-epidemiological aspects, mechanisms associated to antimicrobial resistance and virulence, as well as molecular methods applied to studies of dissemination and transmission of *P. aeruginosa*. Thus, we seek to assist in the comprehension of the different factors associated with infection and spread of this pathogen, contributing to establishment of control strategies and prevention of potentially lethal outbreaks.

KEYWORDS: *Pseudomonas aeruginosa*; Epidemiology; Resistance; Virulence; Genotyping.

1 | *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* COMO MICRORGANISMO DE RELEVÂNCIA CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo Gram-negativo aeróbio, não fermentador, não esporulado, observado como bacilos isolados, aos pares, ou em curtas cadeias e móvel pela presença de flagelo polar. Isolados de *P. aeruginosa* podem ser identificados em meios de cultura pelas características morfológicas das colônias e produção difusa de pigmentos, principalmente, a pioverdina e piocianina, e com menor frequência piorrubina e piomelanina. O crescimento bacteriano ocorre entre 37°C e 42°C, e adicionalmente, podem ser identificados em termos bioquímicos, com reações positivas para: arginina hidrolase, indofenoloxidação da glicose, e utilização de citrato (MANDELL, 2009).

Tal microrganismo é considerado um patógeno oportunista causador de um amplo espectro de infecções, principalmente em pacientes hospitalizados e imunocomprometidos. Sua alta capacidade de adaptação, resistência às várias classes de antimicrobianos e a secreção de diversos fatores de virulência propicia sua persistência em ambientes naturais e artificiais (CHO et al., 2014; GELLATLY &

HANCOCK, 2013).

Características inerentes a *P. aeruginosa*, como resistência e virulência, estão relacionadas com aumento das taxas morbidade e mortalidade, tempo de internação e custos para tratamento, contribuindo para a tendência mundial de disseminação nosocomial de patógenos associadas às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), ocorrentes principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI) (OLIVEIRA et al., 2010).

Em países desenvolvidos, entre 3% a 12% dos pacientes hospitalizados desenvolvem IRAS, onde ao menos 25% delas ocorrem em UTI (WHO, 2011; HIDRON et al., 2008; ANGUS et al., 2001). Embora o número de pacientes hospitalizados em UTI seja menor em comparação com outros setores hospitalares, a ocorrência de IRAS neste setor é significativamente maior. Este cenário é justificado pela complexidade do quadro clínico dos pacientes e a utilização de manobras diagnósticas e terapêuticas invasivas, o que favorece a infecção por microrganismos como *P. aeruginosa* (LUNA et al., 2014; TOGNIM et al., 2004).

Estimativas demonstram que *P. aeruginosa* foi responsável por cerca de 10% de todas as infecções nosocomiais ao redor do mundo (SUÁREZ et al., 2009). Na América Latina, as frequências de infecções variaram de 9% a 35% em UTI adulto (LUNA et al., 2014) e de 2% a 62% em UTI neonatais e pediátricas (BEREZIN et al., 2014). Taxas de mortalidade que alcançam cerca de 50% também foram registradas e associadas principalmente à disseminação de cepas de *P. aeruginosa* multidroga resistentes (MDR) e altamente virulentas (PENÃ et al., 2015).

P. aeruginosa pode causar infecções de corrente sanguínea (ICS), infecções respiratórias agudas (IRA) ou crônicas (IRC), infecções urinárias (IU) e infecções gastrointestinais (IG), particularmente em pacientes com queimaduras graves, câncer, AIDS ou que apresentem outros fatores de risco que possam comprometer as defesas do hospedeiro e facilitar a invasão do micro-organismo (Quadro 1). IRC também podem ser observadas em pacientes que não tiveram IRA tratadas corretamente e/ou em pacientes com fibrose cística (FC) (NAJAFI et al., 2015; FAZELI et al., 2014; GELLATLY & HANCOCK, 2013).

Infecção	Principais fatores de risco
Tecidos moles	Queimaduras, Pós-cirurgias, Lesões abertas/expostas.
Trato urinário	Uso de cateter urinário.
Infecções de corrente sanguínea	Pacientes imunocomprometidos
Pé diabético	Diabetes, Circulação microvascular prejudicada.
Respiratória/ Pneumonia	Idade avançada, DPOC, Fibrose cística, Ventilação mecânica.
Ceratite	Uso prolongado de lentes de contato, Solução de lentes de contato contaminada.
Otite externa	Dano tecidual, entrada de água no canal auricular.

Quadro 1 – Infecções por *P. aeruginosa* e fatores de riscos associados.

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. (Adaptado de GELLATLY & HANCOCK, 2013).

Diversos estudos evidenciam maior frequência de isolamento de *P. aeruginosa* a partir de IRA (ex. pneumonias) e ICS de pacientes hospitalizados em UTI (RUSSOTTO et al., 2015; BEREZIN et al., 2014; LUNA et al., 2014; MATOS et al., 2014). Episódios de pneumonias agudas associadas à ventilação mecânica são apontados como um dos principais fatores que elevam as taxas de mortalidade em UTI devido à infecção por patógenos Gram-negativos MDR e/ou virulentos como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* (ROYER et al., 2015; WEYLAND et al., 2011; FURTADO et al., 2010). Em UTI adulto foram relatadas taxas de mortalidade que variaram de 29% a 64%, enquanto que em UTI pediátricas e neonatais variando de 30% a 38% (BECERRA et al., 2010; FURTADO et al., 2009; RIOS et al., 2007; LUNA et al., 2006).

