



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Antibioterapia das infeções por *Pseudomonas aeruginosa*

João Ricardo Martins Agostinho

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Antibioterapia das infeções por *Pseudomonas aeruginosa*

João Ricardo Martins Agostinho

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Antibioterapia das infeções por *Pseudomonas aeruginosa*

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Faro, setembro de 2023

(João Ricardo Martins Agostinho)

Copyright© 2023 João Ricardo Martins Agostinho

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“... a vida é curta e o conhecimento ilimitado.”

Aldous Huxley, 1959

Agradecimentos

Não posso dizer que foi fácil porque não foi. Refiro-me a esta Dissertação, ao estágio, a este ano, a este curso e à minha vida que se conectou com tudo isto por cinco longos e belos anos. Já dizia a minha mãe que “tudo o que começa, também acaba. Ou quase tudo”.

Houve períodos bons, houve períodos menos bons e não tenho problema em admitir que houve períodos maus, mas a vida é assim. E tudo está bem quando acaba bem.

Tenho a certeza que se aconteceu é porque tinha de ser, mas pelo menos tinha os meus do meu lado e por isso quero agradecer-vos a cada um de vocês.

*Ao **Professor Doutor Jaime Conceição**, um agradecimento especial, porque apesar de não me ter acompanhado estes cinco anos, acompanhou dois deles e permitiu-me crescer enquanto pessoa, estudante e futuro farmacêutico. Bastou-me ouvi-lo falar um pouco de si e da sua Dissertação enquanto estudante para saber que era a pessoa ideal para me orientar. Um obrigado por todo o apoio não chega. Por isso e por ser um ótimo professor. É um exemplo a seguir!*

*Agradecer a toda a **equipa da Farmácia do Centro Hospitalar Barreiro Montijo**, por serem sempre tão simpáticas, divertidas e disponíveis para me ensinar e ajudar na minha formação. Um muito obrigado sobretudo a 4 pessoas especiais: a Inês, a Patrícia, a Vânia e a Graça. Dois meses aí soube a pouco!*

*Agradeço do fundo do meu coração à “minha farmácia”, a Farmácia que mais me preparou para o futuro, a **Farmácia Avenida**. Já não é de agora e espero que não fique por aqui a nossa amizade.*

*À minha **mãe**, a mãe mais chata do mundo que tanto se esforça para me dar tudo e ensinar tudo aquilo que tenho de saber para ser tão bom ou melhor do que ela, mas engana-se, porque melhor do que ela não há. Nem vai haver... Nunca te esqueças que sem ti estes cinco anos não existiam.*

*Ao meu **pai**, sempre de sorriso posto e gargalhada na “ponta da língua”. Nos momentos menos bons lá estavas tu e nos melhores também. A COVID-19 veio tornar-nos um bocadinho mais próximos e um bocadinho mais cromos também. Estes cinco anos também são fruto do teu trabalho “Chico”.*

*À minha querida **avó Isabel**, que nunca acreditou ver-me terminar a primária e puff! Prestes a terminar a universidade! E olhem que foram cinco anos... agradeço-te por tudo o que fizeste e fazes ainda hoje por mim. Eu por ti e tu por mim avozinha. Sempre.*

*Aos meus **avós João e Cremilde** por tudo o que me proporcionaram, por tudo o que me ensinaram e por tudo o que atravessei com eles. Eu prometo que quando for farmacêutico deixo de fazer as minhas “visitas de médico” e passo a fazer visitas em condições. Gosto muito de vocês.*

À minha querida e eterna **“Madrinha”** que infelizmente não pode ficar aqui comigo mais tempo. Eu sei que tu estarias orgulhosa de mim e eu sei o quanto me fazes falta. Nunca vai mudar. *“Dava tudo pra te ter aqui”*. A palavra saudade é aquela que sabe o que eu sinto, mas pena saber o que ela significa.

Aos meus **tios, tias, primas e primo** um grande obrigado. Não me acompanharam só nestes cinco anos, mas na minha vida inteira. Espero que assim seja sempre.

Aos meus melhores amigos **João Martins e Daniel** que mesmo longe durante algum tempo nunca deixaram de ser os rapazes porreiros que são. Alinham sempre em tudo e aposto que têm pena de eu não alinhar mais. Que a nossa amizade seja eterna porque só até hoje não me chega. Viva aos três Mosqueteiros!

À minha querida **Maria Madeira** que iniciou esta caminhada comigo mais perto do que hoje, mas o que se perdeu em distância ganhou-se em amizade. Mesmo longe sempre a dares apoio. És incrível. Obrigado por tudo. Sabes que a amizade vai ser para sempre.

À minha **Mariana**, a minha Mári que apareceu nesta aventura e nunca mais consegui deixar ir. Agradeço do fundo do meu coração tudo o que fizeste e fazes por mim. Sem ti isto não teria sido o mesmo. Que sejamos sempre os dois.

Às minhas amigas **Filipa, Rita, Margarida, Mafalda e Mariana** um muito obrigado. Estes cinco anos ao vosso lado tornaram a universidade em algo 1000 vezes melhor. Fosse a estudar, a rir, a beber uns copos, a cuscar, a apoiar-me... estavam sempre lá. São e serão para sempre as pequenotas do Agosti.

Às minhas madrinhas de curso, **Telma, Mélanie e Ana** só tenho a agradecer. Foram dos primeiros pilares que tive na universidade e que me ajudaram a crescer. Foi muito importante para mim. Espero que os laços nunca mais se desfaçam e que se lembrem sempre de mim, porque eu nunca me vou esquecer de vocês.

Aos meus afilhados, **Ana Filipa, Miguel, Marta, Beatriz e Palma** por terem sido bons afilhados mesmo que por vezes não tenha sido grande padrinho. A vida tem destas coisas... à próxima pode ser que tenham mais sorte. Eu cá tive sorte com vocês e digo-vos, vão ter sempre um lugar especial no meu coração.

Por último, a todos os **amigos** que fui fazendo ao longo dos cinco anos fossem ou não elementos de CF. Obrigado por terem estado presentes neste “carrossel académico” e terem partilhado o vosso tempo comigo.

Fui eu quem escreveu a Dissertação, mas não se esqueçam que foram vocês que me ajudaram a terminar isto...

Resumo

Bactérias e infecções bacterianas não são algo recente, mas só foi possível começar a dar a volta ao paradigma com o aparecimento dos antibióticos, que se tornaram uma das descobertas científicas mais importantes do século XX.

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa, associada a infecções nosocomiais, que apresenta uma grande capacidade de desenvolver resistência aos antibióticos.

As infecções nosocomiais mais comuns, no que diz respeito a esta bactéria, são infecções respiratórias, urinárias, da pele e dos tecidos moles e intra-abdominais. Refere-se que utentes imunocomprometidos, com fibrose quística ou queimaduras são mais suscetíveis a infecções.

Existem diversos antibióticos passíveis de serem escolhidos para tratar as infecções, seja em regime de monoterapia ou terapia combinada. Dos fármacos utilizados na antibioterapia, destacam-se a piperacilina/tazobactam, a ceftazidima, a cefepima, o aztreonam, o meropenem, o imipenem/cilastatina, a gentamicina, a amicacina, a ciprofloxacina, a levofloxacina, o ceftolozano/tazobactam e a ceftazidima/avibactam.

A pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos é fundamental para tratar infecções bacterianas, uma vez que cada vez mais as bactérias são resistentes aos fármacos já desenvolvidos.

A eficácia da antibioterapia para as infecções causadas pela *P. aeruginosa* está relacionada diretamente com o uso responsável dos antibióticos e a adoção de medidas preventivas e de controlo de infeção, como a higienização das mãos. Tudo isto pode refletir-se também numa diminuição positiva de resistências aos antimicrobianos, um verdadeiro problema de saúde pública.

Para que tudo isto seja possível, a ação de equipas multidisciplinares é muito importante, e nelas a presença do farmacêutico pode fazer toda a diferença, uma vez que é o especialista do medicamento.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*; Infecção; Antibioterapia; Resistência Antimicrobiana; Profilaxia e Controlo da Infeção; Farmacêutico.

Abstract

Bacteria and bacterial infections are not something new, but it was only possible to start changing the paradigm with the appearance of antibiotics, which became one of the most important scientific discoveries of the 20th century.

Pseudomonas aeruginosa is a Gram-negative bacterium, associated with nosocomial infections, which has a great capacity to develop resistance to antibiotics.

The most common nosocomial infections, regarding this bacterium, are respiratory, urinary, skin, and soft tissue and intra-abdominal infections. It should be noted that immunocompromised patients, those with cystic fibrosis or burns are more susceptible to infections.

There are several antibiotics that can be chosen to treat infections, whether as monotherapy or combined therapy. Of the drugs used in antibiotherapy, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem/cilastatin, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam should be highlighted.

The research and development of new antibiotics is essential to treat bacterial infections, as bacteria are increasingly resistant to drugs already developed.

The effectiveness of antibiotic therapy for infections caused by *P. aeruginosa* is directly related to the responsible use of antibiotics and the adoption of preventive and infection control measures, such as hand hygiene. All of this can also be reflected in a positive reduction in resistance to antimicrobials, a real public health problem.

For all this to be possible, the action of multidisciplinary teams is very important, and the presence of the pharmacist in them can make all the difference, as he is the medicinal product specialist.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; Infection; Antibiotherapy; Antimicrobial Resistance; Infection Prevention and Control; Pharmacist.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Índice de Figuras	ix
Índice de Quadros	xi
Lista de Abreviaturas.....	xiii
1. Introdução.....	1
1.1. Perspetiva histórica sobre os antibióticos.....	1
1.2. Objetivos e Metodologia	2
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.....	3
2.1. Aspetos gerais	4
2.2. Fatores de virulência	4
2.3. Mecanismos de resistência	6
2.3.1. Resistência intrínseca	7
2.3.2. Resistência adquirida.....	9
2.3.3. Resistência adaptativa	10
2.4. Identificação laboratorial.....	11
2.5. Tipologia das infeções.....	13
2.6. Antibioterapia.....	15
2.6.1. Piperacilina/Tazobactam	19
2.6.2. Ceftazidima	20
2.6.3. Meropenem.....	22
2.6.4. Aztreonam	23
2.6.5. Ciprofloxacina	25
2.6.6. Amicacina.....	26
2.6.7. Ceftalozano/Tazobactam	28
2.6.8. Outros fármacos	29
2.7. Novos fármacos.....	32
2.8. Profilaxia e controlo de infeções	34
2.8.1. Imunoterapia com anticorpos monoclonais.....	34

2.8.2. Vacinas	35
2.8.3. Medidas para controlo de infeções	35
2.9. Papel do farmacêutico na prevenção e no controlo de infeções.....	37
2.9.1. Farmacêutico em Assuntos Regulamentares	38
2.9.2. Farmacêutico Hospitalar	39
2.9.3. Farmacêutico Comunitário	40
3. Caso Clínico	41
4. Conclusão	43
Referências Bibliográficas	45
Anexos	55

Índice de Figuras

Figura 2.1 - Taxonomia da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
Figura 2.2 - Fatores de virulência da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
Figura 2.3 - DTR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e os fármacos aos quais é resistente	7
Figura 2.4 - Os diferentes mecanismos de resistência intrínseca aos antibióticos por parte da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
Figura 2.5 - Mecanismos de resistência aos antibióticos por parte do biofilme	10
Figura 2.6 - Principais locais de infecção pela <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13
Figura 2.7 - Estrutura química da piperacilina/tazobactam.	20
Figura 2.8 - Estrutura química da ceftazidima	21
Figura 2.9 - Estrutura química do meropenem.....	22
Figura 2.10 - Estrutura química do aztreonam.....	24
Figura 2.11 - Estrutura química da ciprofloxacina.....	25
Figura 2.12 - Estrutura química da amicacina	27
Figura 2.13 - Estrutura química do ceftolozano/tazobactam	28
Figura 2.14 - Estrutura química da ceftazidima/avibactam	29
Figura 2.15 - Estrutura química do imipenem/cilastatina	30
Figura 2.16 - Estrutura química do colistimetato sódico	31
Figura 2.17 - Mecanismo de ação do cefiderocol	33
Figura 2.18 - Evolução das taxas de higienização das mãos (HM) - Global e no 1.º momento.	37
Figura 2.19 - Mapa da resistência combinada da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na UE em 2021.	39

Índice de Quadros

Quadro 2.1- Coloração apresentada pela <i>P. aeruginosa</i> nos diferentes meios de cultura	12
Quadro 2.2 - Testes bioquímicos da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
Quadro 2.3 - Antibioterapia das infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16

Lista de Abreviaturas

- ADN** – Ácido desoxirribonucleico
- ARN** – Ácido ribonucleico
- BLEE** – β -lactamases de espectro estendido
- DGAV** – Direção-Geral da Alimentação e Veterinária
- DGS** – Direção-Geral da Saúde
- DPOC** – Doença pulmonar obstrutiva crónica
- DTR** – Bactéria resistente difícil de tratar
- ECDC** – Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças
- EMA** – Agência Europeia de Medicamentos
- FQ** – Fibrose quística
- HM** – Higienização das mãos
- IACS** - Infecções associadas aos Cuidados de Saúde
- IIA** – Infecção intra-abdominal
- IIAc** – Infecção intra-abdominal complicada
- IM** – Via intramuscular
- INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- INR** – Razão normalizada internacional
- IT** – Via intratecal
- ITU** – Infecção do trato urinário
- IV** – Via intravenosa
- MBL** – Metalobetalactamases
- MDR** – Bactéria multirresistente
- OMPTA** – Antibióticos direcionados para as proteínas da membrana externa
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PAC** – Pneumonia adquirida na comunidade
- PAH** – Pneumonia adquirida no hospital
- PAV** – Pneumonia associada a ventilador
- PBCI** - Precauções básicas de controlo de infeção
- PBP** – Proteínas de ligação de penicilinas (*Penincilins binding proteins*)
- PO** – Via oral (*per oz*)

PPCIRA – Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos

QS – Quórum sensing

RCM – Resumo das características do medicamento

RND – *Resistance-Nodulation-Cell Division*

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UE – União Europeia

XDR – Bactéria resistente a quase todos os antibióticos disponíveis

1. Introdução

1.1. Perspetiva histórica sobre os antibióticos

O termo “antibiótico” deriva originalmente dos termos gregos *anti* (contrário) + *biotikos* (apto para a vida), ou seja, significa ser “capaz de destruir vida”. A palavra surgiu como nome, pela primeira vez em artigos científicos publicados em 1942, mas já havia sido utilizado em 1894 como adjetivo (1).

No entanto, a utilização de antibióticos começou muito antes da origem da palavra e da descoberta de Alexander Fleming, mesmo que alguns a fizessem de maneira involuntária. Foram feitos estudos com amostras de tecidos ósseos de civilizações antigas, como os egípcios que residiam na Antiga Núbia, uma região entre o Egipto e o Sudão, que comprovaram a presença vestigial de tetraciclina. As tetraciclina possivelmente tiveram um papel importante ao nível da saúde daquelas populações, uma vez que foram documentadas poucas doenças infecciosas. A presença deste antibiótico, muito provavelmente, provinha da alimentação dos povos naqueles tempos (2).

A descoberta da penicilina por Fleming aconteceu muito mais tarde, em 1928, quando acidentalmente se esqueceu de cobrir uma placa de cultura e ao regressar das férias notou que a placa de *Staphylococcus* havia sido contaminada por um fungo, *Penicillium notatum* (3). O fungo levou a que houvesse zonas livres da bactéria. Assim, Fleming isolou o fungo mencionado (2), o que lhe permitiu saber que era muito eficaz contra o crescimento de *Staphylococcus*, mesmo em baixas concentrações. Além disso, o *P. notatum* mostrou ser menos tóxico do que os desinfetantes utilizados naquela altura.

A penicilina começou a ser utilizada em 1941 na terapêutica, mas foi apenas no segundo semestre de 1943 que se desencadeou o seu processo de fabrico em massa. Assim, a penicilina, um composto produzido pelo fungo *Penicillium notatum*, começou a ser muito utilizada para tratar infeções contraídas pelos soldados combatentes da 2.^a Guerra Mundial (1939-1945), aumentando muito a sua taxa de sobrevivência após infeções (2).

Esta descoberta deve ser vista como um ponto de viragem no tratamento de infeções bacterianas, na pesquisa por novos antibióticos e no estado sociodemográfico e económico do mundo. Além disso, esta descoberta valeu a Alexander Fleming o Prémio Nobel da Medicina em 1945.

Com tudo isto, conseguimos compreender a importância que os antibióticos têm no combate às infecções bacterianas, por todo o mundo, sejam elas adquiridas na comunidade ou nas unidades de saúde e o porquê de serem considerados os fármacos mais importantes do século XX.

