

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE**  
**INSTITUTO BIOMÉDICO**  
**GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

GABRIELI CRISTINA RIGUEIRA DA SILVA

**ESTUDO DOS PERFIS DE SUSCEPTIBILIDADE DE AMOSTRAS DE**  
***Acinetobacter* spp. ISOLADAS DE PACIENTES INTERNADOS**  
**NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO**

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Cláudia Rezende Vieira de Mendonça  
Souza Coorientador: Prof. Thiago Pavoni Gomes Chagas

**Área de Concentração: ANÁLISES CLÍNICAS**

2023

GABRIELI CRISTINA RIGUEIRA DA SILVA

**ESTUDO DOS PERFIS DE SUSCEPTIBILIDADE DE AMOSTRAS DE  
*Acinetobacter* spp. ISOLADAS DE PACIENTES INTERNADOS  
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina/Análises Clínicas, da UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (UFF), como requisito parcial para a Obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Área de concentração: Análises Clínicas

Sob orientação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Claudia Rezende  
Vieira de Mendonça Souza  
Coorientação do Prof. Dr Thiago Pavoni  
Gomes Chaga

NITERÓI, 2023

Ficha catalográfica automática - SDC/BIB  
Gerada com informações fornecidas pelo autor

S586e Silva, Gabrieli Cristina Rigueira da  
ESTUDO DOS PERFIS DE SUSCEPTIBILIDADE DE AMOSTRAS DE  
Acinetobacter spp. ISOLADAS DE PACIENTES INTERNADOS NO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO / Gabrieli Cristina  
Rigueira da Silva. - 2023.  
60 f.: il.

Orientador: Claudia Rezende Vieira de Mendonca.  
Coorientador: Thiago Pavoni Gomes Chagas.  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação)-Universidade  
Federal Fluminense, Instituto Biomédico, Niterói, 2023.

1. Acinetobacter. 2. Unidade de terapia intensiva. 3.  
Resistência a antibióticos. 4. Carbapenemo. 5. Produção  
intelectual. I. Mendonca, Claudia Rezende Vieira de,  
orientadora. II. Chagas, Thiago Pavoni Gomes, coorientadora.  
III. Universidade Federal Fluminense. Instituto Biomédico.  
IV. Título.

CDD - XXX

## FOLHA DE APROVAÇÃO

GABRIELI CRISTINA RIGUEIRA DA SILVA

ESTUDO DOS PERFIS DE SUSCEPTIBILIDADE DE AMOSTRAS DE *Acinetobacter* spp. ISOLADAS DE PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina/Análises Clínicas, da UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (UFF), como requisito parcial para a Obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 04 de julho de 2023

### **BANCA EXAMINADORA:**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Cláudia Rezende Vieira de Mendonça Souza**  
**Faculdade de Medicina/UFF**

---

**Dra. Laís Lisboa Corrêa**  
**Instituto Biomédico/UFF**

---

**Dra. Larissa Alvarenga Batista Botelho**  
**Instituto Professor Paulo de Góes/UFRJ**

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, por ter plantado e concretizado um sonho tão grande e quase distante de entrar em uma universidade federal, e não qualquer universidade, mas a dos meus sonhos, mostrando que nada é impossível se houver fé, perseverança e dedicação.

Aos meus pais, Suzane Rigueira da Silva e André da Silva que mesmo em meio a tantas dificuldades nunca deixaram de me apoiar.

À minha maravilhosa orientadora, Cláudia, pois sem ela não teria sido possível concluir esta última etapa da minha graduação.

A todos os amigos e familiares que estiveram presentes e colaboraram de alguma forma em mais esta etapa da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado força, capacitação e coragem para vencer todos os obstáculos e dificuldades enfrentadas durante a minha trajetória na graduação, que me socorreu espiritualmente, e por ter caminhado comigo até aqui.

Agradeço imensamente aos meus pais por todo o apoio e incentivo ao longo desses anos, especialmente à minha mãe, que esteve ao meu lado em todos os momentos, seja nos sorrisos ou nas lágrimas. Sou grata pela compreensão e companheirismo que ela sempre demonstrou.

Agradeço a minha irmã e maior confidente, por todas as noites em claro me ajudando, por todos os conselhos, abraços e desabafos e principalmente por nunca ter me deixado desistir.

Agradeço ao meu melhor amigo Luiz, por todo o incentivo e força que me deu ao longo desta jornada e por me mostrar que eu sou mais capaz do que imagino.

Agradeço à minha querida professora Cláudia, por ser uma inspiração para mim, por me orientar de forma tão gentil e paciente na construção deste trabalho e, principalmente, por toda sua confiança.

Agradeço ao meu co-orientador Tiago, por toda a ajuda na correção do trabalho e por cada conselho.

Agradeço a todos os professores que contribuíram com o meu crescimento acadêmico e profissional ao longo desses cinco anos de graduação, em especial a professora Júlia Peixoto que sempre me inspirou e me acolheu.