Pacientes acometidos por pneumonias associadas à ventilação mecânica frequentemente sofrem dano epitelial causado pela inserção do tubo endotraqueal, o qual funciona como reservatório para formação de biofilme, característica fortemente observada em *P. aeruginosa* (WILLIAMS et al., 2010). O biofilme torna-se de difícil remoção e tratamento, pois exibe alta resistência aos antibióticos e desinfetantes. Regimes de tratamento com antibióticos iniciados anteriormente ao seu crescimento apresentam mais sucesso em comparação ao tratamento de infecções após sua formação (GELLATLY & HANCOCK, 2013).

ICS também estão entre as principais infecções adquiridas por pacientes de UTI, os quais possuem vários fatores de risco para o seu desenvolvimento, incluindo maior gravidade de doenças, dano anatômico por dispositivos invasivos (cateter venoso central, por exemplo) ou procedimentos cirúrgicos e ineficiência da resposta imunológica (CULSHAW et al., 2014; LUNA et al., 2014; TOGNIM et al., 2004). Devido os fatores apresentados, esse tipo de infecção pode ser de natureza secundária, como consequência da difusão bacteriana na corrente sanguínea a partir de uma infecção localizada, ou primária, sendo o único processo infeccioso identificado (RUSSOTTO et al., 2015; PRONOVOST et al., 2006).

As taxas de mortalidade por ICS registradas apresentam uma variação de 14% a 52%, principalmente em UTI neonatais e pediátricas. Tais índices estão relacionados ao aumento da proporção de microrganismos MDR causadores desse tipo de infecção. Fatores como antibióticoterapia prévia à hospitalização e tempo de prolongado de internação estão associados a um maior risco de desenvolvimento de infecção por microrganismos resistentes, com destaque para *P. aeruginosa* (CONCEIÇÃO, 2014; MATOS et al., 2014; LUNA et al., 2014; BEREZIN et al., 2014).

P. aeruginosa também é relatado como principal patógeno envolvido no decréscimo da função pulmonar nos pacientes com FC, onde três principais problemas relacionados diretamente com a presença do microrganismo no sítio de infecção são observados: a alta incidência, severidade e persistência (KIPNIS; SAWA; WIENER-KRONISH, 2006). Crianças e jovens com FC apresentam uma baixa prevalência de infecção pelo microrganismo, porém, o risco aumenta com a idade, observando-se

um pico de prevalência de aproximadamente 80% em adultos, principalmente em indivíduos do sexo feminino (DASSIOS et al, 2014; MARTINS et al, 2013; MAYER-HAMBLETT et al, 2012).

A severidade e persistência do patógeno nos pulmões de pacientes fibrocísticos ocorre em decorrência da: I) acelerada deterioração da função pulmonar, estado nutricional e qualidade de vida, fatos que contribuem para o aumento da mortalidade de pacientes; II) liberação de exoprodutos que protegem o patógeno da resposta imune do hospedeiro; III) resistência antimicrobiana associada à baixa permeabilidade da membrana externa, deficiência da eficácia de múltiplas drogas e a liberação de enzimas, como as β lactamases; IV) mudança fenotípica, frente a sua grande flexibilidade genética e metabólica, apresentando um grande número de eventos de mutação genômica, como a conversão para o fenótipo mucóide e formação de biofilme; V) e a repressão da expressão de flagelos, os quais funcionam como determinantes antigênicos para o reconhecimento imune. (DAVIES, 2002; GÓMEZ; PRINCE, 2007).

2 | RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS E ANTIBIOTICOTERAPIA

O tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* tem se tornado mais limitado devido à disseminação de cepas com resistência a múltiplas classes de antimicrobianos, incluindo β -lactâmicos, carbapenêmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (CONCEIÇÃO, 2014; JACOME et al. 2012). Estima-se que aproximadamente 2% do genoma de *P. aeruginosa* está relacionado a diferentes de mecanismos de resistência (Quadro 2), e por isso, somente algumas classes de antimicrobianos, com destaque para os carbapenêmicos e polimixinas, ainda se mostram efetivos para o manejo de infecções pelo patógeno (HONG et al., 2015; CASELLAS, 2011).

Mecanismo	Tipo	Exemplo
Bombas de efluxo	Intrínseco	MexAB–OprM, MexCD–OprJ, MexEF–OprN, MexXY–OprM (cefalosporinas, carbapenems, aminoglicosídeos, quinolonas, ureidopenicilinas)
Impermeabilidade de membrana externa	Intrínseco	OprF, OprD, OprB (carbapenems, aminoglicosídeos, quinolonas)
β -lactamases	Intrínseco	AmpC (penicilinas)
Mutação	Adquirido	DNA girase, DNA topoisomerase (quinolonas); MexZ (quinolonas, cefepimes, aminoglicosídeos)
Transferência horizontal	Adquirido	Metallo- β -lactamases, ESBLs, (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems)
Alterações de membrana	Adaptativo	Modificação do Lipídio A (aminoglicosídeos e polimixinas; Super-regulação de AmpC (penicilinas)

Quadro 2 – Mecanismos de resistência aos antimicrobianos em *P. aeruginosa*.
ESBL: β -lactamases de espectro estendido. (Adaptado de GELLATLY & HANCOCK, 2013).

Os carbapenêmicos (ex. imipenem e meropenem, utilizados principalmente na América Latina) estão entre os mais potentes β -lactâmicos utilizados no tratamento de bacilos Gram-negativos MDR, incluindo *P. aeruginosa*, devido à sua alta afinidade com as proteínas de ligação à penicilina, estabilidade contra β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e permeabilidade frente às membranas externas bacterianas (HONG et al., 2015; ZAVASCKI et al., 2010).