1.2. Objetivos e Metodologia

Os principais objetivos desta Dissertação são os seguintes: i) caracterizar a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* em relação às suas características gerais, fatores de virulência, mecanismos de resistência antimicrobiana e outras propriedades; ii) identificar e enumerar os diferentes tipos de infecções causadas pela *P. aeruginosa*; iii) listar e caracterizar as opções de antibioterapia disponíveis para tratar as infecções causadas pela bactéria; iv) analisar a existência de novos fármacos em desenvolvimento com atividade contra a *P. aeruginosa*; v) estudar as medidas profiláticas e de controlo de infecções bacterianas; e vi) realçar o papel do farmacêutico na prevenção e no controlo de infecções, assim como na promoção da literacia em saúde.

No que diz respeito à metodologia, recorreu-se à análise de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos, os livros técnicos, as *guidelines* e os relatórios publicados por entidades oficiais. A pesquisa foi efetuada entre 1 de janeiro de 2023 e 10 de agosto de 2023.

2. *Pseudomonas aeruginosa*

A denominação *Pseudomonas* foi utilizada pela primeira vez em 1882, quando um farmacêutico francês, Carle Gessard, descobriu uma bactéria Gram-negativa, estritamente aeróbia e com um nível baixo de virulência (4).

Depois da descoberta foram listadas cerca de 100 espécies de *Pseudomonas* no “*Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology*”. No entanto, anos mais tarde, com a evolução tecnológica e científica, foi possível sequenciar e comparar o ácido ribonucleico (ARN) ribossomal das espécies, levando a uma renomeação de grande parte delas (4).

Os microrganismos foram divididos em cinco grupos de ARN (I, II, III, IV e V). Os únicos que se mantiveram como espécies de *Pseudomonas* foram os do grupo I de ARN. Este grupo por sua vez foi dividido em 8 grupos, sendo um deles, o da *Pseudomonas aeruginosa* (**Figura 2.1**) (4).

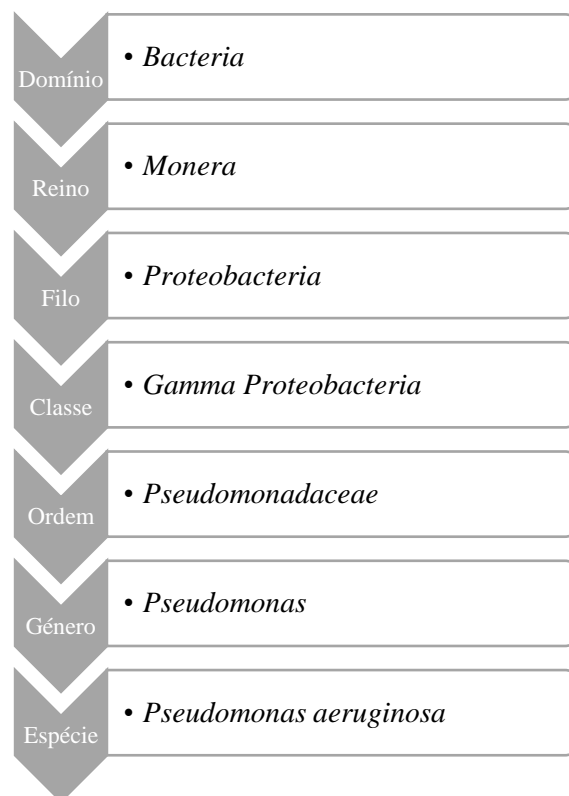


Figura 2.1 - Taxonomia da *Pseudomonas aeruginosa* (5).

2.1. Aspectos gerais

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria oportunista que provoca normalmente infecções nosocomiais, sendo por vezes fatais em doentes imunocomprometidos, como, doentes oncológicos, doentes que necessitam de hospitalizações frequentes ou prolongadas, doentes em pós-operatório, doentes com queimaduras graves, doentes com patologias pulmonares crônicas ou doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) (6, 7).

A bactéria pode provocar diversos tipos de infecções, sendo os mais graves a otite externa maligna, a septicemia, a pneumonia, a meningite e a queratite (8). Além destas, as infecções do trato urinário (ITU) e as infecções do local cirúrgico são muitas vezes provocadas pela *P. aeruginosa* (9).

A *P. aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa, móvel, monoflagelada, não esporulada, com forma de bastonete, normalmente chamada de bacilo. As suas dimensões variam entre 1 e 5 µm de comprimento e 0,5 e 1,0 µm de largura (5).

É um microrganismo aeróbio facultativo. Quando a bactéria está em ambientes anaeróbios, apresenta mecanismos limitados de fermentação capazes de a fazer crescer muito pouco ou nada (5). É capaz de sobreviver num intervalo de temperatura com grande amplitude (4 a 42 °C), no entanto, a temperatura ideal de crescimento é 37 °C (10).

Esta bactéria tem grande presença em locais húmidos, no solo, nas plantas e nos animais. Além disso, tem uma grande capacidade de formação de biofilmes em sistemas de condução de líquidos e gases, o que faz com que seja também comum encontrá-la em canalizações e sistemas de ventilação mecânica (6).

No que diz respeito à microbiota de humanos saudáveis, a *P. aeruginosa* não está normalmente presente (6).

2.2. Fatores de virulência

Os fatores de virulência justificam a aptidão da bactéria para infetar outras células do hospedeiro e provocar sintomas a este. Os da *P. aeruginosa* têm sido amplamente estudados.

Estes fatores estão relacionados com a colonização, aderência, proliferação da bactéria, mecanismos de defesa, formação de biofilmes, entre outros (9).

A *P. aeruginosa* apresenta diversos fatores de virulência, sendo estes agrupados em três categorias principais como ilustra a **Figura 2.2** (10).

Estruturas na superfície da bactéria	Fatores segregados	Interação entre células bacterianas
<ul style="list-style-type: none">• Pili do tipo IV• Flagelo• Lipopolissacarídeos• Sistemas de secreção do tipo 1, 2, 3, 5 ou 6	<ul style="list-style-type: none">• Exopolissacarídeos• Protease• Agentes quelantes• Toxinas• Exotoxinas	<ul style="list-style-type: none">• <i>Quórum sensing</i>• Biofilmes

Figura 2.2 - Fatores de virulência da *Pseudomonas aeruginosa* (10).

Destas categorias, é importante frisar os diferentes sistemas de secreção, inseridos nas “estruturas da superfície da bactéria” e o *quórum sensing* (QS) inserido na “interação entre células bacterianas”. Cada um destes fatores desempenha um papel preponderante (10).

Foram identificados até ao momento 6 tipos de sistemas de secreção. Estes sistemas de secreção, segundo os percursos de transporte de proteínas, dividem-se em sistemas de uma etapa e sistemas de duas etapas.

Os sistemas de secreção de uma etapa secretam proteínas do citosol bacteriano diretamente para a superfície. Fazem parte destes o T1SS, T3SS e T6SS (10).

Por sua vez, os sistemas de secreção de duas etapas secretam inicialmente para o espaço periplasmático e só depois as proteínas atravessam as membranas exteriores por mecanismos específicos. O T2SS e o T5SS integram este grupo. No **Anexo I** representam-se os fatores de virulência da *P. aeruginosa*, incluindo o QS.

O QS é o modo como as bactérias comunicam entre si célula-célula. Ou seja, corresponde à troca de sinais químicos, segundo a densidade populacional da bactéria, para coordenar a expressão de genes e promover comportamentos benéficos (11). No caso da *P. aeruginosa*, esta linguagem permite a regulação de outros fatores de virulência, desde a produção de agentes quelantes até ao desenvolvimento de biofilmes e *swarming motility* (11), que se baseia no princípio de movimentar de forma coordenada e rápida uma população bacteriana.

O biofilme é um agregado de bactérias envolvidas numa matriz extracelular de polímeros, fixada na superfície do doente, que permite a sobrevivência da espécie em períodos com condições mais adversas, como variações de temperatura e escassez de nutrientes.

O desenvolvimento de biofilme prende-se à presença de outros fatores de virulência e à mediação por parte das adesinas e lectinas, para que haja identificação de açúcares específicos na superfície de outras células bacterianas próximas e do hospedeiro (12).

Esta estrutura faz com que a bactéria não seja notada e não haja uma resposta imunitária. Além disso, o biofilme aumenta a resistência aos antimicrobianos.

A *P. aeruginosa* utiliza o facto de produzir um “biofilme complexo e resistente para atacar hospedeiros com fibrose quística (FQ) pulmonar”, portanto, torna-se difícil a sua erradicação (11, 13).

2.3. Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência das bactérias têm vindo a aumentar o seu grau de complexidade e isso tem levado ao surgimento de resistência a muitos antimicrobianos, o que tem tornado mais difícil o tratamento de várias infeções, sobretudo em contextos agravados por patologias como a FQ. Inclusive, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma lista com as bactérias para as quais era necessário desenvolver novos antibióticos para tratar infeções (14).

Com o aparecimento cada vez maior de resistências por parte das bacterias, criou-se designações para situações distintas, mas relacionadas com a temática (15, 16):

- MDR (*multidrug resistance*): Bactéria não suscetível a pelo menos um antibiótico em três categorias ou mais;
- XDR (*extensively drug-resistant*): Bactéria não suscetível a pelo menos um antibiótico em todas as categorias, exceto duas ou menos.

A *P. aeruginosa* tem estirpes que se encaixam na classificação supracitada, por exemplo quando é resistente aos carbapenemos. Posto isto, é uma das bactérias com maior prioridade no desenvolvimento de novos antibióticos, e por isso mesmo a OMS reconheceu-a como tal e categorizou-a com “prioridade crítica” (17).

A produção de carbapenamases capazes de destruir os carbapenemos e o surgimento de resistência cruzada com todos os outros antibióticos β -lactâmicos, fez com que surgisse mais uma designação, por sua vez, bactéria resistente difícil de tratar (DTR; *difficult-to-treat resistance*).

A DTR *P. aeruginosa* apresenta sensibilidade apenas às novas associações de antibióticos β -lactâmicos com inibidores das β -lactamases e ao colistimetato (polimixina).

A **Figura 2.3** demonstra todos os fármacos aos quais a DTR *P. aeruginosa* é resistente (15).

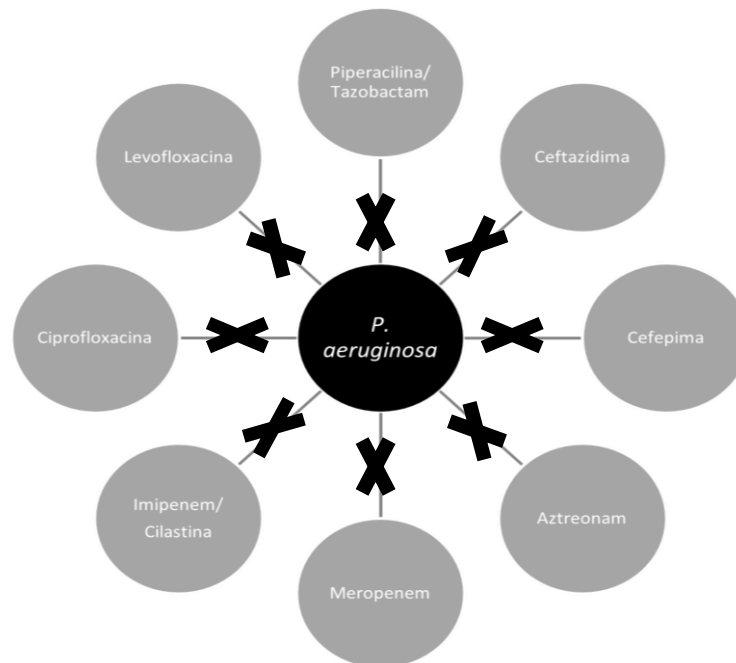


Figura 2.3 - DTR *Pseudomonas aeruginosa* e os fármacos aos quais é resistente. Adaptado de (15).

As bactérias apresentam mecanismos de resistência distintos aos antibióticos e por esse motivo estão divididos em três grupos, designadamente (14): resistência intrínseca, resistência adquirida e resistência adaptativa.

2.3.1. Resistência intrínseca

Os mecanismos aqui inseridos focam-se na diminuição da eficácia de antibióticos específicos adquirida por características estruturais e funcionais inerentes (18).

A *Pseudomonas aeruginosa* (**Figura 2.4**) apresenta altos níveis de resistência intrínseca a muitos dos antibióticos existentes, uma vez que possui permeabilidade restrita ao nível da membrana externa e sistemas que expulsam os antibióticos das células, chamados bombas de

efluxo. Além destes, consta ainda neste grupo a produção de enzimas capazes de inativar os antibióticos, como é o caso das β -lactamases.

A permeabilidade seletiva da membrana externa da *P. aeruginosa*, prende-se sobretudo à elevada presença da proteína OprF (14). OprF é a porina predominante na membrana externa da bactéria e é capaz de adotar duas conformações diferentes, uma aberta e outra fechada, sendo que a formação de canais de porina abertos (ao adotar a conformação aberta) é baixa.

Assim, a presença maioritária de canais de porina fechados, é a principal suspeita da baixa permeabilidade da membrana externa da *P. aeruginosa* aos antibióticos (14).

Por sua vez as bombas de efluxo, tal como foi referido anteriormente, expulsam os antibióticos do interior da célula. Estas bombas dividem-se em cinco grupos, sendo o mais significativo na *P. aeruginosa*, o grupo *Resistance-Nodulation-Cell Division* (RND) (19). Estes sistemas são sobretudo transportadores transmembranares. A bactéria em estudo expressa doze tipos diferentes de bombas de efluxo do grupo RND, sendo que quatro delas têm um papel fundamental na resistência aos antibióticos. Cada uma das diferentes bombas expõe apenas alguns dos antibióticos (14, 19).

A presença de diferentes tipos de bombas de efluxo numa mesma estirpe contribui para o aumento de bactérias multirresistentes.

A produção de enzimas inativadoras de antibióticos podem ter um de dois objetivos: destruição ou modificação destes.

A *P. aeruginosa* possui um gene chamado AmpC, capaz de codificar as enzimas conhecidas como β -lactamases, aptas para destruírem os anéis β -lactâmicos (13, 20).

As β -lactamases podem ser divididas em quatro classes (13), mas neste caso o foco vai para a classe C. A bactéria produz β -lactamases da classe C, as quais podem inibir a atividade das cefalosporinas, um tipo de antibiótico β -lactâmico. Além destas, podem ser encontradas β -lactamases maioritariamente da classe A, com a denominação de β -lactamases de espectro estendido (BLEE), capazes de conferir alta resistência à maioria dos antibióticos β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e o aztreonam.

A resistência aos aminoglicosídeos está ligada à produção de três enzimas modificadoras que permitem a mudança de um grupo fosforilado para a extremidade 3' da canamicina, neomicina ou ampicacina, ou à mudança de um grupo acetilo para uma das extremidades (3' ou 6') da gentamicina, tobramicina, canamicina ou ampicacina. Nestas situações, a *P. aeruginosa* acaba por apresentar resistência aos aminoglicosídeos (14).

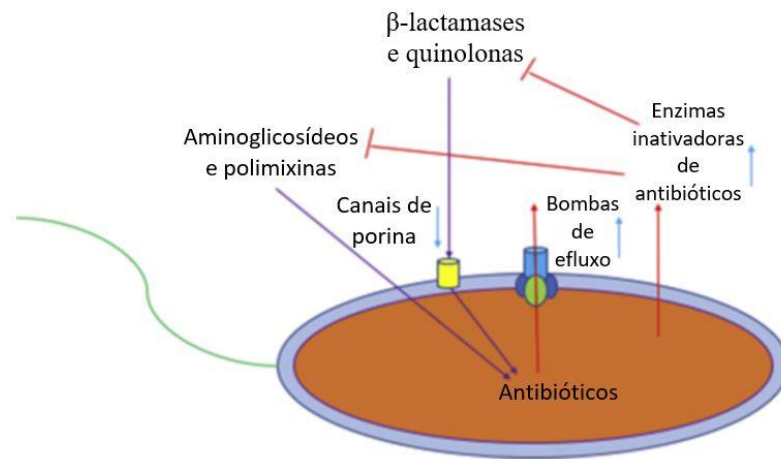


Figura 2.4 - Os diferentes mecanismos de resistência intrínseca aos antibióticos por parte da *Pseudomonas aeruginosa*. Adaptado de (14).

2.3.2. Resistência adquirida

Neste grupo estão as estratégias que permitem à bactéria adquirir resistências, seja pela aquisição de genes de resistência a antibióticos ou mutações.

Estas estratégias quando conjugadas com os mecanismos de resistência intrínseca da *P. aeruginosa*, desencadeiam a formação de várias estirpes multirresistentes aos antibióticos.

As mutações podem levar a diferentes níveis de expressão de proteínas que afetem depois a expressão de sistemas, como as bombas de efluxo e os canais de porina. Um exemplo disso foi observado aquando do estudo da proteína OprD, em 2000, uma vez que é nos *loops* 2 e 3 da proteína que estão situados os pontos de ligação do imipenem, um carbapenemo. Assim, quando existem mutações nestes *loops*, a bactéria aumenta a sua resistência a este fármaco (13, 14, 20).