Agradeço a minha excelente banca avaliadora composta pela Dra. Lais Lisboa Corrêa e pela Dra. Larissa Alvarenga Batista Botelho, por aceitarem fazer parte deste momento importante da minha formação.

Agradeço a Universidade Federal Fluminense, por todas as oportunidades e aprendizados que me proporcionou ao longo de toda a minha formação.

Agradeço a todos os meus amigos antigos e novos que fiz durante a graduação em especial Diêgo Roberto, Sourou Credo, Paula Azevedo e Beatriz Lima, pois me ajudaram a superar todos os meus medos, inseguranças e limitações me apoiando, incentivando e acreditando em mim.

Agradeço de coração aos meus pastores e líderes Rosemere, Cláudio, Márcio e Roseli por toda a ajuda e compreensão que me ofereceram, especialmente por cada oração

e conselho que compartilharam comigo.

Por fim, direciono meus agradecimentos a todos que convivi ao longo desta graduação que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui.

*"Espero que você conheça bem seus limites. Mas não fique dentro desses limites. Supere os limites todos os dias."*

*Kim Namjoon*



## RESUMO

*Acinetobacter* spp. é um gênero bacteriano constituído por cocobacilos Gram-negativos, não fermentadores de glicose, aeróbios, não móveis, oxidase negativa e catalase positiva. Entre todas as espécies desse gênero, *A. baumannii* é a de maior importância clínica, sendo responsável por causar diversas infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), principalmente em Unidades de Terapia Intensiva. As infecções hospitalares mais graves causadas pelo complexo ACB são as pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) e as infecções da corrente sanguínea, que apresentam altas taxas de mortalidade. A resistência bacteriana aos antimicrobianos tem aumentado nas últimas décadas, particularmente entre as bactérias Gram-negativas, especialmente *A. baumannii*. Isso tem se tornado uma grande preocupação para os órgãos de saúde. Em 2017, a Organização Mundial da Saúde incluiu *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB) como um dos patógenos de prioridade crítica para a pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos. Os perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos, entretanto, podem variar de acordo com a área geográfica e ao longo do tempo. Nesse contexto, o objetivo geral deste trabalho foi o de avaliar os perfis de susceptibilidade das amostras de *Acinetobacter* spp. isoladas a partir de pacientes internados nos diversos setores do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), com ênfase no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) adulto, na Unidade Coronariana (UCO) e na UTI-Neonatal, durante o ano de 2022. Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo, a partir da análise dos dados microbiológicos referentes ao isolamento de amostras de *Acinetobacter* spp., durante a rotina do Laboratório de Microbiologia, do Serviço de Patologia Clínica, do HUAP. Nenhuma amostra foi isolada na UTI-Neonatal, e entre as 167 espécies bacterianas isoladas no CTI e UCO, verificou-se um total de 111 (66,5%) amostras de bacilos Gram-negativos (BGN) isoladas a partir de pacientes internados nesses setores (CTI, N=104; UCO, N=7), sendo que complexo *Acinetobacter baumannii* (ACB) foi o patógeno mais frequentemente isolado (28/25,2%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (22/19,8%) e *Pseudomonas aeruginosa* (14/12,6%). Considerando todos os setores hospitalares, foi observado um total de 57 amostras de complexo ACB isoladas de 39 pacientes, sendo que o CTI adulto foi o setor hospitalar com maior percentual de isolamento desse patógeno (36,8%; n=21), seguido da UCO e do Serviço de Emergência (12,3%; n=7, cada). As amostras de complexo ACB foram mais frequentemente isoladas a partir de sangue (24/57; 42,1%), seguido por urina (15/57; 26,3%) e secreções respiratórias (10/57; 17,5%). Entretanto, 70% das amostras de complexo ACB isoladas a partir de secreções respiratórias, foram obtidas de pacientes internados nos setores do CTI adulto e UCO, bem como mais da metade das amostras obtidas a partir de sangue (54%). Os perfis de susceptibilidade de 55 amostras de complexo ACB foram analisados, verificando-se altos percentuais de resistência. A maior taxa de resistência foi observada frente à gentamicina (96,4%), seguida pelos percentuais em relação a ciprofloxacina, imipenem, meropenem e tobramicina (94,5%, cada) e amicacina (92,7%). Todas as 55 amostras apresentaram sensibilidade à polimixina B. Destaca-se que das 55 amostras isoladas de complexo ACB, 52 (94,5%) apresentaram multirresistência. Dessa forma, o levantamento e a análise de dados microbiológicos e epidemiológicos é importante no monitoramento de patógenos hospitalares frequentemente multirresistentes, como complexo ACB, e pode contribuir na orientação mais adequada da terapia empírica.

**Palavras chaves:** complexo *Acinetobacter baumannii*. Perfis de Susceptibilidade aos Antimicrobianos. Multirresistência. Centro de Tratamento Intensivo. Unidade Coronariana.