Embora os carbapenêmicos sejam as principais escolhas para o tratamento de infecções por cepas de *P. aeruginosa* MDR, HONG et al. (2015) alertam para o quadro alarmante de resistência a essa classe de antibióticos ao redor do mundo. Na maioria dos países taxas relatadas de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos variam de 10% a 50%, com destaque para países como Brasil, Peru, Costa Rica, Rússia, Grécia, Polônia, Irã e Arábia Saudita onde as taxas alcançam valores de até 75% (Figura 1).

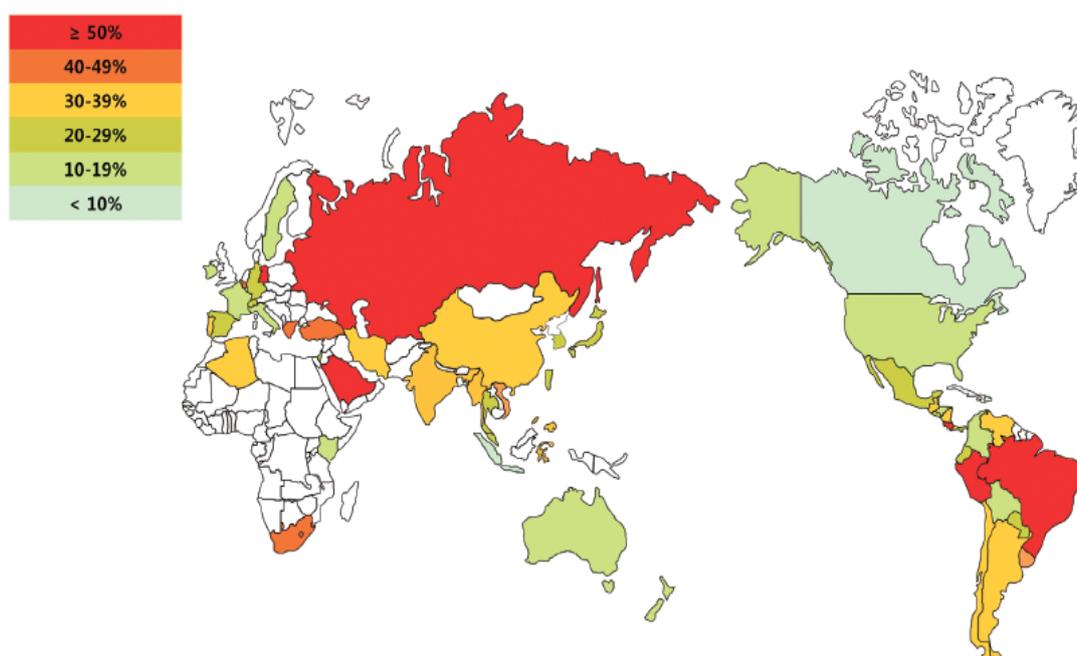


Figura 1 – Distribuição geográfica da *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos. A maioria dos isolados foi coletada entre 2009-2011. As áreas brancas no mapa indicam ausência de dados publicados na região (HONG et al., 2015).

A produção de carbapenemases é apontada como uma das principais causas para a resistência aos carbapenêmicos. Cepas de *P. aeruginosa* adquirem tal mecanismo de resistência através da transferência de genes que codificam enzimas incluindo KPC e GES variantes de Ambler classe A, Metallo- β -lactamases (MBL) do tipo IMP-, VIM-, SPM-, GIM-, NDM- e FIM- de Ambler classe B e OXA variantes de Ambler classe D (YEZLI et al., 2015; POIREL et al., 2010; MARTINS et al., 2007; LEE et al., 2002). Mais de 120 β -lactamases foram identificadas em *P. aeruginosa*, o que sugere que esta espécie é reservatório importante de determinantes de resistência a β -lactâmicos (ZHAO & HU, 2010).

Devido ao cenário de aumento dos índices de resistência aos carbapenêmicos e ausência de alternativas terapêuticas, por vezes o tratamento de infecções por

P. aeruginosa acaba restringindo-se as polimixinas, drogas consideradas de última escolha para tratamento devido aos relatos de efeitos adversos como neurotoxicidade e nefrotoxicidade, bem como sua baixa disponibilidade comercial no Brasil (NEVES et al., 2011; PAUL et al., 2010).

Portanto, a administração do tratamento definitivo apropriado em pacientes infectados por *P. aeruginosa* continua a ser fator essencial para melhora dos resultados clínicos e deve ser combinada com medidas de controle de infecção de rotina para uma maior redução de morbidade, mortalidade e custos. Além disso, o padrão de resistência dentro de um hospital deve ser monitorado continuamente por uma rápida detecção de alterações e ajustes consecutivos de regimes de tratamento empíricos (MATOS et al., 2016; CONCEIÇÃO et al., 2014; FURTADO et al., 2009).

3 | FATORES ASSOCIADOS À VIRULÊNCIA E PATOGÊNESE

Apesar de a multidroga resistência ser fator complicador para o tratamento e o quadro clínico de infecções por *P. aeruginosa*, sua patogenicidade é multifatorial, ou seja, depende também da regulação de genes de virulência e a expressão de seus respectivos fatores, que incluem adesinas, exotoxinas, proteases, pigmentos (JABALAMELI et al., 2012; SENTURK et al., 2012). *P. aeruginosa* é capaz de elaborar uma ampla variedade de fatores de virulência, os quais são divididos em grupos específicos que dependem de seu modo de ação e método de entrega à célula hospedeira (Figura 2) (BRADBURY et al., 2010).