Outro exemplo deste mecanismo de resistência é a modificação do alvo das fluoroquinolonas através de mutações nas enzimas ácido desoxirribonucleico (ADN) girase e topoisomerase IV, o que permite depois à bactéria ser resistente aos fármacos da família de antibióticos referida (14, 20).

A aquisição de genes de resistência por transferência horizontal de genes possui também um papel preponderante neste grupo de mecanismos (13).

Esta transferência de genes pode ocorrer entre bactérias da mesma espécie e de espécies diferentes. Salienta-se que estes genes podem estar incorporados em bacteriófagos, plasmídeos e outras estruturas.

2.3.3. Resistência adaptativa

A resistência adaptativa promove a sobrevivência da bactéria em caso de alterações ou estímulos ambientais despoletados, não permanentes.

Neste grupo a *P. aeruginosa* apresenta como mecanismos de aumento de resistência a produção de biofilme e o QS (14, 21).

O biofilme promove a resistência aos antibióticos, uma vez que torna as células bacterianas menos sensíveis a estes. Todavia, caso as bactérias percam este “escudo”, a sensibilidade aos antibióticos é reposta (21).

Um exemplo comum de situações destas são as infeções crónicas geradas em doentes com FQ pulmonar, em que o biofilme se forma no tecido epitelial dos pulmões.

Em relação ao QS, tal como foi referido anteriormente, é o modo de comunicação entre células bacterianas. Existem três sistemas principais para esta “linguagem”, em que cada um deles colabora na diferenciação do biofilme (22).

A **Figura 2.5** reflete o mecanismo do biofilme (14). A cor verde representa a penetração lenta dos antibióticos neste agregado. A rosa estão representadas as células que responderam às mudanças no ambiente envolvente, para poderem sobreviver. A amarelo está o ambiente modificado no biofilme, que leva à diminuição da capacidade de atuação dos antibióticos. Assim, formam-se as células bacterianas multirresistentes, definidas pela cor azul.

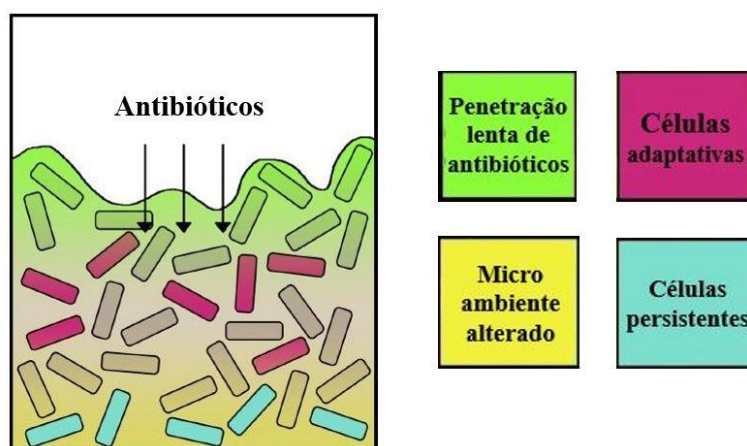


Figura 2.5 - Mecanismos de resistência aos antibióticos por parte do biofilme.
Adaptado de (14).

2.4. Identificação laboratorial

Tal como acontece com outras bactérias, são realizados testes laboratoriais para comprovar a existência da *P. aeruginosa* na amostra recolhida.

Após essa recolha, a amostra pode ser semeada em quatro diferentes meios de cultura, a saber (**Quadro 2.1**): Ágar MacConkey, Ágar Sangue, Ágar Nutriente e Cetrimida Ágar (23). Cada um dos meios referidos apresenta características diferentes, mas todos auxiliam na identificação da bactéria.

A *P. aeruginosa* exhibe parte das suas características, consoante o meio de cultura em que se encontra. Produz até quatro pigmentos difusíveis, isto é, piocianina (verde-azulado), pioverdina (amarelo-esverdeado), piorrubina (vermelho) e piomelanina (castanho) (23, 24). Estas duas últimas colorações aparecem só depois de algumas semanas de incubação nas placas de algumas das estirpes.

Ao observar a amostra semeada nos diversos ágar, é possível retirar algumas conclusões e assim identificar a bactéria presente.

No meio de cultura de Ágar MacConkey, observa-se colónias que efetivamente se desenvolveram, logo a bactéria é Gram-negativa. Além disso, as colónias aparentam ser incolores, o que permite saber que a bactéria não fermenta a lactose.

No meio de cultura de Ágar Sangue, observa-se colónias circulares e lisas com coloração cinzenta e textura metalizada. Esta propriedade está ligada ao facto de as colónias sofrerem hemólise.

Na placa de cultura de Ágar Nutriente, observa-se o crescimento de colónias com uma cor amarelo-esverdeado, característico da *Pseudomonas*, uma vez que esta necessita de nutrientes para se desenvolver e produzir pigmentos no espetro do visível. Esta coloração é de fácil identificação, pois o meio é transparente.

Na placa de cultura de Cetrimida Ágar, observa-se o crescimento de colónias, logo a bactéria presente é a *Pseudomonas aeruginosa*, uma vez que a bactéria é resistente à cetrimida, enquanto as outras espécies de *Pseudomonas* são sensíveis. Adicionalmente, as colónias apresentam cor verde-azulado, característico da piocianina, pigmento apenas produzido pela *P. aeruginosa* (24).

Quadro 2.1- Coloração apresentada pela *P. aeruginosa* nos diferentes meios de cultura (22).

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Ágar MacConkey	Incolor
Ágar Sangue	Cinzento com textura metalizada
Ágar Nutriente	Amarelo-esverdeado
Cetrimida Ágar	Verde-azulado

Apesar de todas estes traços característicos referidos, existem outros capazes de auxiliar na identificação da bactéria, como por exemplo a sua morfologia e o seu odor.

A *P. aeruginosa* é uma bactéria com um cheiro adocicado, muitas vezes associado a um aroma frutado, mais especificamente a uva (25).

Por último, refere-se que podem ser realizados testes bioquímicos que reforçam a identificação da bactéria. O teste de fermentação de açúcares, o teste de oxidase, o teste de citrato de Simmon e o teste de redução de nitratos são apenas alguns dos testes que podem ser feitos para corroborar o reconhecimento prévio da bactéria.

No **Quadro 2.2**, abaixo, é possível ver os resultados dos testes mencionados, aquando da *P. aeruginosa*.

Quadro 2.2 - Testes bioquímicos da *Pseudomonas aeruginosa* (22, 25).

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Fermentação de glucose	+
Fermentação de lactose	-
Teste de oxidase	+
Teste de citrato de Simmon	+
Teste de redução de nitratos	+
(+) Resultado positivo; (-) Resultado negativo	

2.5. Tipologia das infeções

Para além das infeções previamente referidas, a *Pseudomonas aeruginosa* é capaz de originar outras infeções, em diferentes locais, como mencionado na **Figura 2.6** (18).



Figura 2.6 - Principais locais de infeção pela *Pseudomonas aeruginosa*. Adaptado de (18).

Infeções no sistema nervoso central podem assumir a forma de meningites. Ou seja, são infeções das membranas protetoras que envolvem o cérebro e a medula espinal. Apresentam sintomas como febres altas, dores de cabeça, sonolência e apatia (27). Meningites causadas pela *P. aeruginosa* não são muito comuns e quando acontecem, por norma estão ligadas a procedimentos neurocirúrgicos precedentes, como a utilização de um *shunt* ventriculoperitoneal (28).

O trato respiratório pode ser severamente afetado com pneumonias adquiridas em hospital (PAH), como pneumonias associadas a ventilador (PAV) (29). Por sua vez, as pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) são raramente causadas pela *P. aeruginosa*.

São mais suscetíveis a pneumonias os utentes que possuam FQ, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou asma. Os sintomas mais relatados são tosse, febre, diminuição da capacidade de respiração, dor no peito e cansaço (30).

Quando se indica pele e tecidos moles como locais de infeção, aglomera-se feridas, queimaduras e outras infeções da pele menos comuns como foliculites e dermatites (31).

Infeções no sangue podem ser classificadas como bacteriemias e septicemias, sendo estas frequentes quando o organismo causador é a *P. aeruginosa*. Muitas das vezes a bacteriemia não é detetada por não evidenciar sintomas e por vezes evolui para septicemia, ou seja, observa-se um aumento da concentração de bactérias na corrente sanguínea com impacto tóxico no infetado (32, 33).

No que diz respeito à septicemia, esta é normalmente detetada exibindo sintomas como taquicardia, respiração acelerada, diminuição de urina, baixa pressão arterial e episódios de confusão mental e desorientação (32).

As ITU são classificadas como inferior (cistite e uretrite) ou superior (pielonefrite) e podem ser agudas ou crónicas, resultantes muitas das vezes de procedimentos como cirurgias, cateterizações e algalias (34). Por norma, infeções deste tipo adquiridas na comunidade são raras. Ao nível do tratamento estão divididas entre ITU complicadas e ITU não complicadas (20, 35).

Apresentam como sintomas comuns o aumento de micção, ardor ao urinar, dor nos rins e urina com coloração escura e cheiro desagradável (34).

Quando se fala em infeções no ouvido, por *P. aeruginosa*, falamos da otite externa (36), geralmente conhecida por “Otite do Nadador” e da otite externa maligna, podendo esta ter um desfecho fatal. Os principais sintomas são dor, comichão, sensação de ouvido entupido e produção de líquido no ouvido (37).

A otite externa maligna é uma patologia grave que afeta não só o canal auditivo, mas também o osso temporal. Começa como uma otite externa e depois provoca uma osteomielite (38-40).

As infeções intra-abdominais (IIA) incluem várias infeções, como diverticulite, peritonite, pancreatite e outras que se localizam na região intra-abdominal. Por norma, as peritonites são complicadas de tratar e comuns, quando se fala da *P. aeruginosa* como agente causal. Denominam-se de infeções intra-abdominais complicadas (IIAc) (41).

Apresentam sintomas como febre, dores na barriga, dores no peito, náuseas, vômitos e falta de apetite. O tratamento antibiótico é muito importante, uma vez que a infeção pode progredir e levar à morte (42).

Como menos comuns, salientam-se as infeções no coração, mais propriamente no endocárdio, as endocardites. Estas infeções derivam por norma de um bactéria que viajou pela corrente sanguínea e que se alojou no endocárdio. Os sintomas desencadeiam-se rapidamente e são eles febre, fadiga, aumento da frequência cardíaca, sudorese, entre outros (43, 44).

Por fim, mencionam-se as infeções oculares que são também uma realidade no espetro da bactéria *P. aeruginosa* (18).

O tipo de infeções mais comuns são as queratites bacterianas (36) e os sintomas apresentados são vermelhidão na pele em torno do olho, inflamação da córnea, olho vermelho e produção de remelas (45).

2.6. Antibioterapia

Os antibióticos desempenham um papel muito importante na erradicação das infeções graças à sua ação bactericida ou bacteriostática. Cada antibacteriano exerce ação num determinado alvo e por isso é necessário adequar o fármaco ao alvo pretendido (46).

Para uma escolha mais eficaz, é necessário conhecer alguns aspetos como a espécie de bactéria, a sua suscetibilidade a cada antibiótico, o local de infeção, a segurança do fármaco e o custo compreendido para o tratamento. Além destes, são necessários alguns dados sobre o utente (15).

Os dados do doente mais importantes são a idade, o peso corporal, as funções renal e hepática, o sistema imunitário e a possível existência de condições especiais, tais como gravidez, aleitamento e obesidade (46).

No **Quadro 2.3**, está indicada a antibioterapia das infeções por *Pseudomonas aeruginosa*, mencionado os tipos de infeção, as primeiras linhas terapêuticas, as alternativas mais eficazes e viáveis e algumas observações onde são referidos diversos detalhes como, por exemplo, a duração habitual do tratamento. Sublinha-se que todos os esquemas posológicos são padronizados para um indivíduo com peso médio e com funções renal e hepática normais.

Quadro 2.3 - Antibioterapia das infecções por *Pseudomonas aeruginosa* (20, 28, 30-32, 36, 40, 47-73).

^a Pode ser substituída por Gentamicina – 6mg/kg a cada 24 horas (IV); ^b Porção equivalente a 1,5 cm de comprimento. IV – via intravenosa; PO – via oral.

Tipo de infecção	1.^a linha	Alternativas	Observações
Meningite	Ceftazidima – 2g iniciais seguido de perfusão contínua de 4/6g (IV)	Meropenem – 2g a cada 8 horas (IV) ou Amicacina – 5 mg/kg a cada 8 horas (IV)	Duração: Ceftazidima – 10 a 14 dias Meropenem – 10 a 14 dias Amicacina – 7 a 10 dias
Pneumonia adquirida no hospital (inclui PAV)	Meropenem – 500mg/1000mg a cada 8 horas (IV)	Ceftalozano/Tazobactam – 3g a cada 8 horas (IV) ou Ceftazidima/Avibactam – 2,5g a cada 8 horas (IV)	Duração: Meropenem – 7 a 14 dias Ceftalozano/Tazobactam – 8 a 14 dias Ceftazidima/Avibactam – 7 a 14 dias
Infeção na pele e tecidos moles	Piperacilina/Tazobactam – 4,5g a cada 8 horas (IV) ou Meropenem – 500mg/1000mg a cada 8 horas (IV)	Levofloxacina – 500mg a cada 12/24 horas (IV ou PO)	Duração: Todos os esquemas têm duração de 7 a 14 dias Importante realizar desbridamento de queimaduras e feridas
Bacteriemia	Piperacilina/Tazobactam – 4,5g a cada 6 horas (IV)	Cefepima – 2g a cada 8/12 horas (IV) ou Ceftazidima – 2g iniciais seguido de perfusão contínua de 4/6g (IV) ou Ceftazidima/Avibactam – 2,5g a cada 8 horas (IV)	Duração: Piperacilina/Tazobactam – 7 a 14 dias Cefepima – 7 a 10 dias Ceftazidima – 7 a 10 dias Ceftazidima/Avibactam – 5 a 14 dias
Septicemia	Piperacilina/Tazobactam – 4,5g a cada 6 horas (IV) + Amicacina ^a – 7,5 mg a cada 12 horas (IV)	Cefepima – 2g a cada 8 horas (IV) ou Ceftazidima – 2g a cada 8 horas (IV) + Amicacina ^a – 7,5 mg a cada 12 horas (IV)	Duração: Todos os esquemas têm duração de 7 dias
ITU não complicada	Ciprofloxacina – 250/500mg a cada 12h (PO) ou Aztreonam – 0,5g/1g a cada 8/12h (IV)	Amicacina – 250mg a cada 12 horas (IV)	Duração: Ciprofloxacina – 3 dias Aztreonam – 3 a 5 dias Amicacina – 7 dias

Quadro 2.3 - Antibioterapia das infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. (cont.)

Tipo de infecção	1.ª linha	Alternativas	Observações
ITU complicada	Piperacilina/Tazobactam – 4,5g a cada 8 horas (IV) ou Ceftazidima/Avibactam – 2,5g a cada 8 horas (IV)	Imipenem/Cilastatina – 2g a cada 6 horas (IV)	Duração: Piperacilina/Tazobactam – 7 dias Ceftazidima/Avibactam – 5 a 10 dias Imipenem/Cilastatina – 7 dias
Otite externa	Ofloxacina (gotas auriculares) – 10 gotas a cada 24 horas	Ofloxacina/Dexametasona (gotas auriculares) – 4 gotas a cada 8 horas ou Polimixina B/Neomicina (gotas auriculares) – 3 gotas a cada 8 horas	Duração: Ofloxacina – 7 a 10 dias Ofloxacina/Dexametasona – 7 a 10 dias Polimixina B/Neomicina – 10 dias
Otite externa maligna	Ciprofloxacina – 750 mg a cada 12 horas (IV) ou 400 mg a cada 8 horas (PO)	Ceftazidima – 2g a cada 8 horas (IV) ou Ceftazidima – 2g a cada 8 horas (IV) + Gentamicina – 6mg/kg a cada 24h (IV)	Duração: Ciprofloxacina – 4 a 12 semanas Ceftazidima – 7 a 10 dias Ceftazidima + Gentamicina – 7 a 10 dias Cirurgia só em último caso.
IIAc	Piperacilina/Tazobactam – 4,5g a cada 6 horas (IV) + Amicacina ^a – 7,5 mg a cada 12 horas (IV) ou Meropenem – 1g a cada 8 horas (IV) + Amicacina ^a – 7,5 mg a cada 12 horas (IV)	Ceftalozano/Tazobactam – 1,5g a cada 8 horas (IV) ou Ceftazidima/Avibactam – 2,5g a cada 8 horas (IV)	Duração: Piperacilina/Tazobactam + Amicacina – 7 a 14 dias Meropenem + Amicacina – 7 a 14 dias Ceftalozano/Tazobactam – 4 a 14 dias Ceftazidima/Avibactam – 5 a 14 dias

Quadro 2.3 - Antibioterapia das infeções por *Pseudomonas aeruginosa*. (cont.)