## ABSTRACT

*Acinetobacter* spp. is a bacterial genus composed of Gram-negative cocobacilli, non-glucose fermenters, aerobic, non-motile, oxidase-negative, and catalase-positive. Among all species in this genus, *A. baumannii* is the most clinically important, responsible for causing various healthcare-associated infections (HAIs), especially in Intensive Care Units. The most severe hospital infections caused by the ACB complex are ventilator-associated pneumonia (VAP) and bloodstream infections, which have high mortality rates. Bacterial resistance to antimicrobials has increased in recent decades, particularly among Gram-negative bacteria, especially *A. baumannii*. This has become a major concern for health organizations. In 2017, the World Health Organization included carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) as one of the critically important pathogens for research and development of new antimicrobials. However, susceptibility profiles to antimicrobials may vary according to geographic area and over time. In this context, the general objective of this work was to evaluate the susceptibility profiles of *Acinetobacter* spp. samples isolated from patients hospitalized in various sectors of the Antonio Pedro University Hospital (HUAP), with emphasis on the Adult Intensive Care Unit (ICU), Coronary Unit (UCO), and Neonatal ICU, during the year 2022. A retrospective and descriptive study was carried out, based on the analysis of microbiological data related to the isolation of *Acinetobacter* spp. samples during the routine of the Microbiology Laboratory, Clinical Pathology Service, HUAP. No sample was isolated in the Neonatal ICU, and among the 167 bacterial species isolated in the ICU and Coronary Unit, a total of 111 (66.5%) Gram-negative bacilli (GNB) samples were isolated from patients hospitalized in these sectors (ICU, N=104; Coronary Unit, N=7), with the *Acinetobacter baumannii complex* (ACB) being the most frequently isolated pathogen (28/25.2%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (22/19.8%) and *Pseudomonas aeruginosa* (14/12.6%). Considering all hospital sectors, a total of 57 ACB complex samples were observed to be isolated from 39 patients, with the Adult ICU being the hospital sector with the highest percentage of isolation of this pathogen (36.8%; n=21), followed by the Coronary Unit and Emergency Service (12.3%; n=7 each). ACB complex samples were most frequently isolated from blood (24/57; 42.1%), followed by urine (15/57; 26.3%) and respiratory secretions (10/57; 17.5%). However, 70% of ACB complex samples isolated from respiratory secretions were obtained from patients hospitalized in the Adult ICU and Coronary Unit sectors, as well as more than half of the samples obtained from blood (54%). The susceptibility profiles of 55 ACB complex samples were analyzed, with high percentages of resistance being observed. The highest resistance rate was observed against gentamicin (96.4%), followed by the percentages for ciprofloxacin, imipenem, meropenem, and tobramycin (94.5% each) and amikacin (92.7%). All 55 samples showed sensitivity to polymyxin B. It is noteworthy that of the 55 samples isolated from ACB complex, 52 (94.5%) showed multidrug resistance. Thus, the collection and analysis of microbiological and epidemiological data is important in monitoring frequently multidrug-resistant hospital pathogens, such as *Acinetobacter baumannii complex*, and can contribute to a more appropriate orientation of empirical therapy.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii complex*. Antimicrobial Susceptibility Profiles. Multidrug Resistance. Intensive Care Unit. Coronary Care Unit.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Distribuição dos percentuais de isolamento de 57 amostras de complexo <i>Acinetobacter baumannii</i> , de acordo com o setor de atendimento do Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022 .....	34
Figura 2. Distribuição dos percentuais de isolamento de 57 amostras de complexo <i>Acinetobacter baumannii</i> , de acordo com o material clínico obtido de pacientes atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022 .....	35
Figura 3. Percentuais de isolamento de grupos de bactérias, no Centro de Tratamento Intensivo e na Unidade Coronariana do Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022 .....	37
Figura 4. Distribuição dos percentuais de isolamento de bactérias Gram negativas no Centro de Tratamento Intensivo adulto e na Unidade Coronariana, do Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022 .....	38
Figura 5. Distribuição dos percentuais de isolamento de bactérias Gram positivas, no Centro de Tratamento Intensivo, do Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022 .....	39