Um passo fundamental na interação patógeno-hospedeiro é a adesão aos tecidos do hospedeiro. Uma vez ligado a uma superfície de células específicas, o agente patogênico é capaz de iniciar os seus processos bioquímicos específicos incluindo proliferação, secreção de toxinas, invasão e ativação de cascatas de sinalização celular, o que colabora para a causa de doença. Fatores de aderência microbianos são denominados de adesinas e podem ser constituídos por polipeptídios ou polissacarídeos (GELLATLY & HANCOCK, 2013; WILSON et al., 2002).

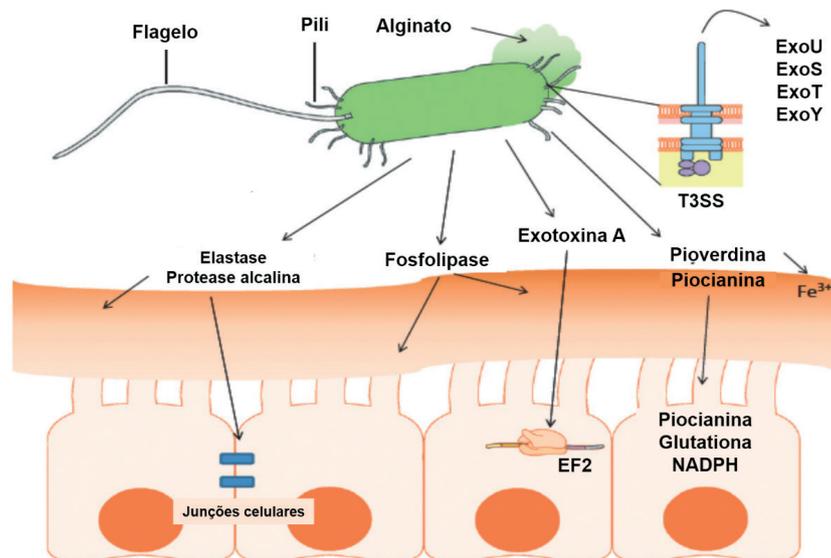


Figura 2 – Fatores de virulência produzidos por *P. aeruginosa*. O T3SS é responsável por injetar citotoxinas diretamente para dentro da célula hospedeira. Várias proteases são produzidas, as quais degradam os fatores do sistema do complemento, mucinas e perturbam as junções celulares epiteliais, o levando à disseminação da bactéria. Lipases e fosfolipases podem degradar as membranas das células do hospedeiro. (Adaptado de GELLATLY & HANCOCK, 2013).

O alginato é um exopolissacarídeo produzido por *P. aeruginosa* com codificação relacionada aos genes *algU* e *algD* (CHEN et al., 2005). Constituído por polímeros de repetição de ácido manurônico e ácido glucurônico, sua funcionalidade está relacionada à fixação do patógeno as células epiteliais, principalmente do trato respiratório, proteção contra antibióticos, formação de biofilme e atenuação da resposta imune através do impedimento da fagocitose. O fenótipo mucóide conferido pela produção de alginato é comumente encontrado em pacientes com FC com infecção por *P. aeruginosa* (KIPNIS; SAWA; WIENER-KRONISH, 2006; HENTZER et al., 2001). Embora o alginato seja considerado participante da arquitetura do biofilme de *P. aeruginosa*, a produção do polímero não é crucial para sua formação (WOZNIAK et al., 2003; BODY & CHAKRABARTY, 1995).

Através do sistema de secreção do tipo I (T1SS), *P. aeruginosa* libera uma protease alcalina codificada pelo gene *aprA*. Essa zinco-metaloprotease é conhecida pela sua interferência nas funções das células do sistema imune, inativação de diversas citocinas (IL-1, IL-2, IFN- γ , TNF), degradação de proteínas do sistema complemento, colágeno, fibrinogênio, além de possuir ação sinérgica com elastases (CHEN et al., 2005; LAARMAN et al., 2012).

Três proteases – duas elastases (LasA e LasB) e uma exotoxina (ExoA) – secretadas por *P. aeruginosa* são constituintes do sistema de secreção do tipo II (T2SS). As duas elastases codificadas pelos genes *lasA* e *lasB*, respectivamente, possuem alta capacidade elastolítica, causando ampla degradação e inativação tecidual, principalmente em vasos sanguíneos e tecidos pulmonares. A maioria das investigações reservam o termo ‘elastase’ para LasB e ‘estafilolisina’ para LasA. Isto

é porque LasA, uma serino-protease, é capaz de hidrolisar a ponte penta-glicina necessária para a estabilização do peptidoglicano na parede celular de estafilococos, mas tem apenas uma fracção das capacidades elastolíticas de LasB (MATSUMOTO, 2004). Dessa forma, LasA e LasB possuem atividade sinérgica, sendo LasA responsável por favorecer a ação LasB (SHINAGAWA et al., 2014; GELLATLY & HANCOCK, 2013).

A exotoxina A (ExoA), codificada pelo gene *toxA*, é uma citotoxina com atividade de ADP-ribosiltransferase (ADPRT) produzida pela maioria das cepas causadoras de infecções clínicas. Dentre seus efeitos destacam-se a inibição da síntese proteica do hospedeiro, repressão da resposta imune e indução de morte celular por apoptose (DU et al., 2010; PRADO, 2009). Experimentos com camundongos demonstram o considerável papel de ExoA na virulência de *P. aeruginosa*, onde mutantes deficientes na secreção de ExoA foram 20 vezes menos virulentos que cepas selvagens, porém ainda apresenta um menor grau de citotoxicidade em comparação a outras toxinas como ExoU e ExoS (MIYAZAKI et al., 1995; KIPNIS; SAWA; WIENER-KRONISH, 2006; SAWA et al., 2014).