Tipo de infeção	1.ª linha	Alternativas	Observações
Endocardite	Piperacilina/Tazobactam – 4,5g a cada 6 horas (IV) + Gentamicina – 6mg/kg a cada 12 horas (IV) ou Ceftazidima – 2g iniciais seguido de perfusão contínua de 4/6g (IV) + Gentamicina – 6mg/kg a cada 12 horas (IV)	Cefepima – 2g a cada 8/12 horas (IV) + Gentamicina – 6mg/kg a cada 24 horas (IV) + Ciprofloxacina – 400mg a cada 8 horas (IV)	Duração: Todos os esquemas no mínimo 6 semanas. Cirurgia é altamente recomendada.
Queratite	Gentamicina (colírio) – 2 gotas a cada 6/8 horas + Gentamicina (pomada oftálmica) – 1 porção à noite ^b	Tobramicina (colírio) – 2 gotas a cada 4 horas + Tobramicina (pomada oftálmica) – 1 porção à noite ^b ou Ofloxacina/Dexametasona (colírio) – 2 gotas a cada 4/6 horas	Duração: Gentamicina – 7 dias Tobramicina – 7 a 10 dias Ofloxacina/Dexametasona – 7 a 10 dias

O quadro mencionado aborda apenas as infeções mais comuns. Assim, é importante também mencionar a existência dos seguintes casos particulares (74, 75):

- Infeções pulmonares crónicas (causadas por *P. aeruginosa*) em doentes com FQ: aztreonam inalado (nebulização) é o mais indicado. Apresenta um esquema terapêutico de 75 mg a cada 8 horas durante 28 dias consecutivos, seguido por 28 dias sem terapêutica. Pode ser tomado em ciclos repetidos. Caso se confirme infeção, a ciprofloxacina é uma opção válida para o tratamento. Apresenta um esquema terapêutico de 500/750 mg a cada 12 horas durante 7 a 14 dias (via intravenosa (IV) ou via oral (PO)). Como alternativa terapêutica ainda existe a ceftazidima com um esquema terapêutico de 3 g a cada 8 horas durante 7 a 14 dias;
- Endocardites em doentes renais, a fazer hemodiálise: ciprofloxacina 500 mg a cada 12 horas (PO) + Ceftazidima 2 g a cada 24 horas (IV) durante 10 a 14 dias.

Além de todos os antibióticos mencionados, existem outros que também são ativos contra a *P. aeruginosa*, sobretudo as estirpes mais resistentes a antibióticos. Ao longo do quadro estão presentes antibióticos de “última linha”, mas só nas alternativas, uma vez que a gravidade daquele determinado tipo de infecção assim o pode justificar.

O colistimetato de sódio (uma polimixina) ficou fora do quadro por estar reservado para casos de infecções complicadas por bactérias Gram-negativas (como é o caso da *P. aeruginosa*) em doentes com opções terapêuticas muito limitadas e por apresentar muitos efeitos indesejáveis (53, 76, 77).

2.6.1. Piperacilina/Tazobactam

A piperacilina/tazobactam é uma associação entre uma penicilina e um inibidor das β -lactamases (**Figura 2.7**). A piperacilina tem atividade bactericida por inibição da síntese da parede celular, enquanto o tazobactam inibe as β -lactamases, uma vez que estas tentam degradar o anel β -lactâmico da penicilina em questão. Esta associação aumenta o espectro de atividade da piperacilina, incluindo bactérias produtoras de β -lactamases (60).

A piperacilina/tazobactam está indicada em infecções complicadas das vias urinárias, infecções complicadas da pele e tecidos moles, infecções intra-abdominais complicadas e bacteriemias associadas a uma das infecções supracitadas.

A posologia é adaptada consoante a gravidade, a localização da infecção e a bactéria causadora. Na maioria dos casos são administrados 4g + 0,5g a cada 8 horas, no entanto, pode haver ajustes e ser necessário administrações a cada 6 horas, sendo que a dosagem se mantém 4g + 0,5g.

O efeito indesejável mais comum é diarreia e os mais graves são a colite pseudomembranosa e a necrólise epidérmica tóxica.

A piperacilina/tazobactam é contraindicada em pessoas com hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer outro antibiótico da mesma classe (penicilinas), a qualquer um dos excipientes presentes na formulação ou a quem reporte reação alérgica grave anteriormente a qualquer um dos antibióticos β -lactâmicos (60).

Este medicamento está disponível para administração por IV. Estão documentadas possíveis interações farmacológicas com relaxantes musculares não despolarizantes, anticoagulantes, metotrexato e probenecida.

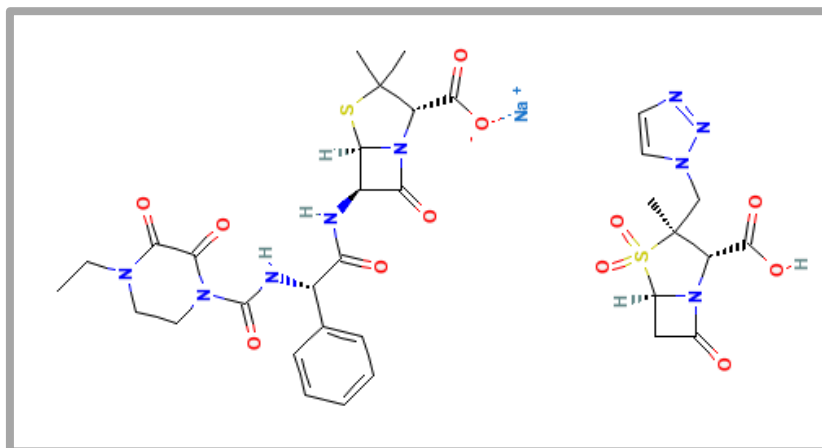


Figura 2.7 - Estrutura química da piperacilina/tazobactam. Adaptado de (78).

2.6.2. Ceftazidima

A ceftazidima (**Figura 2.8**) é uma cefalosporina de terceira geração, que provoca inibição da síntese da parede celular bacteriana, resultando na lise celular e morte bacteriana.

Esta cefalosporina está indicada no tratamento de diversas infecções, entre elas a pneumonia nosocomial (PAH), meningite bacteriana, otite externa maligna, ITU complicada, infecção da pele e tecidos moles, IIAC e bacteriemia associada a qualquer umas das infecções mencionadas (55).

A posologia mais habitual para tratamentos com ceftazidima é 1g a 2g a cada 8 horas, mas pode ser ajustada para intervalos de 12 horas ou para 24 horas de perfusão contínua de 4g a 6g acompanhada de uma dose de carga inicial de 2g para infecções mais complicadas. Em doentes com compromisso renal é importante fazer um ajuste de doses, segundo o resumo das características do medicamento (RCM).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são trombocitose, tromboflebite, diarreia, erupção cutânea urticante e dor acompanhada de inflamação no local da injeção.

A ceftazidima é contraindicada em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer outro antibiótico da mesma classe (cefalosporinas), a qualquer um dos excipientes presentes na formulação ou a quem reporte reação alérgica grave anteriormente a qualquer um dos antibióticos β -lactâmicos.

Este fármaco está disponível para administração por IV ou via intramuscular (IM), não sendo esta recomendada para doses superiores a 1g. No que diz respeito a interações farmacológicas foram feitos poucos estudos, revelando apenas que o uso concomitante de ceftazidima e outros fármacos nefrotóxicos pode afetar negativamente a função renal do doente (55).

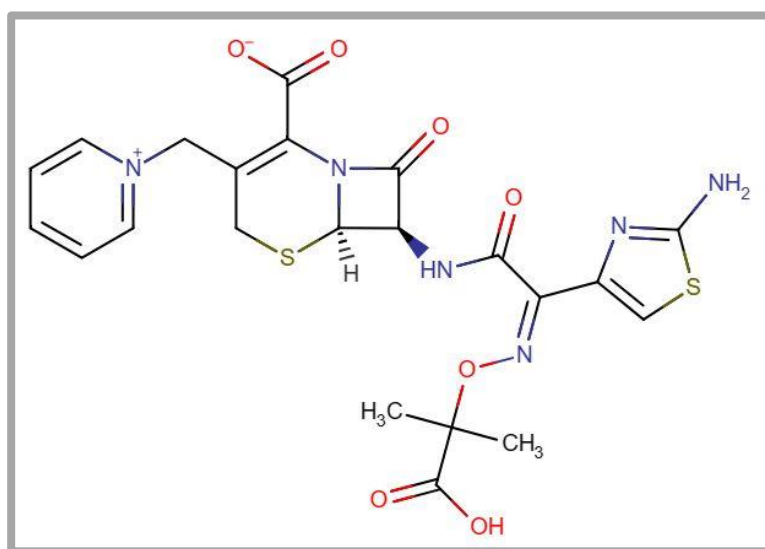


Figura 2.8 - Estrutura química da ceftazidima. Adaptado de (78).

2.6.3. Meropenem

O meropenem (**Figura 2.9**) é um antibiótico da classe dos carbapenemos. Como β -lactâmico que é, o fármaco demonstra a sua atividade bactericida ao inibir a síntese da parede celular bacteriana, através de ligações a proteínas de ligação às penicilinas. Pode atuar em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas em casos de infecção broncopulmonar na FQ, ITU complicada, IIAc, infecção da pele e dos tecidos moles, PAH, PAV e bacteriemias associadas a qualquer umas das infeções supracitadas (56).

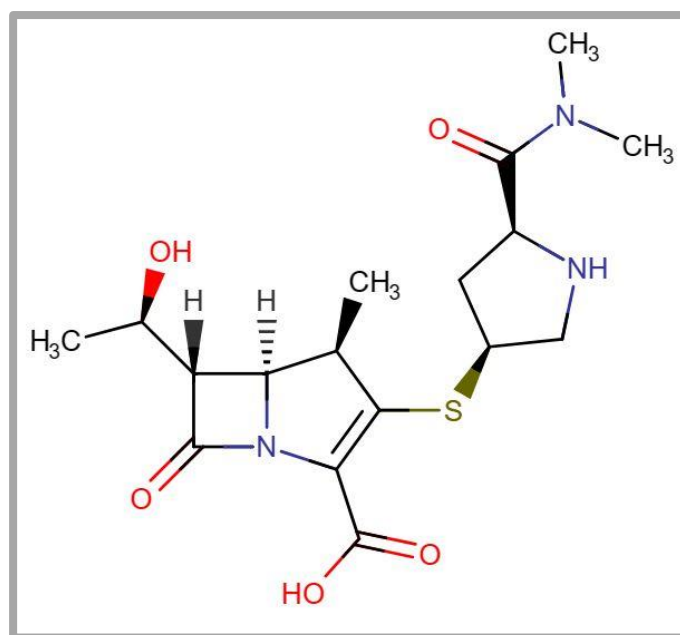


Figura 2.9 - Estrutura química do meropenem. Adaptado de (78).

A posologia deve ser ajustada consoante o local, a gravidade e a bactéria causadora da infeção. A dose habitual é de 1g a cada 8 horas, no entanto, pode ser administrado até 2g a cada 8 horas, caso seja uma infeção complicada da pele e dos tecidos moles ou infeção broncopulmonar em doentes com FQ.

Em casos de compromisso renal pode ser necessário um ajuste no intervalo entre administrações. Os efeitos indesejáveis mais comuns são diarreia, eritema, náuseas e vômitos. Pode também haver inflamação no local da injeção.

O meropenem é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer outro antibiótico da mesma classe (carbapenemos), a qualquer um dos excipientes presentes na formulação ou a quem reporte reação alérgica grave anteriormente a qualquer um dos antibióticos β -lactâmicos.

Este fármaco está disponível para administração por IV (56). No que diz respeito a interações medicamentosas, existem casos reportados de interação com o ácido valpróico, por diminuição das concentrações do ácido valpróico, como tal deve ser evitada a administração concomitante destes dois fármacos.

A administração concomitante de varfarina ou outros anticoagulantes orais e o meropenem pode levar a um aumento do poder anticoagulante, ou seja, existe maior risco de hemorragia e como tal deve haver um maior controlo da razão normalizada internacional (INR; *international normalised ratio*).

2.6.4. Aztreonam

O aztreonam (**Figura 2.10**) é o único fármaco da classe dos monobactamos. Ou seja, é um antibiótico β -lactâmico, sintético e possui atividade bactericida de largo espectro contra bactérias Gram-negativas. Diferencia-se dos outros antibióticos β -lactâmicos por ter apenas um anel simples com um radical sulfónico.

Contrariamente à maioria dos antibióticos β -lactâmicos, o aztreonam não induz a atividade das β -lactamases e é resistente à hidrólise das β -lactamases produzidas pela maioria das bactérias (64).

O seu mecanismo de ação passa pela inibição da síntese da parede celular da bactéria, o que leva à lise celular e posterior morte da bactéria.

O monobactamo pode ser utilizado no tratamento de ITU complicadas e não complicadas, pneumonias, IIAc, infeções osteoarticulares e bacteriemias, septicemias e meningites. Pode também ser utilizado em mais alguns casos específicos como terapêutica adjuvante (64).

Refere-se que o aztreonam é utilizado para supressão de infeções pulmonares crónicas causadas por *P. aeruginosa* em doentes com FQ (79). A posologia associada é de 75mg a cada 8 horas, tal como foi indicado anteriormente (74).

A posologia deve ser ajustada consoante o local, a gravidade, a bactéria causadora da infeção e o estado geral do doente, sendo que esta varia entre 500mg e 2g em intervalos de 6 horas até 12 horas. No entanto, o intervalo de tempo mais utilizado entre doses é de 8 horas.

É recomendado um ajuste de dose para doentes com insuficiência renal, segundo a depuração de creatinina. Recomenda-se também ajuste na dose em doentes com compromisso hepático que estejam sujeitos a tratamentos de longo prazo e tenham tido cirrose alcoólica no passado (64).

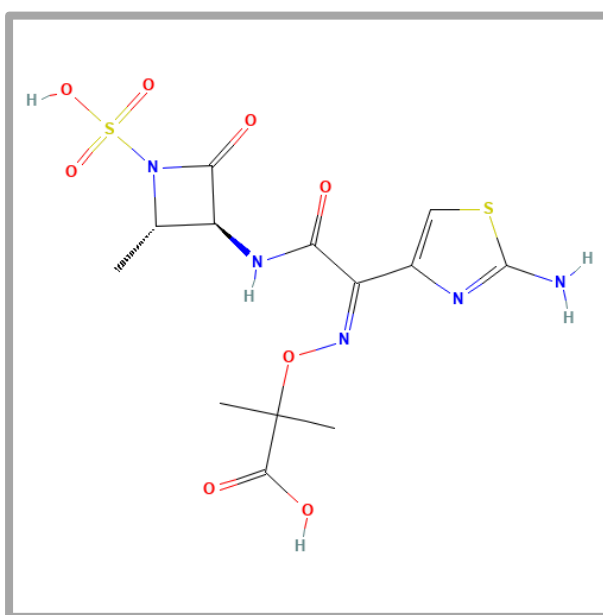


Figura 2.10 - Estrutura química do aztreonam. Adaptado de (78).

O aztreonam por norma é bem tolerado pelos utentes, não estando, em geral, nenhum efeito indesejável frequente ou muito frequente associado.

O fármaco é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação.

O aztreonam está disponível para administração por IV, IM e inalação. Em relação às interações medicamentosas, o fármaco apresenta possível interação com anticoagulantes orais, logo, é importante que haja uma monitorização regular da INR (64).

2.6.5. Ciprofloxacina

A ciprofloxacina (**Figura 2.11**) é um antibiótico da classe das quinolonas que pertence à segunda geração. O seu mecanismo de ação é do tipo bactericida e resulta da inibição das topoisomerases tipo II (ADN-Girase) e tipo IV (20, 69, 70).

Este fármaco pode ser utilizado no tratamento de diferentes tipos de infecção causadas por bactérias Gram-negativas, sendo estas infecções do trato respiratório, ITU complicadas, IIAc, infecções da pele e dos tecidos moles, otite externa maligna, entre outras.