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Distribuição de 57 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii* isoladas de pacientes atendido no Hospital Universitário Antônio Pedro, durante o ano de 2022, por material clínico de acordo com o setor hospitalar ..... 36
- Tabela 2.** Distribuição de 167 microrganismos isolados nos setores do CTI e UCO do Hospital Antônio Pedro, de acordo com a fonte, durante o ano de 2022 ..... 40
- Tabela 3.** Perfis de susceptibilidade de 55 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii* isoladas no Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022, de acordo com testes de difusão em agar ..... 41
- Tabela 4.** Distribuição dos percentuais de resistência, frente aos antimicrobianos testados, entre as 55 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii*, isoladas no Hospital Antônio Pedro no ano de 2022, de acordo com o setor de atendimento ..... 41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BGN	Bacilo Gram-Negativo
BGN-NF	Bacilo Gram-Negativo Não Fermentador
BrCAST	<i>Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
CDC	Centro de Controle de Doenças
CGP	Cocos Gram-Positivo
CGLAB	Coordenação Geral de Laboratórios de saúde Pública
CHDLs	$\beta$ -lactamases de classe D hidrolisadoras de carbapenêmicos
COMPLEXO ACB	Complexo <i>Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii</i>
CRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenêmicos
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DAEVS	Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde
DIP	Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias
EG	Emergência Geral
EPIC II	<i>Extended Prevalence of Infection in Intensive Care II</i>
EUA	Estados Unidos da América
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
IPCSL	Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorial
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
IMP-1, IMP-6	Imipenemase-1, Imipenemase-6
KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemase
LPS	Lipopolissacarídeo
MDR	Droga-Multirresistente, do inglês “ <i>Multidrug-Resistant</i> ”

MG	Minas Gerais
MYSTIC	<i>The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MS	Ministério da Saúde
OMP	Proteína de Membrana Externa
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
OXA	Oxacilina
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PBPs	Proteínas de ligação à Penicilina
POP	Procedimento Operacional Padrão
PR	Paraná
RJ	Rio de Janeiro
RM	Resistência Microbiana
RS	Rio Grande do Sul
SEM	Serviço de Emergência
SISLAB	Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Superintendência de Vigilância em Saúde
UCO	Unidade Coronariana
UIs	Unidades Intensiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo Geral	31
2.2 Objetivos Específicos	31
3. METODOLOGIA	32
3.1 Caracterização do estudo	32
3.2 Caracterização do local do estudo	32
3.3 Descrição das análises bacteriológicas realizadas no laboratório	32
3.4 Levantamento e análise dos dados	33
5. RESULTADOS	34
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÕES	49
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

## 1. INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* compreende um complexo e heterogêneo grupo de bactérias bioquimicamente, fisiologicamente e naturalmente multi-qualificadas. Essas bactérias, pertencentes à subclasse c-Proteobacteria, ordem *Moraxellales*, família *Moraxellaceae*, são cocobacilos caracterizados como Gram-negativos não fermentadores (BGN-NF), não móveis, catalase positivas, oxidase negativas, encapsuladas e não fastidiosas (Visca *et al.*, 2011; Gupta *et al.*, 2022; Kyriakidis *et al.*, 2021; Rangel *et al.*, 2021; Howard *et al.*, 2012).

As bactérias do gênero *Acinetobacter* são comumente encontradas em diferentes ambientes, como solo, água superficial, alimentos, vegetais e artrópodes. Ademais, possui grande capacidade de adaptação a diferentes ambientes devido à sua versatilidade nutricional e metabólica. *Acinetobacter* pode ser isolado como comensais da pele, feridas e tratos respiratório e gastrointestinal (Rangel *et al.*, 2021; Sousa *et al.*, 2019).

No contexto hospitalar, *Acinetobacter* é frequentemente isolado, sendo a espécie *Acinetobacter baumannii* especialmente prevalente e a de maior relevância como patógeno humano. Essa espécie é considerada um patógeno oportunista e apresenta alta incidência em indivíduos imunocomprometidos, em particular aqueles que passaram por longos períodos de internação hospitalar (mais de 90 dias) (Howard *et al.*, 2012; Sousa *et al.*, 2019; Ayenew *et al.*, 2021; Miller *et al.*, 2022; Rangel *et al.*, 2021).

Patógenos oportunistas também podem causar superinfecções, especialmente em combinação com infecções respiratórias virais em pacientes hospitalizados (Rangel *et al.*, 2021). As UTIs são apontadas em diversos estudos, como setores hospitalares que apresentam alta prevalência de IRAS, principalmente aquelas associadas aos microrganismos multirresistentes (MDR) (Sousa *et al.*, 2019; Rangel *et al.*, 2021).

Em um estudo que analisou dados de Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) de 75 países, incluindo aqueles da América do Sul, foi observado que pacientes que permaneceram internados por mais de sete dias apresentaram um aumento de 70% na taxa de infecção. Os microrganismos responsáveis por essas infecções mais frequentes foram *Staphylococcus aureus* do tipo MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), *Pseudomonas* e *Acinetobacter* spp. (Sousa *et al.*, 2019).



No Brasil, aproximadamente 720 mil pessoas são infectadas anualmente em hospitais, sendo que 20% desses casos resultam em óbito devido às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Essas infecções são mais frequentes em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), com taxas variando de 5% a 35%, e apresentam uma taxa de mortalidade associada de 9% a 38%. Em alguns casos, a mortalidade pode chegar a 60% quando a infecção é a causa direta do óbito, dependendo da população afetada (Deglmann *et al.*, 2019).