O sistema de secreção do tipo III (T3SS), o qual é compartilhado entre diversas bactérias Gram-negativas como *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* e *P. aeruginosa*, injetam citotoxinas diretamente no citosol das células eucariotas. T3SS é o determinante de virulência mais importante em *P. aeruginosa*, pois está frequentemente associado a infecções agudas invasivas e alta mortalidade de pacientes infectados (PENÃ et al., 2015; SAWA et al., 2014; HAUSER, 2009).

O surgimento da estrutura em forma de agulha T3SS está evolutivamente relacionado ao flagelo e permite a translocação de proteínas citotóxicas efetoras na célula hospedeira através da formação de um poro na membrana da célula-alvo. Foram identificadas somente quatro toxinas efetoras, as quais são variavelmente expressas em cepas de *P. aeruginosa*: ExoS, ExoU, ExoT e ExoY, codificadas pelos genes *exoS*, *exoU*, *exoT* e *exoY*, respectivamente (GELLATLY & HANCOCK, 2013; KIPNIS; SAWA; WIENER-KRONISH, 2006; SAWA & WIENER-KRONISH, 2004).

ExoS é uma citotoxina bifuncional com dois domínios ativos: uma porção N-terminal ativadora de GTPase (GAP) e uma porção C-terminal com atividade de ADPRT. Ambas as terminações destroem a organização do citoesqueleto de actina, contudo, a porção ADPRT é entendida por possuir maior importância para patogenicidade. ExoU é uma fosfolipase com estimativas de ser 100 vezes mais potente do que ExoS, sendo capaz de causar morte rápida (necrose) das células hospedeiras devido a perda da integridade da membrana plasmática, aumentando risco relativo de mortalidade em até 2.3 vezes (KIPNIS; SAWA; WIENER-KRONISH, 2006; HAUSER, 2009).

ExoT é semelhante a ExoS, com função de GAP e ADPRT, embora seja pensado que a atividade de ADPRT era deficiente em comparação a ExoS. ExoT possui efeitos sobre o citoesqueleto eucarioto, previne a internalização de *P. aeruginosa* por células do sistema imune e impede o processo de cicatrização. ExoY é uma adenilato ciclase que aumenta a concentração do mensageiro adenosina monofosfato cíclico (AMPc)

no citosol celular. O aumento dessa concentração causa formação de fendas entre microvasos do endotélio pulmonar, e conseqüentemente, maior permeabilidade tecidual. De modo geral, os efeitos de ExoT e ExoY na patogênese de *P. aeruginosa* ainda precisam ser mais explorados, pois ensaios em modelos *in vitro* e *in vivo* demonstram poucos efeitos de citotoxicidade e por isso são consideradas toxinas com menor efeito de virulência (KIPNIS; SAWA; WIENER-KRONISH, 2006; SAYNER et al., 2004; YAHR et al., 1998).

Os *operons* – *phzI* e *phzII* – e genes – *phzH*, *phzM* e *phzS* – participam da codificação de proteínas precursoras de três compostos de fenazina: piocianina, 1-hidroxifenazina e fenazina-1-carboxamida (FINNAN et al., 2004). Tais compostos são altamente tóxicos para as células, inibem a atividade mitocondrial, proliferação celular, secreção de citocinas e desregulam a produção de catalase de neutrófilos e macrófagos e possuem atividade siderófora. A piocianina confere às colônias de *P. aeruginosa* a coloração azul-esverdeada e geralmente é encontrada em altas concentrações no trato respiratório de pacientes com FC, onde o dano pulmonar é causado através da interferência nos mecanismos de transporte de elétrons, movimentação ciliar e na secreção de muco (LAU et al., 2004; MAVRODI et al., 2001).

O *Quorum sensing* (QS) é um mecanismo compartilhado por diversas espécies bacterianas que permite uma adaptação coordenada de uma população frente às alterações ambientais. Esta adaptação é mediada por moléculas difundidas através da membrana chamadas de auto-indutores, os quais são produzidos por cada bactéria e atuam como cofatores de reguladores transicionais específicos quando atingem concentrações suficientes. A concentração de moléculas auto-indutoras no meio varia proporcionalmente à concentração de bactérias, tais que, quando a população bacteriana atinge uma massa crítica – *Quorum* – a concentração de auto-indutores torna-se suficiente para provocar a ativação de genes *downstream*, resultando em uma resposta coordenada em toda população bacteriana (GELLATLY & HANCOCK, 2013; DEEP et al., 2011).

P. aeruginosa produz três auto-indutores. Dois destes auto-indutores são acil homoserina lactonas (AHLs): (I) 3-oxo-hexanoil-homoserina-lactona, produzido por LasI AHL sintase com atuação sobre o ativador transcricional LasR e (II) butiril-homoserina-lactona (C4 HSL), produzido por RhII AHL sintase, com atuação sobre o ativador transcricional RhIR. O terceiro auto-indutor é um 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona, que produz o sinal de quinolona em *Pseudomonas* e é sintetizado por um processo de múltiplos passos que envolvem dois operons e três genes (GELLATLY & HANCOCK, 2013).