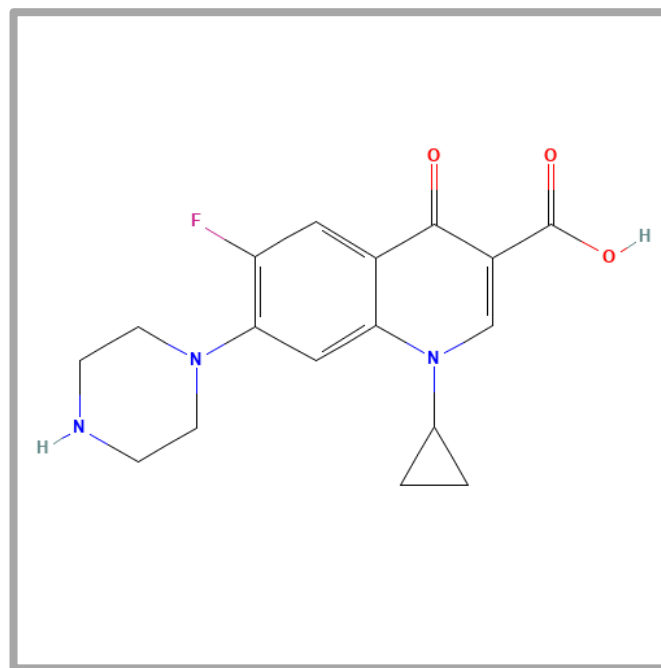


Figura 2.11 - Estrutura química da ciprofloxacina. Adaptado de (78).

A ciprofloxacina está disponível para administração por IV e por PO.

A posologia deve ser ajustada consoante o local, a gravidade e a bactéria causadora da infecção. Além disso, a dose e a frequência podem variar consoante seja um esquema por IV ou PO. A administração IV deve ser breve, havendo uma passagem para PO assim que possível.

Por IV, normalmente o intervalo entre administrações é de 8 horas, no entanto, pode ser estendido a 12 horas, sendo este o mais comum nas administrações por PO.

Por IV, a dose costuma ser de 400mg, enquanto por PO a dose é 500mg ou 750mg (69, 70).

Em doentes com compromisso renal são necessários ajustes de dose, segundo as taxas de depuração de creatinina apresentadas pelos doentes. Já em doentes com compromisso hepático, não é necessário qualquer tipo de ajustes de dose.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes com a utilização deste antibiótico são náuseas e diarreia, no entanto existem outros pouco frequentes, raros e até muito raros.

A ciprofloxacina é contraindicada em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer outro antibiótico da mesma classe (quinolonas) e a qualquer um dos excipientes presentes na formulação. Também é contraindicada a administração concomitante de ciprofloxacina e tizanidina.

Ao nível das interações farmacológicas, salienta-se que a ciprofloxacina pode interagir com (70): i) antiarrítmicos das classes I e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos e antipsicóticos, uma vez que podem levar ao prolongamento do intervalo QT; ii) teofilina, outros derivados das xantinas, a fenitoína, a ciclosporina, os antagonistas da vitamina K, a duloxetina, o ropirinol, a lidocaína, a clozapina e o sildenafil; iii) suplementos minerais, sucralfato e antácidos capazes de levar a uma diminuição da absorção do antibiótico; e iv) omeprazol, causando uma diminuição da concentração máxima da quinolona.

Adicionalmente, refere-se que a ciprofloxacina pode interagir com o metotrexato, sendo o uso concomitante contraindicado (70).

2.6.6. Amicacina

A amicacina (**Figura 2.12**) é um antibiótico pertencente à classe dos aminoglicosídeos. É de origem semissintética e é um derivado da canamicina (57).

O mecanismo de ação deste antibiótico é do tipo bactericida e passa pela inibição da síntese proteica nos ribossomas da bactéria, por interação com o ARN, impedindo assim o início da tradução.

Está indicada no tratamento de infeções causadas por bactérias Gram-negativas de diferentes tipos, nomeadamente: infeções osteoarticulares, do sistema nervoso central, ITU complicadas e não complicadas, IIAc, infeções da pele e dos tecidos moles, bacteriemias, septicemias e infeções graves respiratórias.

A amicacina encontra-se disponível para administração por IV e IM. Em relação à posologia, esta deve ser ajustada segundo o peso do doente, respeitando sempre uma dose máxima por dia. A dose máxima corresponde a 15 mg/kg/dia, ou seja, mesmo que seja administrações com intervalos de 8 ou 12 horas, a cada 24 horas não pode ser excedido o valor máximo. Caso seja uma ITU não complicada, a dose é 500mg a cada 24 horas ou 250mg a cada 12 horas.

A posologia deve ser ajustada em casos de doentes com insuficiência renal, seja através de ajuste de dose ou ajuste de intervalos.

Por norma, os aminoglicosídeos são adjuvantes na terapêutica das infeções, excetuando o caso da ITU em que podem ser administrados em monoterapia.

Habitualmente não aparecem efeitos indesejáveis aquando de uma terapêutica não prolongada com amicacina, dose diária não excedida, e em doentes sem insuficiência renal. Já em doentes tratados com doses superiores às recomendadas ou por períodos longos, pode haver risco de nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade.

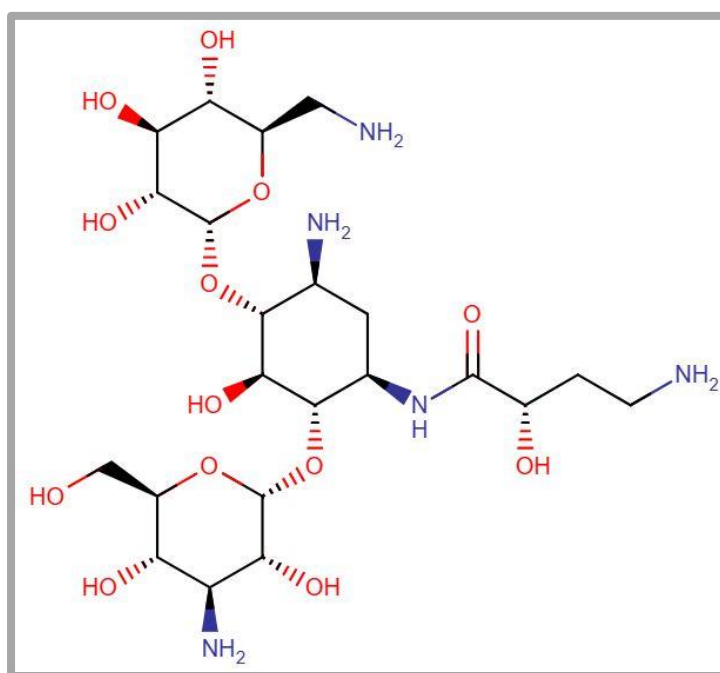


Figura 2.12 - Estrutura química da amicacina. Adaptado de (78).

Este antibiótico está contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer outro aminoglicosídeo e a qualquer um dos excipientes presentes na formulação.

Em relação às interações farmacológicas, a amicacina não deve ser administrada concomitantemente com diuréticos e bloqueadores neuromusculares e anestésicos.

2.6.7. Ceftalozano/Tazobactam

O ceftalozano/tazobactam (**Figura 2.13**) é uma associação entre uma cefalosporina de quinta geração e um inibidor das β -lactamases. O ceftalozano possui atividade bactericida por inibição da síntese da parede celular. Por sua vez, o tazobactam, como a classe indica, inibe as β -lactamases de degradar o anel do ceftalozano (58).

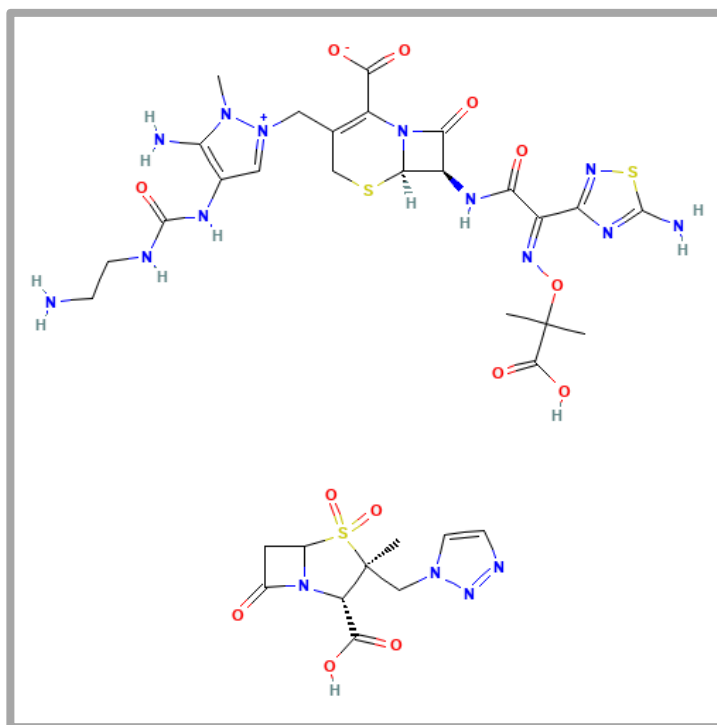


Figura 2.13 - Estrutura química do ceftalozano/tazobactam. Adaptado de (78).

Este antibiótico está indicado no tratamento de IIAC, ITU complicadas e PAH incluindo PAV. Esta associação deve ser utilizada no caso de a bactéria causadora ser resistente aos antibióticos usados como primeira linha no tratamento de cada uma das infecções (80, 81).

A posologia varia consoante o tipo de infeção contraída pelo doente. Em geral, a dose é de 1g + 0,5g de ceftolozano/tazobactam, contudo, pode ser o dobro em caso de PAH. A frequência de administração por IV é a cada 8 horas.

O regime posológico deve sofrer alterações caso o doente apresente compromisso renal moderado ou grave. As alterações são apenas efetuadas ao nível da dose e não do intervalo entre administrações.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são náuseas, cefaleias, obstipação e diarreia, podendo ocorrer outras pouco frequentes tais como anemia e urticária.

Esta associação está contraindicada em pessoas com hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer outro antibiótico da mesma classe (cefalosporinas), a qualquer um dos excipientes presentes na formulação ou a quem reporte reação alérgica grave anteriormente a qualquer um dos antibióticos β -lactâmicos (58).

No que diz respeito a interações farmacológicas, os estudos *in vitro* e *in vivo* não demonstram quaisquer interações significantes.

2.6.8. Outros fármacos

A ceftazidima/avibactam (**Figura 2.14**) é uma associação entre cefalosporinas, de terceira geração neste caso, com um inibidor das β -lactamases não β -lactâmico, que está disponível para administração IV.

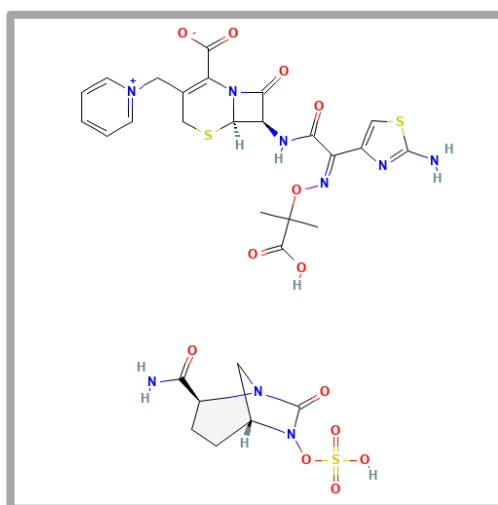


Figura 2.14 - Estrutura química da ceftazidima/avibactam. Adaptado de (78).

O seu mecanismo de ação passa pela inibição da síntese do peptidoglicano da parede celular da bactéria, o que causa lise celular e posteriormente morte desta (59).

Esta associação está indicada no tratamento de IIAc, ITU complicadas, PAH incluindo PAV, bacteriemias associadas a qualquer uma das infecções referidas, e ainda de infecções causadas por bactérias Gram-negativas em doentes com opções de tratamento limitadas. Ou seja, este antibiótico pode ser categorizado com um dos antibióticos de “última linha” (59).

Este medicamento está contraindicado em pessoas com hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer outro antibiótico da mesma classe (cefalosporinas), a qualquer um dos excipientes presentes na formulação ou a quem reporte reação alérgica grave anteriormente a qualquer um dos antibióticos β -lactâmicos.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são náuseas e diarreia podendo ocorrer outras pouco frequentes ou raras. No que diz respeito a interações farmacológicas, os estudos *in vitro* e *in vivo* não demonstram quaisquer interações significantes.

O imipenem/cilastatina (**Figura 2.15**) é uma outra associação de fármacos, isto é, o imipenem é um antibiótico β -lactâmico, da classe dos carbapenemos, que tem ação bactericida ao inibir a síntese da parede celular; e a cilastatina é um inibidor da dehidropeptidase-I, enzima que provoca a metabolização e inativação do imipenem (65).

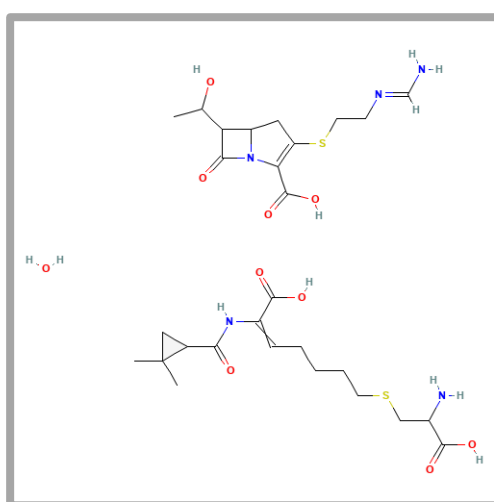


Figura 2.15 - Estrutura química do imipenem/cilastatina. Adaptado de (78).

Este antibiótico está indicado para o tratamento de infecções complicadas da pele e dos tecidos moles, ITU complicadas, IIAC, PAH incluindo PAV e bacteriemias associadas a uma das infecções mencionadas.

Imipenem/cilastatina está disponível apenas para administração IV e é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer outro antibiótico da mesma classe (carbapenemos), a qualquer um dos excipientes presentes na formulação ou a quem reporte reação alérgica grave anteriormente a qualquer um dos antibióticos β -lactâmicos.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são náuseas, diarreia, vômitos e erupções cutâneas. No que diz respeito às interações farmacológicas, foram reportados casos de interação com o ácido valpróico, a varfarina e outros anticoagulantes orais, tal como aconteceu com o meropenem (65).

O colistimetato sódico (**Figura 2.16**) é um antibiótico pertencente ao grupo das polimixinas e o seu mecanismo de ação passa por danificar irreversivelmente a membrana celular, resultando na morte da bactéria Gram-negativa (77).

As polimixinas estão indicadas no tratamento de infecções pulmonares crônicas devidas a *Pseudomonas aeruginosa* e infecções graves em doentes com opções terapêuticas muito limitadas (76).

O fármaco está disponível para administração por diferentes vias, designadamente IV, intraventricular, intratecal e via inalatória. É contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa (o colistimetato) e à polimixina B.

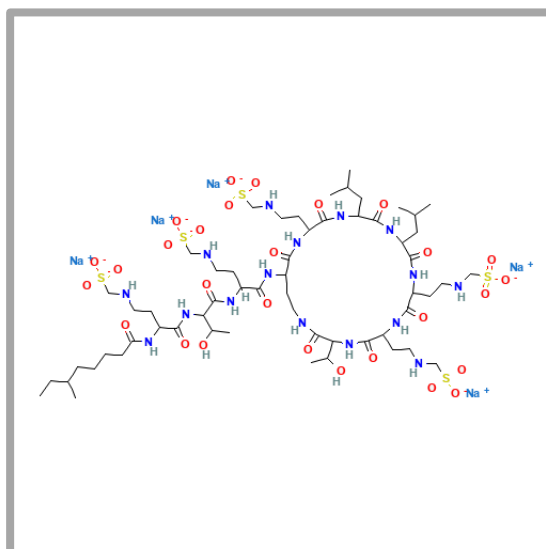


Figura 2.16 - Estrutura química do colistimetato sódico. Adaptado de (78).

No que diz respeito a interações farmacológicas, é importante ter precauções ao administrar de forma concomitante o colistimetato e relaxantes musculares não despolarizantes ou macrólidos.

Consoante a via de administração, assim poderão ser os efeitos indesejáveis. Ou seja, quando se administra por via intratecal, via intraventricular e IV, as reações adversas mais graves são nefrotoxicidade e neurotoxicidade. Caso o doente tenha FQ e a administração seja feita por via inalatória, o efeito indesejável mais grave é a broncoconstrição (77).

2.7. Novos fármacos

Com o crescente aumento das resistências aos antibióticos, a descoberta e desenvolvimento de novos antibacterianos e vacinas profiláticas assumem um papel imprescindível (82).

Ao longo desta década e da anterior, têm surgido alguns novos antibióticos e outros ainda se encontram em ensaios clínicos para tratar infeções por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (83).

São sobretudo para bactérias multirresistentes, pertencentes a um grupo denominado pela sigla “ESKAPE”, que corresponde à inicial de cada bactéria presente, isto é: *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus spp.* (84, 85).

Todavia, apenas serão referidos alguns antibióticos com atividade contra a *Pseudomonas aeruginosa*. Primeiramente, aborda-se os novos antibióticos aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), mas ainda não comercializados em Portugal: imipenem/cilastatina/relebactam (Recarbrio[®]) (86), meropenem/vaborbactam (Vaborem[®]) (87), cefiderocol (Fetroja[®]) (88) e delafloxacina (Quofenix[®]) (89, 90).