A taxonomia deste gênero é desafiadora devido à presença de várias espécies intimamente relacionadas, que frequentemente não podem ser distinguidas entre si por meio de métodos fenotípicos e quimiotaxonômicos (Rangel *et al.*, 2021). Desde a primeira descrição por Beijerinck em 1911, a taxonomia do gênero foi reclassificada sob várias nomenclaturas (Rangel *et al.*, 2021; Ayenew *et al.*, 2021)

O gênero *Acinetobacter* atualmente contém mais de 70 espécies com nomes validamente publicados. Entre aquelas capazes de causar infecções em seres humanos incluem-se as espécies pertencentes ao complexo ACB (complexo *Acinetobacter calcoaceticus* *Acinetobacter baumannii* ou complexo *Acinetobacter baumannii*), que inclui *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* e *A. lactucae* (um sinônimo heterotípico posterior de *A. dijkschoorniae*), com destaque para a espécie *A. baumannii*. Apesar das diferenças em relação à patogenicidade, resistência antimicrobiana e epidemiologia entre essas espécies, o complexo ACB apresenta alta relação fisiológica e genética, o que dificulta a distinção fenotípica das suas espécies por meio de métodos laboratoriais convencionais (Rangel *et al.*, 2021; Gupta *et al.*, 2022; Schleicher *et al.*, 2013; Miller *et al.*, 2022).

As infecções hospitalares e surtos são frequentemente atribuídas ao *A. baumannii*, especialmente entre pacientes internados em UTIs e queimados. Entretanto, mesmo que em menor grau, outras espécies como *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* e *A. lactucae* são amplamente distribuídas e consideradas patógenos nosocomiais importantes emergentes envolvidos em infecções adquiridas no hospital. Esses microrganismos apresentam altas taxas de resistência a medicamentos e têm a capacidade de causar graves morbidades e mortalidade em pacientes com doenças subjacentes, tanto em ambiente hospitalar, quanto na comunidade (Visca *et al.*, 2011; Gupta *et al.*, 2022; Ayenew *et al.*, 2021; Schleicher *et al.*, 2013; Rangel *et al.*, 2021; Miller *et al.*, 2022).

Ressalta-se que *A. baumannii* é um dos organismos pertencentes ao grupo ESKAPE,

que também inclui *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. Esses organismos representam uma ameaça global à saúde humana e um desafio terapêutico devido à resistência emergente e crescente aos antimicrobianos. Em particular, *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB) foi classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um dos patógenos de prioridade crítica para a pesquisa e desenvolvimento de antibióticos, em 2017. O carbapenêmico foi escolhido como marcador porque, além de ser considerado a droga de escolha para o tratamento de infecções graves por esses microrganismos, a resistência a esse tipo de antimicrobiano geralmente está associada a uma ampla gama de co-resistência a outras classes de antibióticos (Rangel *et al.*, 2021; Gupta *et al.*, 2022; Kyriakidis *et al.*, 2021).

*Acinetobacter baumannii* tem sido frequentemente isolado a partir de materiais clínicos como sangue, secreções do trato respiratório inferior, secreções de feridas, tecido mole, líquido pleural e urina em infecções associadas a dispositivos médicos. Essas bactérias são capazes de produzir biofilmes com eficiência, sendo também resistentes à dessecação do ambiente, o que lhes permite sobreviver em ambientes hospitalares (Ayenew *et al.*, 2021; Rangel *et al.*, 2021).

A maioria das espécies de *Acinetobacter* é metabolicamente versátil e pode ser facilmente cultivada em meios microbiológicos simples, formando colônias lisas e convexas, de cerca de 2 mm de diâmetro. Algumas espécies apresentam pigmentação amarelo pálido ou cinza. Essas bactérias têm uma faixa de temperatura típica de bactérias mesófilas, com as espécies clinicamente relevantes crescendo melhor em torno de 37°C, enquanto as espécies ambientais podem preferir temperaturas mais baixas (Visca *et al.*, 2011).

A capacidade do *Acinetobacter* de se adaptar rapidamente é uma das suas principais características, graças à sua impressionante plasticidade genética que permite mutações e rearranjos genéticos rápidos, bem como a integração de determinantes exógenos, transportados por elementos genéticos móveis. As sequências de inserção são consideradas uma das principais forças que moldam os genomas bacterianos e, conseqüentemente, a evolução (Kyriakidis *et al.*, 2021; Visca *et al.*, 2011).

Segundo estudos anteriores, a habilidade do complexo ACB de persistir e sobreviver por longos períodos em superfícies e em condições secas tem se tornado uma causa frequente e crítica de infecções hospitalares mundialmente. Essas superfícies podem servir como

reservatório de cepas epidêmicas durante surtos nas UTIs, que só cessam após fechamento para limpeza e desinfecção terminal (Rangel *et al.*,2021; Sousa *et al.*,2019; Royer *et al.*, 2015; Miller *et al.*,2022).