O sistema de QS atua de maneira hierárquica, com o sistema de regulação Las regulando positivamente Rhl e a produção de quinolonas. Sobrevivência bacteriana, formação de biofilme e outros fatores de virulência são controlados por esses sistemas, portanto, cepas de *P. aeruginosa* deficientes em qualquer um destes sistemas demonstram patogenicidade reduzida (GELLATLY & HANCOCK, 2013; SENTURK et

4 | MÉTODOS DE TIPAGEM MOLECULAR APLICADOS EM ESTUDOS DE EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Investigações epidemiológicas nosocomiais contribuem para o entendimento da dinâmica de transmissão e infecção por diferentes espécies de microrganismos. A aplicação de métodos de tipagem molecular, ou genotipagem, permite a determinação de relações genéticas entre microrganismos, estudos de estrutura populacional, identificação de surtos e suas fontes de transmissão. Além disso, os sistemas de vigilância de infecções hospitalares devem monitorar continuamente a ocorrência de casos associados à IRAS, utilizando métodos confiáveis e capazes de diferenciar isolados bacterianos relacionados e não relacionados a surtos, especialmente em UTI, com atenção diferenciada aos patógenos de alto grau de virulência e resistência como *P. aeruginosa* (RODRIGUES, 2017; CONCEIÇÃO, 2014; JÁCOME et al., 2012).

Diversas abordagens experimentais, variando de análises de *locus* únicos até mapeamento e sequenciamento de genoma completo, têm sido utilizadas para definição da diversidade e relação de cepas de *P. aeruginosa*, (MAÂTALLAH et al., 2013; PIRNAY et al., 2009; WIEHLMANN et al., 2007). A genotipagem através da eletroforese em gel de campo pulsado com restrição de DNA genômico pela enzima *SpeI* (PFGE-*SpeI*) é considerada a técnica de referência para detecção de isolados relacionados de *P. aeruginosa*, sendo tradicionalmente utilizada em investigações epidemiológicas. No entanto, este método apresenta algumas desvantagens, uma vez que é morosa e tecnicamente exigente. A reprodutibilidade das análises utilizando PFGE entre laboratórios também precisa de padronização rigorosa e restritiva, e é muitas vezes criticada (HEALY et al., 2005; HARRINGTON et al., 2007).

Outra abordagem popular e padronizada para estudos de populações de *P. aeruginosa* é através do método de *Multilocus Sequencing Typing* (MLST) desenvolvido por Curran et al. (2004). MLST é totalmente padronizado para diversas espécies bacterianas, e é capaz de detectar variações genéticas filogeneticamente informativas em genes constitutivos estritamente conservados (*housekeeping genes*). Portanto, este esquema é capaz de diferenciar cepas e de rastrear de forma precisa a história clonal global de diferentes espécies. Em *P. aeruginosa*, a abordagem é baseada no sequenciamento de sete *loci* – *acsA*, *aroE*, *guaA*, *mutL*, *nuoD*, *ppsA*, e *trpE* – distribuídos em seu genoma (OLIVER et al., 2015; MAÂTALLAH et al., 2013; CURRAN et al., 2004). Atualmente, o banco de dados internacional para MLST (<https://pubmlst.org/paeruginosa/>) contém depositados 3068 *sequence types* (ST) (acesso em 03 de Julho de 2018) relacionados a isolados com diferentes características fenotípicas e genotípicas de resistência e virulência.

Para *P. aeruginosa* o MLST é a ferramenta preferível para estudos relacionados

à epidemiologia molecular, dispersão geográfica e evolução. Os últimos relatos forneceram evidências da existência de clones globais MDR e de alta virulência, denominados de clones de alto risco (*high-risk clones*), os quais estão disseminados em vários hospitais ao redor do mundo, sendo os ST235, ST111 e ST175 as linhagens de maior relevância clínica e epidemiológica. Além dessas três principais linhagens, o ST277 é altamente prevalente no Brasil, porém, ocasionalmente detectado em outras localidades (OLIVER et al., 2015; SILVA et al., 2011; ACHTMAN, 2008; FEIL & ENRIGHT, 2004; MORGAN et al., 2001).

REFERÊNCIAS

- ACHTMAN, M. Evolution, population structure, and phylogeography of genetically monomorphic bacterial pathogens. **Annu Rev Microbiol**, v. 62, p. 53-70, 2008.
- ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical care medicine**, v. 29, n. 7, p. 1303-1310, 2001.
- BECERRA, M. R. et al. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. **BMC pediatrics**, v. 10, n. 1, p. 66, 2010.
- BEREZIN, E. N.; SOLÓRZANO, F. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 8, n. 08, p. 942-953, 2014.
- BOYD, A.; CHAKRABARTY, A. M. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: role of the alginate exopolysaccharide. **Journal of industrial microbiology**, v. 15, n. 3, p. 162-168, 1995.
- BRADBURY, R. S. et al. Virulence gene distribution in clinical, nosocomial and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of medical microbiology**, v. 59, n. 8, p. 881-890, 2010.
- CASELLAS, J. M. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. **Rev Panam Salud Publica**, vol.30, n.6, pp. 519-528, 2011.
- CHEN, L. et al. VFDB: a reference database for bacterial virulence factors. **Nucleic acids research**, v. 33, n. suppl 1, p. D325-D328, 2005.
- CHO, H. H. et al. Correlation between virulence genotype and fluoroquinolone resistance in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 34, n. 4, p. 286-292, 2014.
- CONCEIÇÃO, M. L. **Epidemiologia Molecular de *Pseudomonas aeruginosa* Proveniente de Hospital Sentinela em Belém, Pará**. 2014. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitaria na Amazônia) – Universidade do Estado do Pará, Belém. 2014.
- CULSHAW, N. et al. Healthcare-associated bloodstream infections in critically ill patients: descriptive cross-sectional database study evaluating concordance with clinical site isolates. **Annals of intensive care**, v. 4, n. 1, p. 34, 2014.
- CURRAN, B. et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of clinical microbiology**, v. 42, n. 12, p. 5644-5649, 2004.