O imipenem/cilastatina/relebactam e o meropenem/vaborbactam são novas associações entre um carbapenemo e um inibidor das β -lactamases com intuito de alargar o espectro de atividade do carbapenemo e combater as infeções causadas por bactérias multirresistentes, como é o caso de algumas estirpes da *P. aeruginosa*.

O imipenem/cilastatina/relebactam está indicado no tratamento de PAH, incluindo PAV (86), bacteriemias associadas a PAH e infeções em doentes com opções terapêuticas limitadas (91).

O meropenem/vaborbactam não tem eficácia estabelecida para ITU complicadas provocadas pela *P. aeruginosa* (86). No entanto, os estudos *in vitro* apontam para que o fármaco tenha atividade contra esta bactéria, desde que não haja mecanismos de resistência ativos.

O cefiderocol é uma nova cefalosporina (53). É o primeiro do tipo sideróforo (92), ou seja, além de atravessar a membrana externa por difusão passiva, é o primeiro capaz de se ligar ao ferro livre extracelular e atravessar por transporte ativo a membrana externa da bactéria. Em seguida, liga-se às proteínas de ligação das penicilinas (PBP), inibindo assim a síntese da parede celular da bactéria (**Figura 2.17**), tal como todos os outros antibióticos β -lactâmicos fazem. Este processo leva a uma lise celular e conseqüente morte bacteriana (88, 92).

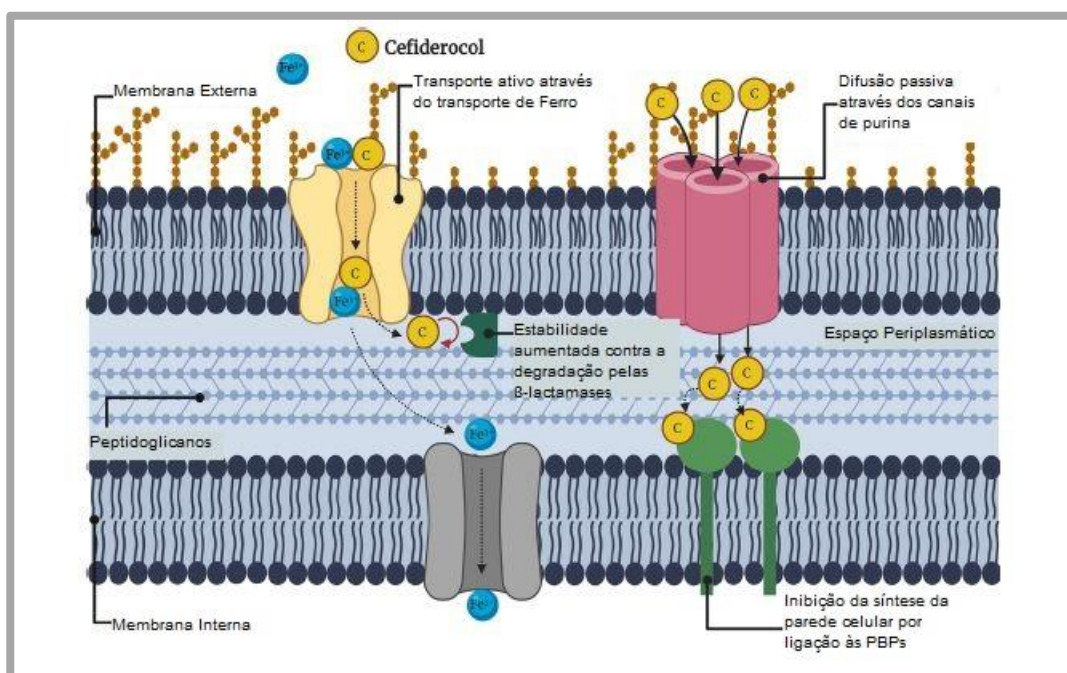


Figura 2.17 - Mecanismo de ação do cefiderocol. Adaptado de (92).

O último desta lista de antibióticos recentes é a delafloxacina, que é uma quinolona de quarta geração. Deste modo, inibe as topoisomerasas II e IV, que são duas enzimas vitais para que a bactéria consiga fazer o processo de replicação, transcrição e reparação e recombinação do ADN (93). Este fármaco está indicado no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles, causadas por certas bactérias Gram-positivas e certas bactérias Gram-negativas (90).

Refere-se, ainda, que há antibióticos em ensaios clínicos e que não estão de momento aprovados pela EMA, como o aztreonam/avibactam, o murepavadin e outros que vão surgindo.

O aztreonam/avibactam é uma nova associação entre o único monobactamo disponível (aztreonam) e um inibidor das β -lactamases (avibactam). Esta associação visa alargar o espetro de ação do aztreonam e ser uma opção segura e eficaz contra bactérias Gram-negativas multirresistentes e restaurar a atividade contra bactérias produtoras de metalobetalactamases (MBL) e outras β -lactamases, simultaneamente (94). Esta nova associação está a ser desenvolvida por uma parceria entre a Pfizer e a AbbVie. Atualmente, encontra-se em ensaios de fase III (95).

Por último, menciona-se o murepavadin, que é o primeiro agente a pertencer à classe dos antibióticos direcionados às proteínas da membrana externa (OMPTA) (96). Este fármaco está a ser desenvolvido pela Polyphor Ltd. e encontra-se atualmente em ensaios clínicos de fase III (97, 98).

O mecanismo de ação baseia-se na ligação entre o fármaco e uma proteína transportadora da membrana externa. Esta ligação vai fazer com que haja uma inibição do transportador dos lipopolissacarídeos e que também ocorram alterações na membrana externa da bactéria. O desfecho é a morte desta (99).

2.8. Profilaxia e controlo de infeções

Como já foi referido, além de ser importante arranjar novas soluções para tratar infeções provocadas por bactérias é igualmente necessário investir na prevenção. Deste modo, têm vindo a ser tomadas medidas para evitar contaminações e têm sido feitos estudos para desenvolver vacinas e outros medicamentos profiláticos para pessoas vulneráveis e com risco de infeção.

2.8.1. Imunoterapia com anticorpos monoclonais

Existem vários anticorpos monoclonais em ensaios clínicos a decorrer, como o panobacumab e o aerubumab.

O panobacumab é um anticorpo monoclonal antipseudomonas IgM e já realizou ensaios clínicos de fase I e de fase II, para o tratamento de PAH provocada por uma estirpe específica de *P. aeruginosa*, o serotipo O11. Os resultados foram promissores, atingindo-se 85% de eficácia dentro do grupo tratado com o fármaco (98, 100).

Todavia, o panobacumab não foi autorizado pela EMA e foi-lhe apenas atribuído a designação de medicamento órfão (101).

O aerubumab é um anticorpo monoclonal antipseudomonas IgG1, em desenvolvimento pela Aridis Pharmaceuticals Inc. (102). Presentemente, concluiu os ensaios clínicos de fase II para adjuvante na terapêutica de pneumonias provocadas pela *P. aeruginosa* (103).

2.8.2. Vacinas

A vacinação além de prevenir infeções provocadas pela *P. aeruginosa*, pode também diminuir o aparecimento de resistências aos antibióticos, uma vez que diminui drasticamente a utilização excessiva destes (104).

Nas últimas duas décadas, decorreram vários estudos com vacinas profiláticas contra a *Pseudomonas aeruginosa*, no entanto nenhuma foi aprovada até hoje. No **Anexo II**, apresentam-se os estudos e as vacinas desenvolvidos para uso profilático de bacteriemias e septicémias por *P. aeruginosa*, desde o início da década anterior.

Uma das vacinas mais promissoras é a IC 43, uma vacina recombinante de proteínas da membrana externa, que consiste em subunidades de OprF e OprI. Esta vacina está em ensaios clínicos de fase II e fase III, todavia, no ensaio clínico de fase II a que foi submetida, não demonstrou eficácia significativa em comparação com o grupo placebo no que diz respeito a evitar bacteriemias e infeções graves (104).

2.8.3. Medidas para controlo de infeções

Existem várias medidas para promover o controlo de infeções, por exemplo, as Precauções Básicas de Controlo de Infeção (PBCI). Este conjunto de boas práticas é da autoria da Direção-Geral da Saúde (DGS) e está contemplado no Relatório Anual de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos (105).

Estas PBCI ajudam a garantir a segurança de todo e qualquer indivíduo que entre em contacto com os serviços de saúde, seja ele utente, profissional de saúde ou outro.

São para ser aplicadas a todos os doentes independentemente do grau da sua infeção, uma vez que são consideradas uma estratégia primária com eficácia previamente comprovada, no que diz respeito à minimização de risco (105).

A prevenção e controlo passa também pela higienização das mãos, pela formação e promoção da literacia em saúde, pelas práticas de limpeza ambientais, pelos sistemas de informação de vigilância, monitorização e apoio à decisão e pelas políticas de uso de antibióticos (106).

O Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA) é um programa que une a parte da vigilância, com a parte educativa e comportamental e ainda com a monitorização e apoio para uma prescrição e consumo adequado de antibióticos. Os seus principais objetivos são a prevenção e controlo de infeções associadas a cuidados de saúde (IACS) e a redução da transmissão de resistências a antimicrobianos (107).

Existe já em Portugal, desde o ano de 2008, a campanha da OMS de higiene das mãos que tem como divisa “Cuidados limpos são cuidados seguros”.

Em 2014, já sob a alçada do PPCIRA, houve uma extensão da campanha de higiene das mãos a todas as PBCI, o que resultou na criação da Estratégia Multimodal de Promoção das Precauções Básicas em Controlo de Infeção (105).

A monitorização de adesão às boas práticas em higiene das mãos foi também alargada às restantes constituintes das PBCI, e mais tarde, em 2016, foi alargada a monitorização do uso de luvas nos cuidados de saúde.

A Estratégia Multimodal de Promoção das Precauções Básicas em Controlo de Infeção inicialmente contou com a análise à estratégia mais eficiente, económica e simples adotada, a higienização das mãos por parte dos profissionais de saúde.

A higiene das mãos deve ser feita em cinco momentos diferentes, isto é: antes do contacto com o doente, antes de um procedimento asséptico, depois de risco de exposição a sangue e fluidos corporais, depois do contacto com o doente e depois do contacto com o ambiente envolvente ao doente.

Na **Figura 2.18**, é possível observar o crescimento da taxa global da higienização das mãos (HM) e da taxa da HM no primeiro momento. O crescimento exponencial verificado no ano de 2020 é explicada pela pandemia de COVID-19. No entanto, é estimado que continue a aumentar cada vez mais (107).

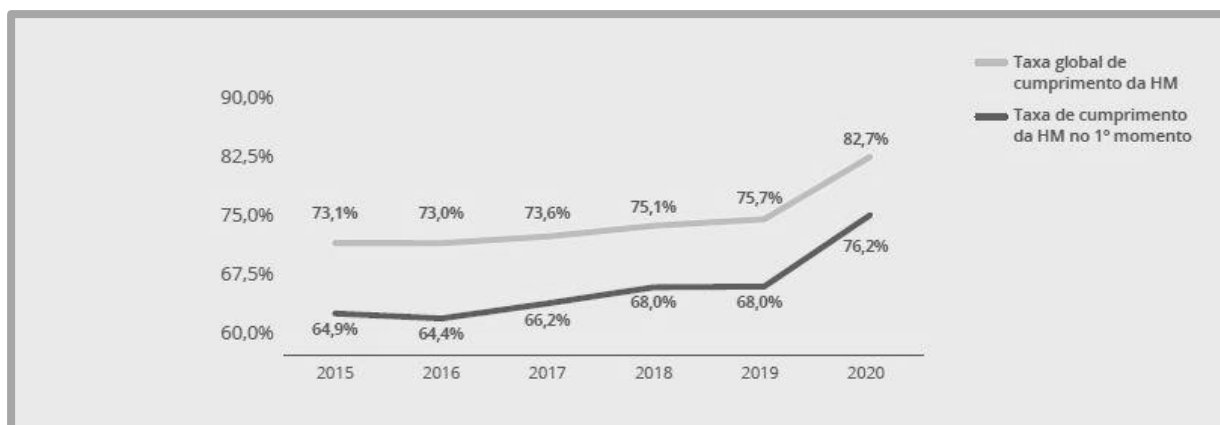


Figura 2.18 - Evolução das taxas de higienização das mãos (HM) - Global e no 1.º momento. Adaptado de (107).

No que diz respeito à monitorização e educação para a saúde, o PPCIRA tem vários projetos em curso. O projeto “Vigilância epidemiológica integrada” (2CIACSN) é um programa relacionado com a monitorização de IACS, consumo de antibióticos e resistência a estes, através da implementação de um sistema integrado capaz de avaliar em tempo real e formular ciclos da qualidade (107). Já o projeto “e-bug PT” objetivou um aumento da literacia em saúde nos jovens mais novos para que estes estejam sensibilizados para a necessidade de um correto uso dos antibióticos e para que estes fiquem familiarizados com conceitos fundamentais no que diz respeito à prevenção de infeções (107). Um outro exemplo de um programa de gestão de uso de antibióticos é o “Antibiotic Stewardship” que facilita a otimização da terapêutica antibiótica, certificando o seu correto uso, diminuindo os efeitos indesejáveis, as taxas de resistência e os custos associados aos tratamentos (106).

2.9. Papel do farmacêutico na prevenção e no controlo de infeções

O papel do farmacêutico nas infeções varia consoante o local onde exerce a profissão, porque ser farmacêutico permite ter funções distintas em locais diferenciados.

Entre todos os tipos de farmacêuticos, o farmacêutico comunitário é o que tem o maior proximidade com a população. O farmacêutico hospitalar é quem contacta mais diretamente com a temática, mesmo que só em alguns casos e algumas unidades de saúde, onde haja uma maior interdisciplinaridade, possa ter maior contacto com o doente. Já o farmacêutico na área dos assuntos regulamentares não contacta de todo com a população.

Apesar do que foi referido, todos os farmacêuticos contribuem direta ou indiretamente para uma melhoria da saúde pública.

Focando mais na problemática das infeções, quer seja de controlo ou de profilaxia, os farmacêuticos são elementos indispensáveis na cadeia.

2.9.1. Farmacêutico em Assuntos Regulamentares

O farmacêutico nos assuntos regulamentares inicia a cadeia com um papel importante, uma vez que está ligado à aprovação ou revogação dos fármacos disponíveis para profilaxia e controlo das infeções. Ou seja, os medicamentos necessitam de satisfazer os requisitos da qualidade, segurança e eficácia estabelecidos.

Na União Europeia (UE), a aprovação de novos medicamentos está a cargo da Comissão Europeia, enquanto a EMA emite pareceres, avalia, supervisiona e faz a farmacovigilância (108). Em Portugal, é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) quem regula e supervisiona os medicamentos de uso humano, assim como os produtos de saúde (isto é, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal). Outras funções do INFARMED são registar e analisar todas as notificações de reações adversas a medicamentos (incluindo os antibióticos) através do Portal RAM (109); e monitorizar o consumo e utilização de medicamentos e produtos de saúde (110).

Salienta-se que os medicamentos de uso veterinário, os suplementos alimentares e os produtos fitofarmacêuticos estão sob a alçada da Direção-Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV).

Destaca-se, também, o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), uma vez que esta entidade permite aceder a dados geográficos das resistências aos antibióticos na UE (111, 112).

Na **Figura 2.19**, pode-se observar o mapa da percentagem de isolados resistentes a pelo menos três classes de antibióticos da *P. aeruginosa* em 2021 (na UE). Em Portugal, de todos os isolados de *P. aeruginosa*, foram detetados 12,7% com resistência combinada, naquele ano. O portal permite muitas mais categorizações ao nível das resistências aos antimicrobianos.