Em um estudo de Royer e colaboradores (2015), foi observado que embora os pacientes infectados ou colonizados sejam a fonte mais importante do complexo ACB, é comum encontrar contaminação ambiental generalizada. A contaminação do trilho da cama foi particularmente expressiva (29,0%), mesmo após a limpeza, o que levanta questionamentos sobre a eficácia do serviço de limpeza em UTIs (Royer *et al.*,2015).

Os ambientes ocupados rotineiramente por pacientes infectados ou colonizados apresentam-se mais propícios para a disseminação de patógenos. Uma das principais causas das IRAS é a contaminação cruzada, que é ocasionada pela transmissão de microrganismo entre pacientes, acompanhantes, visitantes e particularmente pode ocorrer devido à falta de medidas de precaução padrão como higienização adequada de mãos, por parte dos profissionais de saúde e a contaminação de equipamentos respiratórios. A transmissão intra-hospitalar também pode contribuir para a disseminação de infecção (Sousa *et al.*,2019; Howard *et al.*,2012).

As mãos contaminadas dos profissionais de saúde também podem desempenhar um papel decisivo nesta transmissão. Embora os pacientes infectados e/ou colonizados sejam os principais reservatórios, o complexo *A. baumannii* também pode ser isolado a partir de diferentes fontes nos ambientes hospitalares, tais como: pias e torneiras de água, amostras de mãos de profissionais de saúde, móveis hospitalares, dispositivos médicos e luvas (Rangel *et al.*,2021). Sendo assim, as UTI merecem atenção especial por possuírem características ambientais que favorecem a colonização de microrganismos, somadas à presença de pacientes frequentemente imunocomprometidos (Sousa *et al.*,2019).

De acordo com estudos que empregaram testes moleculares foi observado que as superfícies e equipamentos de recuperação são locais com altas taxas de contaminação, mesmo após a limpeza. Isso reforça a importância do ambiente na transmissão de microrganismos, especialmente aqueles que são resistentes. Ou seja, esses estudos mostram que a limpeza não é suficiente para eliminar completamente os microrganismos presentes em superfícies e equipamentos hospitalares, o que pode contribuir para a disseminação de infecções entre pacientes (Sousa *et al.*,2019).

Por outro lado, a Organização Mundial de Saúde (OMS) enfatiza sobre a importância

de um cuidado limpo e livre de contaminação. A frequência da limpeza, a forma como é realizada, o uso adequado dos desinfetantes e a técnica apropriada de desinfecção estão intimamente relacionados à presença de patógenos resistentes nas superfícies (Sousa *et al.*,2019; Rangel *et al.*,2021; Gupta *et al.*,2022; Kyriakidis *et al.*,2021).

Enfermidades como a doença pulmonar obstrutiva crônica, renal e diabetes *mellitus*, além do consumo excessivo de álcool e tabagismo, são fatores de risco para infecções comunitárias causadas pelo complexo ACB. Igualmente, relatórios anteriores também apontaram a associação do complexo ACB com infecções de tecidos moles decorrentes de lesões de guerra e vítimas de desastres naturais (Rangel *et al.*,2021).

Durante uma epidemia de Influenza ocorrida entre janeiro e agosto de 2016, no *First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College*, na China, foram coletadas amostras de escarro de 195 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC). A pesquisa identificou *A. baumannii* como a bactéria mais comum entre esses pacientes. Dessa forma, é possível perceber uma relação entre pandemias virais e coinfeções bacterianas. Essa relação também foi observada durante a pandemia da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2 (Miller *et al.*, 2022; Li *et al.*,2019).

Em um estudo conduzido por Rangel e colaboradores (2021), constatou-se que durante a pandemia de COVID-19, houve aumento no uso excessivo de antimicrobianos em pacientes gravemente enfermos. Ademais, destacou-se que a hospitalização de pacientes com COVID 19, principalmente em UTIs, poderia levar a graves consequências, como IRAS e/ou infecções secundárias. Pacientes com COVID-19 internados em UTIs com sintomas pulmonares graves estavam mais propensos ao uso de ventilação mecânica por parte do tratamento de suporte, aumentando o risco de aquisição de PAV, principalmente por microrganismos MDR. Casos de infecção pelo complexo ACB foram relatados em pacientes com COVID-19 (Rangel *et al.*,2021; Pasetti *et al.*, 2022; Nota Técnica no 347/2021 - CGLAB/DAEVS/SVS/MS).

No ambiente hospitalar, as espécies de *Acinetobacter* estão implicadas em uma ampla gama de infecções. Essas infecções abrangem uma variedade de condições, entre elas, as septicemias, infecções do trato urinário, meningites pós-neurocirúrgicas, infecções gastrointestinais e principalmente pneumonias associadas ao uso de ventilação mecânica (PAV) em pacientes imunocomprometidos (Visca *et al.*,2011; Bartal *et al.*,2022; Sousa *et al.*,2019; Kyriakidis *et al.*,2021; Miller *et al.*,2022).