- DASSIOS, T.G. et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection and Respiratory Muscle Impairment in Cystic Fibrosis. **Respir Care**, v.59, n.3, p. 363-370,2014.
- DAVIES, J.C. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. **Paediatric Respiratory Reviews**,v.3,p.128-134, 2002.
- DEEP, A. et al. Quorum sensing and bacterial pathogenicity: from molecules to disease. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 3, n. 1, p. 4, 2011.
- DU, X. et al. *Pseudomonas* exotoxin A-mediated apoptosis is Bak dependent and preceded by the degradation of Mcl-1. **Molecular and Cellular Biology**, v. 30, n. 14, p. 3444-3452, 2010.
- FAZELI, N.; MOMTAZ, H. Virulence gene profiles of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from Iranian hospital infections. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 16, n. 10, 2014.
- FEIL, E. J.; ENRIGHT, M. C. Analyses of clonality and the evolution of bacterial pathogens. **Current Opinion in Microbiology**, v. 7, n. 3, p. 308-313, 2004.
- FINNAN, S. et al. Genome diversity of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients and the hospital environment. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 12, p. 5783-5792, 2004.
- FURTADO, G.H.C. et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: Risk factors and mortality. **Journal of Critical Care**, v. 24, n. 4, p. 625. e9-625. e14, 2009.
- FURTADO, G.H.C. et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia caused by imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 38, n. 6, p. 994, 2010.
- GELLATLY, S. L.; HANCOCK, R. E. W. *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. **Pathogens and disease**, v. 67, n. 3, p. 159-173, 2013.
- GÓMEZ, M. I., PRINCE, A. A. Opportunistic infections in lung disease: *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. **Curr Opin Pediatr**, v.7,n.3,p.244-251, 2007.
- HARRINGTON, S. M. et al. Genotypic analysis of invasive *Streptococcus pneumoniae* from Mali, Africa, by semiautomated repetitive-element PCR and pulsed-field gel electrophoresis. **Journal of clinical microbiology**, v. 45, n. 3, p. 707–14, mar. 2007.
- HAUSER, A. R. The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 654-665, 2009.
- HEALY, M. et al. Microbial DNA Typing by Automated. **Journal of clinical microbiology**, v. 43, n. 1, p. 199–207, 2005.
- HEEB, S. et al. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 35, n. 2, p. 247-274, 2011.
- HENTZER, M. et al. Alginate overproduction affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm structure and function. **Journal of Bacteriology**, v. 183, n. 18, p. 5395-5401, 2001.
- HIDRON, A. I. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. **Infection Control**, v. 29, n. 11, p. 996-1011, 2008.
- HONG, D. J. et al. Epidemiology and characteristics of Metallo- β -Lactamase-producing *Pseudomonas*

aeruginosa. **Infection & chemotherapy**, v. 47, n. 2, p. 81-97, 2015.

JABALAMELI, F. et al. Evaluation of biofilm production and characterization of genes encoding type III secretion system among *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients. **Burns**, v. 38, n. 8, p. 1192-1197, 2012.

JÁCOME, P. R. L. A. et al. Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Recife, State of Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 6, p. 707-712, 2012.

KIPNIS, E.; SAWA, T.; WIENER-KRONISH, J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 36, n. 2, p. 78-91, 2006.

LAARMAN, A. J. et al. *Pseudomonas aeruginosa* alkaline protease blocks complement activation via the classical and lectin pathways. **The Journal of Immunology**, v. 188, n. 1, p. 386-393, 2012.

LAU, G. W. et al. The role of pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Trends in Molecular Medicine**, v. 10, n. 12, p. 599-606, 2004.

LEE, K. et al. *bla*VIM-2 cassette-containing novel integrons in metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* isolates disseminated in a Korean hospital. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 4, p. 1053-1058, 2002.

LUNA, C. M. et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. **European Respiratory Journal**, v. 27, n. 1, p. 158-164, 2006.

LUNA, C. M. et al. Gram-Negative infections in adult intensive care units of Latin America and the Caribbean. **Critical Care Research and Practice**, vol. 2014, Article ID 480463, 12 pages, 2014.

MAATALLAH, M. et al. Four Genotyping schemes for phylogenetic analysis of *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of their congruence with Multi-locus Sequence Typing. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, 2015.

MANDELL, G. L. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. [s.l.] Churchill Livingstone; 7 edition, 2009. p. 4320.

MARTINS, A. F. et al. Dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1-like and IMP-1-like Metallo- β -lactamases in hospitals from Southern Brazil. **Infection**, v. 35, n. 6, p. 457-460, 2007.

MARTINS, V.V et al. Pathogenic potential and genetic diversity of environmental and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. **APMIS**, v. 122, p. 92-100, 2013.

MATOS, E.C.O et al. Clinical and microbiological features of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 3, p. 305-311, 2016.

MATOS, E.C.O. **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DE *Pseudomonas aeruginosa* ISOLADOS DE AMOSTRAS CLÍNICAS DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL DE ENSINO DE BELÉM – PARÁ**. 2014. Tese (Doutorado em Doenças Tropicais) – Universidade do Federal do Pará, Belém. 2014.

MATSUMOTO, K. Role of bacterial proteases in pseudomonal and serratial keratitis. **Biological chemistry**, v. 385, n. 11, p. 1007-1016, 2004.

MAVRODI, D. V. et al. Functional analysis of genes for biosynthesis of pyocyanin and phenazine-1-carboxamide from *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. **Journal of Bacteriology**, v. 183, n. 21, p. 6454-

6465, 2001.