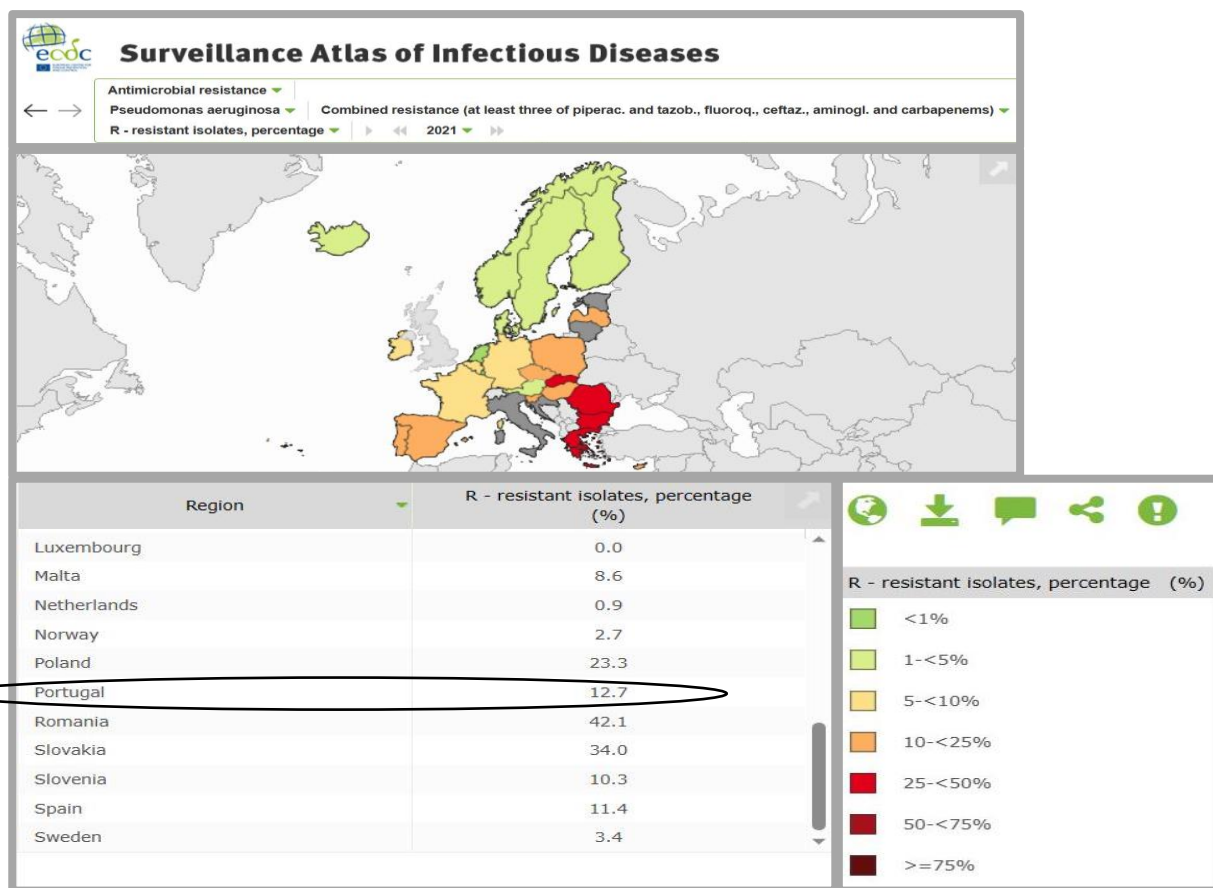


Figura 2.19 - Mapa da resistência combinada da *Pseudomonas aeruginosa* na UE em 2021. Adaptado de (111).

2.9.2. Farmacêutico Hospitalar

O farmacêutico hospitalar desempenha um papel fundamental na temática das infeções, sobretudo as infeções nosocomiais. Num hospital todos os medicamentos utilizados para a profilaxia e/ou tratamento de infeções, passam pela validação do farmacêutico, uma vez que este é o especialista do medicamento (113).

Refere-se que o seu papel pode ainda ser mais ativo se estiver integrado numa equipa multidisciplinar que reúna e usufrua de todas as vantagens de cada profissional de saúde.

No geral, o farmacêutico auxilia nas dúvidas que possam surgir por parte de outros profissionais de saúde, quer seja ao nível de dosagens, formas farmacêuticas mais indicadas para cada situação, possíveis efeitos indesejáveis associados aos fármacos e possíveis interações medicamentosas. Contudo, o principal papel deste é a validação das prescrições feitas pelos médicos, onde é necessário ter em conta todo o contexto biopsicossocial. Mais uma

vez, é importante sublinhar a interdisciplinaridade, uma vez que esta facilita a análise das prescrições e a validação das mesmas (114).

O farmacêutico hospitalar pode estar integrado no PPCIRA, nas Comissões de Farmácia e Terapêutica e outras comissões, onde é sempre uma mais-valia face ao seu conhecimento técnico-científico. A título de exemplo, menciona-se que este profissional de saúde promove o uso racional de antibióticos, permitindo não só uma melhoria da saúde dos doentes com infeção, como também permite diminuir os custos associados às terapêuticas.

2.9.3. Farmacêutico Comunitário

O farmacêutico comunitário é o farmacêutico na linha da frente nesta área da prevenção e controlo de infeção. Isto é, o seu papel é importante em duas vertentes: na dispensa ativa de antibióticos e na educação para a saúde (115).

No que diz respeito à dispensa ativa, o farmacêutico no ato da dispensa deve ter a certeza de que o medicamento (neste caso, o antibiótico) foi bem prescrito, deve explicar e verificar a posologia, a duração do tratamento, a possível existência de uma alergia ao fármaco, a existência de outras medicações que possam interagir e estar disponível para responder a qualquer questão imposta pelo utente (115).

A educação para a saúde, sobretudo neste âmbito, também faz parte das funções de qualquer farmacêutico comunitário. Deve ser explicado a importância das medidas profiláticas como a higienização das mãos, devem ser promovidas campanhas e ações de sensibilização para um correto uso dos antibióticos e deve também ser explicado a temática do aumento das resistências aos antimicrobianos.

Quer seja na dispensa ativa ou na promoção da literacia em saúde, o farmacêutico comunitário deve sempre adaptar a linguagem ao nível sociocultural de cada um dos utentes para que a mensagem possa ser entendida. Assim, a promoção da educação para a saúde pode difundir-se mais facilmente (115).

3. Caso Clínico

Durante o estágio curricular em farmácia hospitalar, identifiquei um caso complicado de infecção por *P. aeruginosa* (e por outros microrganismos simultaneamente).

Tratava-se de uma utente, com 68 anos, caucasiana, internada primeiramente na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e depois no Serviço de Medicina Interna.

Deu entrada no hospital no dia 24/02/2023 no Serviço de Urgência, com um diagnóstico inicial de pneumonia bilateral e febres altas. Foi imediatamente transferida para a UCI tendo permanecido até ao dia 06/04/2023 (41 dias). Nesse dia, foi transferida para o serviço de Medicina Interna.

Inicialmente, fez tratamento empírico com piperacilina/tazobactam 4,5g, via IV, a cada 8 horas e linezolidina 600mg, via IV, a cada 12 horas. Estes dois antibióticos foram administrados até ao dia 10/03/2023.

Uma vez que era uma utente imunocomprometida, com neutropenia, trombocitopenia e dificuldades respiratórias confirmadas, foi acionado um ventilador.

Como a doente fez retenção urinária, foi necessário recorrer a algaliação.

No dia 26/02/2023, foi detetada uma candidíase oral e esofágica. A doente fazia terapêutica com salmeterol + fluticasona. Para colmatar a situação foi necessário iniciar terapêutica com anidulafungina 200mg, via IV, a cada 24 horas. Iniciou a 26/02/2023 e terminou a 02/03/2023. Foi verificado ser uma infecção fúngica por *Candida albicans*.

Durante este tempo na UCI, o quadro de febre não se alterou, foi ainda identificada uma infecção por *Citomegalovírus*, tendo iniciado terapêutica com ganciclovir ajustada à função renal, visto que a utente tinha compromisso renal.

Posteriormente, foram realizadas análises que demonstraram a existência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. Esta infecção adveio da utilização do ventilador. Assim, a doente foi diagnosticada com PAV provocada pela *P. aeruginosa*. Adicionalmente, detetou-se a presença da bactéria na corrente sanguínea, logo, a doente fora novamente diagnosticada, mas desta vez com bacteriemia associada a PAV por *P. aeruginosa*.

Foi iniciada levofloxacina 500mg, via IV, a cada 24 horas no dia 04/03/2023 com término no dia 19/03/2023.

Durante todo este processo, a utente começou a sentir dores e desconforto associado à zona pélvica. Foi realizado mais uma análise, desta vez à urina, e foi descoberta a presença de mais uma bactéria Gram-negativa, a *Klebsiella oxytoca*. Assim, iniciaram-se cinco dias de

tratamento com piperacilina/tazobactam, de 12/03/2023 a 16/03/2023. Esta infeção foi associada ao procedimento de algaliação ao qual a doentes estava sujeita.

No dia 19/03/2023, os resultados do antibiograma correspondente à *P. aeruginosa* revelaram:

- Sensível a: amicacina, gentamicina, meropenem e ceftazidima/avibactam;
- Sensível com alta exposição a: ciprofloxacina, levofloxacina, ceftazidima e piperacilina/tazobactam.
- Resistente a: cotrimoxazol e aztreonam.

Posto isto, no dia 19/03/2023, foi terminada a terapêutica com levofloxacina e iniciada a terapêutica com meropenem 1g, via IV, a cada 12 horas.

O meropenem foi interrompido apenas no dia 01/04/2023, tendo a doente dado sinais de recuperação.

Foi descoberto, ainda, um carcinoma pavimento-celular na cavidade oral, para o qual foi feita antibioterapia com doxiciclina iniciada a 23/03/2023 e terminada a 30/03/2023.

No dia 06/04/2023, a utente foi transferida para o Serviço de Medicina Interna como havia sido referido. Nessa altura, quase recuperada da infeção pela *P. aeruginosa*, mas ainda com infeção urinária pela *Klebsiella oxytoca*.

O quadro de febre parou no dia seguinte, 07/04/2023.

A doente acabou por ter alta e deixar o internamento no dia 27/04/2023, sem sinais de infeção bacteriana de *Klebsiella oxytoca* e *P. aeruginosa*.

Acerca do *Citomegalovírus* nada mais foi referido no diário clínico.

Por fim, sublinha-se que o relato deste caso foi aprovado oficialmente pelas entidades competentes.

4. Conclusão

A descoberta dos antibióticos foi um dos maiores feitos do século XX, no entanto, atualmente lidamos com o problema das resistências, por uso inadequado, falta de cumprimento das medidas profiláticas e principalmente por falta de literacia em saúde. É importante ensinar a população, incentivar principalmente a higienização das mãos e sensibilizá-la para este grande problema de saúde pública emergente, porque se isso não acontecer, as repercussões serão catastróficas aos níveis da saúde, económico e até mesmo social.

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa responsável por infeções nosocomiais, por vezes apresenta resistência a muitos dos antibióticos e possui mecanismos de desenvolvimento de resistência muito agressivos. As infeções mais comuns são respiratórias, urinárias, da pele e dos tecidos moles e intra-abdominais, sendo que os utentes imunocomprometidos, com FQ ou queimaduras são mais suscetíveis.

Os principais antibióticos para o tratamento destas infeções são a piperacilina/tazobactam, algumas cefalosporinas como a ceftazidima e a cefepima, o meropenem, os aminoglicosídeos sobretudo a amicacina e a gentamicina, as quinolonas como a ciprofloxacina, o aztreonam e as novas associações especialmente a ceftazidima/avibactam.

Para fazer frente às estirpes multirresistentes da *Pseudomonas aeruginosa*, espera-se a aprovação de novos antibióticos, como o cefiderocol ou o aztreonam/avibactam. Todavia, é importante que haja ainda um maior foco no desenvolvimento de novos antibióticos.

Além de tudo isto, é importante salientar que os farmacêuticos inseridos em diversas áreas acabam por desempenhar um papel relevante ao nível desta temática, de forma mais direta ou de forma indireta. É claro que o farmacêutico hospitalar é quem está mais perto do cerne da questão, mas todos os outros trabalham para que a questão seja o mais depressa e mais facilmente resolvida.

De mencionar ainda o caso clínico que pude seguir aquando do estágio em farmácia hospitalar. Foi importante para analisar e criar opiniões de como os casos são tratados *in vivo*, sendo que não divergiu muito das orientações que me levaram a criar o quadro da antibioterapia para as infeções por *Pseudomonas aeruginosa*.

De uma forma geral, a Dissertação foi de encontro àquilo que foi inicialmente proposto e é importante frisar que sendo o tema que é, é um trabalho útil para profissionais de saúde, sobretudo para farmacêuticos hospitalares.

Referências Bibliográficas

1. Antibiotic - Etymology. Online Etymology Dictionary; 2023. [20-05-2023]. Disponível em: <https://www.etymonline.com/word/antibiotic>.
2. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134.
3. Araújo ABN. As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa; 2013.
4. Moore NM, Flaws ML. Introduction: *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Lab Sci.* 2011;24(1):41-2.
5. Diggle SP, Whiteley M. Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology Society.* 2020;166(1).
6. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez JE, Marco F, Llinares P, Letang E, *et al.* Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2020. Barcelona, España: Antares; 2020.
7. Rossi E, Ghoul M, Rosa RL. Editorial: *Pseudomonas aeruginosa* Pathogenesis: Virulence, Antibiotic Tolerance and Resistance, Stress Responses and Host-Pathogen Interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:860314.
8. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):199.
9. Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs.* 2021;81(18):2117-2131.
10. Liao C, Huang X, Wang Q, Yao D, Lu W. Virulence Factors of *Pseudomonas ruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:926758.
11. Thi MTT, Wilbowo D, Rehm BHA. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8671.
12. Yin R, Cheng J, Wang J, Li P, Lin J. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infectious biofilms: Challenges and strategies. *Front Microbiol.* 2022;13:955286.
13. Langendonk RF, Neill D, Fothergill JL. The Building Blocks of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Current Resistance-Breaking Therapies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 665759.

14. Pang Z, Raudonis R, Glick B, Lin T, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019;37(1):177-192.
15. Rama ACR, Freitas AR, Dinis AP, Simões A, Novais A, Sarmento A, *et al.* Manual da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares sobre Antimicrobianos. 1.^a ed. Coimbra: Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares; 2022.
16. Guan X, He L, Hu J, X. H, Lai G, Li Y, *et al.* Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 1:S15-25.
17. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Geneva: World Health Organization; 2017. [20-04-2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
18. Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millenium. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(6):560-78.
19. Fernando DM, Kumar A. Resistance-Nodulation-Division Multidrug Efflux Pumps in Gram-Negative Bacteria: Role in Virulence. *Antibiotics (Basel).* 2013;2(1):163-81.
20. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* 2018; 7: 212527.
21. Zhang Y, Wei W, Wen H, Cheng Z, Mi Z, Zhang J, *et al.* Targeting Multidrug-Recalcitrant *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Combined-Enzyme Treatment Enhances Antibiotic Efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(1):e0135822.
22. Shao X, Xie Y, Zhang Y, Liu J, Ding Y, Wu M, *et al.* Novel therapeutic strategies for treating *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Expert Opin Drug Discov.* 2020;15(12):1403-1423.
23. *Pseudomonas aeruginosa*. Madeira: Secretaria Regional de Agricultura e Desenvolvimento Rural; 2020. [20-04-2023]. Disponível em: <https://dica.madeira.gov.pt/index.php/outros-temas/diversos/3232-pseudomonas-aeruginosa>.

24. Al-Daraghi WAH, Al-Badrwi MSA. Molecular Detection for Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and its Relationship with multidrug Resistance, Isolated from Hospitals Environment. *Medico Legal Update*. 2020;20(1):631-636.
25. England PH, System NH. UK Standards for Microbiology Investigations - Identification of *Pseudomonas* species and other Non-Glucose Fermenters. London: UK Health Security Agency; 2015.
26. Varghese N, Joy PP. *Microbiology Laboratory Manual*. Kerala, India: Kerala Agricultural University; 2014.
27. Overview - Meningitis: NHS - National Health System; 2022. [15-04-2023]. Disponible em: <https://www.nhs.uk/conditions/meningitis/>.
28. Rodríguez-Lucas C, Fernández J, Martínez-Sela M, Álvarez-Vega M, Moran N, García A, *et al*. *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: Therapeutic approach and review of the literature. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020;38(2):54-58.
29. Alonso B, Fernandez-Barat L, Domenico EG, Marín M, Cercenado E, Merino I, *et al*. Characterization of the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* strains causing ventilator-associated pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2020; 20: 909.
30. Kanj SS, Sexton JD. *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: UpToDate; 2021. [26-04-2023]. Disponible em: <https://www.uptodate.com>.
31. Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo JD. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. *EMC*. 2012;10.
32. Zakhour J, Sharara S, Hindy JR, Haddad SF, Kanj SS. Antimicrobial Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Severe Sepsis. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(10): 1432.
33. Principles of antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infections. UpToDate; 2023. [15-04-2023]. Disponible em: <https://www.uptodate.com>.
34. Cherney K, Rogers G. Chronic Urinary Tract Infection (UTI). Healthline; 2020. [26-04-2023]. Disponible em: <https://www.healthline.com/health/chronic-urinary-tract-infection>.
35. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, *et al*. EAU Guidelines on Urological Infections. *European Associations of Urology*; 2023.
36. Karruli A, Catalini C, D'Amor C, Foglia F, Mari F, Harxhi A, *et al*. Evidence-Based Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Critical Reappraisal. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Feb 16;12(2):399.