As infecções hospitalares mais graves causadas por *A. baumannii* são as pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) e as infecções da corrente sanguínea, que apresentam altas taxas de mortalidade. Os fatores de risco associados às infecções pelo complexo ACB incluem hospitalização prolongada, cirurgias de grande porte, queimaduras, admissão em unidade de terapia intensiva, uso de dispositivos (como cateteres intravasculares, cateteres urinários e tubos de drenagem) ou procedimentos invasivos anteriores, uso prévio de agentes antimicrobianos, hospitalização anterior, residência em casa de repouso, idade avançada e colonização prévia por *A. baumannii* (Visca *et al.*,2011; Howard *et al.*,2012; Fram *et al.*,2021; Rangel *et al.*,2021).

A PAV é uma das infecções mais comuns adquiridas em UTIs, com uma incidência que pode variar de 6 a 52%. Ela continua sendo uma das principais causas de morbidade, mortalidade e aumento dos custos financeiros nas UTIs. É importante destacar que a taxa geral de PAV é maior em UTIs de países em desenvolvimento, onde se observa uma taxa de 13,6% casos por 1000 dias de ventilação mecânica, do que nas UTIs dos Estados Unidos, por exemplo, onde se observa um percentual de 3,3% casos (Royer *et al.*,2015). No ano de 2019, no Brasil, foram registrados 1.156.648 pacientes-dia com IRAS na UTI Adulto. Durante esse período, foram diagnosticados laboratorialmente, 2.067 casos de infecções primárias de corrente sanguínea (IPCSL), 3.397 casos de pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) e 1.707 ocorrências de infecções de trato urinário associadas ao uso de cateter vesical de demora (ITU AC) (BRASIL, 2020).

Numerosos relatos de surtos em UTIs causados por *A. baumannii* têm sido publicados em diversos países na última década, principalmente na Europa, América do Norte e América Latina (Vieira e Picoli, 2015). O contexto epidemiológico-molecular destes surtos é variável, uma vez que alguns estudos reportaram surtos monoclonais associados a um determinante de resistência, enquanto outros relataram surtos policlonais (Fournier e Richet., 2006; Turton *et al.*,2006; Furtado *et al.*,2006; Dallas-Costa *et al.*,2003). No Brasil, o primeiro surto associado a cepas multirresistentes de *Acinetobacter* ocorreu em 1999, em Curitiba (Dalla-Costa *et al.*,2003).

Em um estudo a prevalência geral de cepas multirresistentes (MDR) de *Acinetobacter* sp. em pacientes com PAV foi estimada em 79,9%. No entanto, essa prevalência pode variar significativamente entre países, sendo de 56,5% na Argentina e 61,8% em Taiwan a 100% na América Central, Paquistão, Líbano, Catar e Croácia. Além disso, a mortalidade geral

associada a essas cepas pode chegar a 56,2% (Kyriakidis *et al.*,2021).

Os principais fatores de risco para PAV causada pelo complexo ACB são traumatismo craniano, permanência prolongada no hospital e uso prévio de antibióticos, enquanto a PAV causada por *P. aeruginosa* é diagnosticada em pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles com neutropenia. As espécies de *Acinetobacter*, que são consideradas organismos pouco virulentos, se tornaram um dos patógenos nosocomiais mais difíceis de controlar e tratar, com uma taxa de mortalidade associada de cerca de 30%. Por outro lado, a *P. aeruginosa* é um microrganismo altamente virulento e as taxas de mortalidade variam entre 40% e 60%, ou mais. (Royer *et al.* 2015).

Conforme o boletim de 2021, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *A. baumannii* foi o segundo patógeno mais frequentemente isolado causando infecções da corrente sanguínea, em pacientes assistidos em UTIs de adultos, e o quarto, em UTIs pediátricas, em hospitais brasileiros. Em relação às infecções urinárias, essa bactéria foi alocada em quinto lugar, tanto em UTIs de adultos quanto pediátricas (BRASIL, 2021).

De acordo com Nangino e colaboradores (2012), existem evidências de que as taxas de infecção nosocomial no Brasil são mais elevadas que em outros países. Em uma subanálise do estudo “*Extended Prevalence of Infection in Intensive Care II (EPIC II)*”, que avaliou apenas os pacientes incluídos no Brasil, verificou-se que, em 1.235 pacientes incluídos, cerca de 62% deles apresentavam quadro de infecção, uma prevalência significativamente mais elevada que aquela observada na mesma base de dados em outros locais, como Europa e América do Norte (Almeida e Farias, 2014).