MAYER-HAMBLETT, N. et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**, v.42, p.125-134, 2012.

MIYAZAKI, S. et al. Role of exotoxin A in inducing severe *Pseudomonas aeruginosa* infections in mice. **Journal of medical microbiology**, v. 43, n. 3, p. 169-175, 1995.

MORGAN, U. et al. Population genetics and population biology: what did they bring to the epidemiology of transmissible diseases? An e-debate. **Infect Genet Evol** v.1, p.161–166, 2001.

NAJAFI, K. et al. Virulence genes and antibiotic resistance profile of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Northwest of Iran. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 9, p. 383- 389, 2015.

NEVES, P. R. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an endemic problem in Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, p. 409-420, 2011.

OLIVEIRA, A. C.; CARDOSO, C. S.; MASCARENHAS, D. Precauções de contato em Unidade de Terapia Intensiva: fatores facilitadores e dificultadores para adesão dos profissionais. **Rev Esc Enferm USP**, v.44, n.1, p. 161-165, 2010.

OLIVER, A. et al. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. **Drug Resistance Updates**, v. 21, p. 41-59, 2015.

PAUL, M. et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 5, p. 1019–27, 2010.

PEÑA, C. et al. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 4, p. 539-548, 2015.

PIRNAY, J. et al. *Pseudomonas aeruginosa* population structure revisited. **PLoS One**, v. 4, n. 11, p. e7740, 2009.

POIREL, L. et al. Emergence of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the United States. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 7, p. 3072-3072, 2010.

PRADO, F. M. L. N. **Estudo comparativo de fatores de virulência em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* produtores e não produtores de metalo-β-lactamase SPM-1.** 2009. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2009.

PRONOVOST, P. et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 26, p. 2725-2732, 2006.

RIOS, F. G. et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. **European Respiratory Journal**, v. 30, n. 2, p. 307-313, 2007.

RODRIGUES, Y. C. **VIRULÊNCIA E DIVERSIDADE GENÉTICA DE *Pseudomonas aeruginosa* PROCEDENTES DE HOSPITAL DE ENSINO EM BELÉM, PARÁ.** 2017. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária na Amazônia) – Universidade do Estado do Pará, Belém. 2017.

ROYER, S. et al. Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 4, p. 350-357, 2015.

RUSSOTTO, V. et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. **Infection and drug resistance**, v. 8, p. 287, 2015.

SAWA, T. et al. Association between *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion, antibiotic resistance,

and clinical outcome: a review. **Critical Care**, v. 18, n. 6, p. 668, 2014.

SAWA, T.; WIENER-KRONISH, J. P. A therapeutic strategy against the shared virulence mechanism utilized by both *Yersinia pestis* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Anesthesiology Clinics of North America**, v. 22, n. 3, p. 591-606, 2004.

SAYNER, S. L. et al. Paradoxical cAMP-induced lung endothelial hyperpermeability revealed by *Pseudomonas aeruginosa* ExoY. **Circulation research**, v. 95, n. 2, p. 196-203, 2004.

SENTURK, S. et al. Quorum sensing and virulence of *Pseudomonas aeruginosa* during urinary tract infections. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 6, n. 06, p. 501-507, 2012.

SHINAGAWA, M. et al. Identification of a bacteriolysis-associated virulence factor against lung epithelial cells in *Pseudomonas aeruginosa* PAO-1 cell lysate. **Microbial pathogenesis**, v. 75, p.35-40. 2014.

SILVA, F. M. et al. SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa*: analysis of the ancestor relationship using multilocus sequence typing, pulsed-field gel electrophoresis, and automated ribotyping. **Microbial Drug Resistance**, v. 17, n. 2, p. 215-220, 2011.

SUÁREZ, C. et al. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. **Journal of Infection**, v. 58, n. 4, p. 285–90, 2009.

TOGNIM, M. C. B. et al. Resistance trends of *Acinetobacter spp.* in Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 5, p. 284-291, 2004.

WEYLAND, B. et al. Bacterial etiology of nosocomial pneumonia and antimicrobial resistance in patients with and without antimicrobial treatment. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 43, n. 1, p. 18-23, 2010.

WIEHLMANN, L. et al. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 19, p. 8101-8106, 2007.

WILLIAMS, B. J.; DEHNBOSTEL, J.; BLACKWELL, T. S. *Pseudomonas aeruginosa*: host defence in lung diseases. **Respirology**, v. 15, n. 7, p. 1037-1056, 2010.

WILSON, J. W. et al. Mechanisms of bacterial pathogenicity. **Postgraduate Medical Journal**, v. 78, n. 918, p. 216-224, 2002.

World Health Organization (WHO), **Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide**, World Health Organization, 2011. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf.

WOZNIAK, D. J. et al. Alginate is not a significant component of the extracellular polysaccharide matrix of PA14 and PA01 *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 13, p. 7907-7912, 2003.

YAHR, T. L. et al. ExoY, an adenylate cyclase secreted by the *Pseudomonas aeruginosa* type III system. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 23, p. 13899-13904, 1998.

YEZLI, S.; SHIBL, A. M.; MEMISH, Z. A. The molecular basis of β -lactamase production in Gram-negative bacteria from Saudi Arabia. **Journal of Medical Microbiology**, v. 64, n. Pt 2, p. 127-136, 2015.

ZAVASCKI, A. P. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Resistance mechanisms and implications for therapy. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.8, n.1, p. 71-93, 2010.

ZHAO, W.-H.; HU, Z.-Q. Beta-lactamases identified in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. **Critical reviews in microbiology**, v. 36, n. 3, p. 245–258, 2010.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-87-1



9 788585 107871