37. Otitis externa. NHS Scotland; 2023. [26-04-2023]. Disponível em: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/ears-nose-and-throat/otitis-externa#treating-otitis-externa>.
38. Nussenbaum B. Malignant Otitis Externa Medscape; 2022. [26-04-2023]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/845525-overview>.
39. Chaabouni MA, Achour I, Youfi G, Thabet W, Truigui M, Kallel S, *et al.* Culture-negative necrotizing otitis externa: diagnosis and management. *Egypt J Otolaryngol.* 2023;39:30.
40. Frost J, Samson AD. Standardised treatment protocol for necrotizing otitis externa: retrospective case series and systematic literature review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;26:266-271.
41. Miller B, Popejoy MW, Hershberger E, Steenbergen. Characteristics and Outcomes of Complicated Intra-abdominal Infections Involving *Pseudomonas aeruginosa* from a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Ceftolozane-Tazobactam Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4387-90.
42. Barshak MBB. Antimicrobial approach to intra-abdominal infections in adults. UpToDate; 2022. [26-06-2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-approach-to-intra-abdominal-infections-in-adults>.
43. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta J, Zotti FD, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128.
44. Dimadi IY, Murillo MR, Zúñiga MV. Infectious Endocarditis by *Pseudomonas aeruginosa* in an Immunocompetent Adult. *Cureus.* 2023; 15(2): e35072.
45. Serras-Pereira R, Maleita D, Vieira M, Crisóstomo S, Anjos R, Batalha C, *et al.* Bacterial Keratitis: A retrospective review of 10 years of cultures. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.* 2022;46(2):77-84.
46. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. *Farmacologia Ilustrada.* Brasil: Artmed; 2016.
47. Antibiotics used for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in adults. UpToDate; 2023. [26-05-2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/>.
48. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, *et al.* Pharmacologic Approaches to Prevention and Eradication of Initial *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Clinical Practice Guideline;* 2014.

49. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, *et al.* Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(1):78-100.
50. Sy CL, Chen P, Cheng C, Huang L, Wang C, Hii I, *et al.* Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022;55(3):359-386.
51. Tamma PD, Aitken S, Bonomo R, Mathers A, Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis.* 2023;ciad428.
52. Ibrahim D, Jabbour J, Kanj SS. Current choices of antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(6):464-473.
53. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) - antibiotic book. Switzerland: World Health Organization; 2022.
54. Maxwell-Scott H, Thangarajah R, Arnold A, Wade P, Klein J. Successful treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infective endocarditis via haemodialysis outpatient parenteral antimicrobial therapy: case report. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1757-1759.
55. Resumo das Características do Medicamento Ceftazidima Basi 500mg, pó para solução injetável. Lisboa: INFARMED; 2022.
56. Resumo das Características do Medicamento Suknam[®] 1g (meropenem), pó para solução injetável. Lisboa: INFARMED; 2020.
57. Resumo das Características do Medicamento Amicacina Hikma 100mg/2mL, solução injetável. Lisboa: INFARMED; 2014.
58. Resumo das Características do Medicamento Zerbaxa[®] 1,5g (ceftolozano/tazobactam), pó para concentrado para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2020.
59. Resumo das Características do Medicamento Zavicefta[®] 2,5g (ceftazidima/avibactam), pó para concentrado para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2016.
60. Resumo das Características do Medicamento Piperacilina/Tazobactam Aurobindo 4,5g, pó para solução para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2022.
61. Resumo das Características do Medicamento Levofloxacina Farmoz 500mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa: INFARMED; 2021.
62. Resumo das Características do Medicamento Ilipim IP[®] 1000mg (cefepima), pó para solução injetável. Lisboa: INFARMED; 2018.

63. Resumo das Características do Medicamento Gentamicina B. Braun 1mg/mL, solução para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2023.
64. Resumo das Características do Medicamento Azactam[®] 1000mg (aztreonam), pó para solução injetável. Lisboa: INFARMED; 2016.
65. Resumo das Características do Medicamento Imipenem/cilastatina Hikma 1000mg, pó para solução para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2020.
66. Resumo das Características do Medicamento Ottoflo[®] 3mg/mL (ofloxacina), gotas auriculares. Lisboa: INFARMED; 2021.
67. Resumo das Características do Medicamento Ottoduo[®] 1 + 3 mg/mL (ofloxacina + dexametasona), gotas auriculares. Lisboa: INFARMED; 2019.
68. Resumo das Características do Medicamento Oto-Synalar N[®] (fluocinolona + neomicina + polimixina B), gotas auriculares. Lisboa: INFARMED; 2012.
69. Resumo das Características do Medicamento Ciprofloxacina Hikma 200mg/100mL, solução para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2021.
70. Resumo das Características do Medicamento Ciprofloxacina Krka 500mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa: INFARMED; 2022.
71. Resumo das Características do Medicamento Gentocil[®] 3mg/mL (gentamicina), colírio e pomada oftálmica. Lisboa: INFARMED; 2023.
72. Resumo das Características do Medicamento Flokort[®] 1 + 3 mg/mL (ofloxacina + dexametasona), colírio. Lisboa: INFARMED; 2019.
73. Resumo das Características do Medicamento Tobrex[®] 3mg/mL (tobramicina), colírio e pomada oftálmica. Lisboa: INFARMED; 2018.
74. Resumo das Características do Medicamento Cayston[®] 75mg (aztreonam), pó e solvente para solução para inalação por nebulização. Lisboa: INFARMED; 2016.
75. Killough M, Rodgers AM, Ingram RJ. Pseudomonas aeruginosa: Recent Advances in Vaccine Development. Vaccines (Basel). 2022; 10(7): 1100.
76. Polimixinas - conclusão da revisão de segurança. Lisboa: Ministério da Saúde; 2014.
77. Resumo das Características do Medicamento Colixin[®] 1.000.000 U.I (colistimetato de sódio), pó para solução injetável. Lisboa: INFARMED; 2023.
78. PubChem. National Institutes of Health (NIH). [25-05-2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
79. Elson EC, Mermis J, Polineni D, Oermann CM. Aztreonam Lysine Inhalation Solution in Cystic Fibrosis. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2019; 13: 1179548419842822.

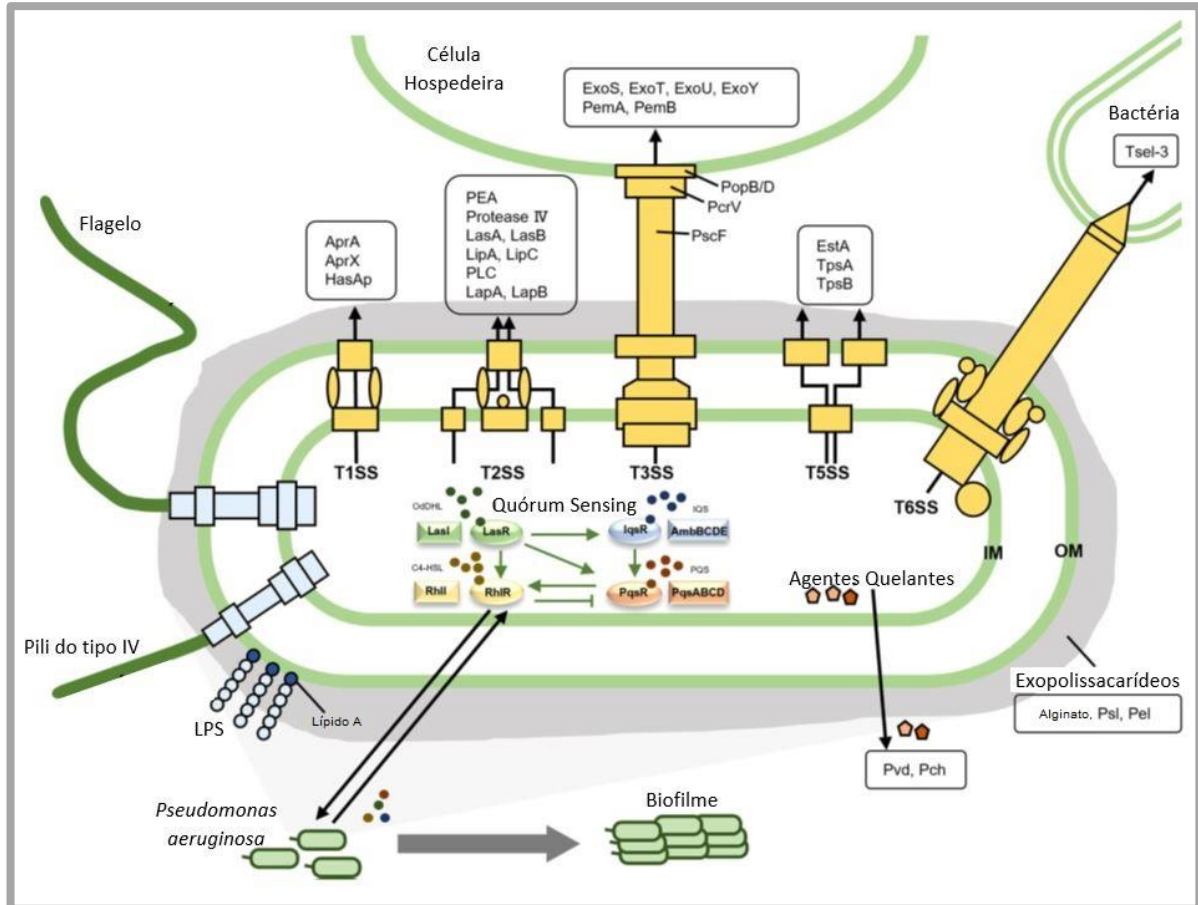
80. Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Righi E, Tascini C, *et al.* Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):408-415.
81. Montesinos I, Montero M, Sorlí L, Horcajada J. Ceftolozane-tazobactam: When, how and why using it? *Rev Esp Quimioter*. 2021;34 Suppl 1(Suppl1):35-37.
82. Reig S, Gouellec AL, Bleves S. What Is New in the Anti-*Pseudomonas aeruginosa* Clinical Development Pipeline Since the 2017 WHO Alert? *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:909731.
83. Losito AR, Raffaelli F, Giacomo P, Tumbarello M. New Drugs for the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections with Limited Treatment Options: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5):579.
84. ESKAPE. Revive - Advancing Antimicrobial R&D; 2016. [20-04-2023]. Disponível em: <https://revive.gardp.org/resource/eskape/?cf=encyclopaedia>.
85. Arroyo-Pulgar MJ. The ESKAPE bacteria group and its clinical importance. Spain: Clover Biosoft; 2019. [20-04-2023]. Disponível em: <https://cloverbiosoft.com/the-eskape-bacteria-group-and-its-clinical-importance/>.
86. Resumo das Características do Medicamento Recarbrio[®] 1250mg (imipenem/cilastatina/relebactam), pó para solução para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2020.
87. Resumo das Características do Medicamento Vaborem[®] 2g (meropenem/vaborbactam), pó para concentrado para solução para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2018.
88. Resumo das Características do Medicamento Fetcroja[®] 1g (cefiderocol), pó para concentrado para solução para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2020.
89. Terreni M, Tacconi M, Pregnolato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021 May; 26(9): 2671.
90. Resumo das Características do Medicamento Quofenix[®] 300mg (delafloxacina), pó para concentrado para solução para perfusão. Lisboa: INFARMED; 2019.
91. Hujer AM, Bethel CR, Taracila MA, Marshall SH, Rojas LJ, Winkler ML, *et al.* Imipenem/Relebactam Resistance in Clinical Isolates of Extensively Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Inhibitor-Resistant β -Lactamases and Their Increasing Importance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(5):e0179021.

92. El-Labadidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Ann Pharmacother.* 2020;54(12):1215-1231.
93. Craddock VD, Steere EL, Harman H, Britt NS. Activity of Delafloxacin and Comparator Fluoroquinolones against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an In Vitro Cystic Fibrosis Sputum Model. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(6):1078.
94. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzano F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo-beta-Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):1012.
95. Phase 3 Studies of Pfizer's Novel Antibiotic Combination Offer New Treatment Hope for Patients with Multidrug-Resistant Infections and Limited Treatment Options [press release]. Pfizer; 2023.
96. Outer Membrane Protein Targeting Antibiotics (OMPTA). Platform Switzerland: SPEXIS; 2023. [26-06-2023]. Disponível em: <https://spexisbio.com/platforms/>.
97. Murepavadin. DrugBank; 2023. [26-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14777>.
98. Elmassry MM, Colmer-Hamood JA, Kopel J, Francisco JS, Hamood AN. Anti-*Pseudomonas aeruginosa* Vaccines and Therapies: An Assessment of Clinical Trials. *Microorganisms.* 2023;11(4):916.
99. Martin-Loeches I, Dale GE, Torres A. Murepavadin: a new antibiotic class in the pipeline. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(4):259-268.
100. Panobacumab. Drugbank; 2023. [26-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15342>.
101. EU/3/06/381: Orphan designation for the treatment of pneumonia caused by serotype O11 *Pseudomonas aeruginosa*. European Medicines Agency; 2022. [27-06-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu306381>.
102. AR-105 (AERUCIN[®]) - Broadly Active Human Monoclonal Antibody (mAb) Against *Pseudomonas aeruginosa*. Aridis Pharmaceuticals; 2023. [27-07-2023]. Disponível em: <https://www.aridispharma.com/ar-105/>.
103. Adjunctive Therapeutic Treatment With Human Monoclonal Antibody AR-105 (Aerucin[®]) in *P. Aeruginosa* Pneumonia. ClinicalTrials.gov; 2023. [27-07-2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03027609>.

104. Hart RJ, Morici LA. Vaccination to Prevent Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections. *Front Microbiol.* 2022;13:870104.
105. Rodrigues MR, Lebre A, Alves A, Félix AM, Tavares D, Noriega E, *et al.* Infecções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2018.
106. Lapão LV. Boas Práticas para a Implementação de “Antibiotic Stewardship”. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa; 2023.
107. Paiva JA, Lebre A, Silva MG, Valente M, Pacheco P. Infecções e resistências aos antimicrobianos: relatório anual do programa prioritário PPCIRA, 2021. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2022.
108. EMA - About us. European Medicines Agency. [26-06-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>.
109. Portal RAM - Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. Lisboa: INFARMED. [25-06-2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalram>.
110. INFARMED - Apresentação. INFARMED; 2023. [25-06-2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
111. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC; 2022 [29-06-2023]. Disponível em: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.
112. European CDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
113. Amer MAK, Tamkeen Z. Role of Hospital Pharmacist in Infection Prevention and Control. *EAS J Pharm Pharmacol.* 2023;5(3):68-72.
114. Farmácia Hospitalar. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2023. [25-06-2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>.
115. Norma específica sobre o uso responsável do medicamento [press release]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2018.

Anexos

Anexo I – Fatores de virulência da *Pseudomonas aeruginosa*. Adaptado (10).



Anexo II – Vacinas candidatas ao tratamento de bacteriemias e septicemias por *Pseudomonas aeruginosa*. Adaptado de (104).

Ano	Antigénio(s)	Propriedades do antigénio	Via de imunização	Estirpe Alvo	Dose e Via de administração	Modelo
2007	Cs1	Fator de adesão	Intraperitoneal	PAK PAO KB7	1–5 × 10 ⁶ cfu, i.p.	Murino, A.By/ SnJ
2009	PcrV	Sistema de secreção Tipo 3	Intraperitoneal	P1 PA103	5 × 10 ⁶ cfu, i.p.	Murino, BALB/c
2015	ExoA, Fla	Toxina secretada Superfície de motilidade	Subcutânea	Isolado de <i>P. aeruginosa</i> não especificado	7,5 × 10 ⁷ cfu, i.p.	Murino, BALB/c
2016	OprF	Proteína de superfície maioritária	Intramuscular	PAO1	5 × 10 ⁸ cfu, i.p.	Murino, BALB/c
2017	Mistura de OMP	Proteínas extra-membranares	Intramuscular	PA103 GN-H3	10LD ₅₀ , i.p.	Murino, BALB/c
2018	Pa DMVs Pa OMs	Vesículas extra-membranares	Intraperitoneal	PA103	1 × 10 ¹⁰ cfu,	Murino, CD1
2018	PA0833	Componente secretado pelas vesículas extracelulares	Intramuscular	PAO1	7 × 10 ⁷ cfu, i.v.	Murino, BALB/c
2019	HitA	Transporte/aquisição de ferro	Subcutânea Intramuscular	Estirpe não especificada	9 × 10 ⁷ cfu, i.p.	Murino, Ratinho Suíço,
2019	PcrV	Sistema de secreção Tipo 3	Intraperitoneal	PAO1	9 × 10 ⁶ cfu, i.p.	Murino, C57BL/6
2020	OprF	Proteína de superfície maioritária	Subcutânea	ATCC 9027	3 × 10 ⁹ cfu, i.p.	Murino, Ratinho Suíço
2020	Alg	Formação de biofilme	Intramuscular	PAO1	5 × 10 ⁶ cfu, i.p.	Murino, BALB/c