Os bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGN-NF), especialmente *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, têm se destacado como os principais agentes causadores de PAV, e a resistência desses organismos aos antibióticos, principalmente aos carbapenêmicos, têm apresentado grandes desafios terapêuticos. Atualmente, os carbapenêmicos são considerados um dos antimicrobianos mais eficazes para o tratamento de infecções graves causadas pelo complexo ACB e *P. aeruginosa*, contudo, sua eficácia está cada vez mais comprometida pela resistência relatada globalmente.

O aumento da resistência aos carbapenêmicos nos últimos anos está relacionado ao uso excessivo desses antimicrobianos para tratar infecções graves causadas por *A. baumannii*. Isso tem ocasionado a uma maior utilização de antimicrobianos considerados de “última

*linha*", como colistina, polimixina B ou tigeciclina. Porém, é necessário destacar que o uso da polimixina foi estritamente evitado durante algumas décadas anteriores, devido a toxicidades sistêmicas, como nefrotoxicidade e neurotoxicidade. O sulbactam, um inibidor de  $\beta$ -lactamase, apresenta boa atividade contra as espécies de *Acinetobacter* em testes laboratoriais e tem sido utilizado como opção para tratar cepas resistentes a carbapenêmicos e multirresistentes, em associação com outros antimicrobianos (Royer *et al.*,2015; Liu, *et al.*, 2021; Kyriakidis *et al.*,2021; Ayenew *et al.*,2021).

Os carbapenêmicos são antibióticos beta-lactâmicos bactericidas e de amplo espectro, comumente usados para tratar infecções com risco de vida causadas por espécies de *Acinetobacter* multirresistente a drogas (MDR). Eles inibem a síntese da parede celular bacteriana, ligando-se às proteínas de ligação à penicilina (PBPs 1a, 1b, 2 e 3) e inativando essas enzimas. Alguns exemplos de carbapenêmicos usados mundialmente incluem imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, panipenem e biapenem. Estudos mostraram que o imipenem e o doripenem são mais potentes contra o complexo ACB do que o meropenem. Amostras de complexo *Acinetobacter baumannii* MDR, com resistência inclusive a carbapenêmicos, têm sido relatadas em todo o mundo e é um sinal alarmante para os médicos devido à carga de infecções causadas por essa bactéria resistente (Gupta *et al.*,2022).

Um relatório emitido pelo CDC, em 2013 destacou o *Acinetobacter* MDR como uma ameaça séria, responsável por cerca de 7.000 infecções e 500 óbitos anualmente. Aproximadamente metade das cepas isoladas de indivíduos com infecções associadas aos cuidados de saúde, relatadas à *National Healthcare Safety Network* do CDC em 2014, apresentou resistência aos carbapenêmicos. As infecções causadas por CRAB têm sido relacionadas a altas taxas de mortalidade, chegando a 52% (Ayenew *et al.*, 2021).

No entanto, o Relatório de Ameaças de Resistência a Antibióticos nos Estados Unidos de 2019 do CDC foi atualizado com estimativas de mortes e infecções em nível nacional, destacando a contínua ameaça da resistência a antibióticos nos Estados Unidos. Todavia, esses dados mostraram que, embora o impacto das ameaças de resistência a antibióticos nos Estados Unidos seja maior do que inicialmente compreendido, as mortes estão diminuindo desde o relatório de 2013. Portanto, isso indica que as ações tomadas pelos Estados Unidos, como a prevenção de infecções, a interrupção da disseminação de bactérias e fungos e a melhoria do uso de antibióticos em humanos, animais e no ambiente, estão surtindo efeito, principalmente em hospitais. Ainda assim, o número de pessoas enfrentando resistência a antibióticos nos

Estados Unidos é alarmante. A cada ano, mais de 2,8 milhões de infecções são resistentes a antibióticos, resultando em mais de 35.000 mortes (CDC, 2019).

Existem três grupos de mecanismos de resistência aos antibióticos: (1) Restrição ou impedimento do acesso ao alvo, que ocorre por meio da redução da permeabilidade da membrana ou do aumento do efluxo de antibióticos. (2) Inativação direta do antibiótico, que pode ser causada por uma mutação genética, modificação pós-tradicional ou hidrólise enzimática. (3) Restrição de acesso por meio de uma mudança estrutural nos componentes da membrana ou no número de segmentos transmembrana (Rangel *et al.*, 2021).

Entretanto, os principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos em espécies de *Acinetobacter* incluem a produção de enzimas, como a carbapenemase, e mecanismos não enzimáticos que envolvem modificações nas porinas ou genes que codificam porinas, resultando em limitações na entrada da droga no espaço periplasmático onde as PBPs estão localizadas. Além disso, há uma estrutura nova ou alterada de proteínas de ligação à penicilina (PBPs), diminuindo a afinidade dos  $\beta$ -lactâmicos para PBP, e superexpressão das bombas de efluxo da droga. A degradação de  $\beta$ -lactâmicos por  $\beta$ -lactamase é o mecanismo de resistência a drogas mais comum no complexo ACB, embora esse microrganismo possa apresentar diferentes mecanismos de resistência simultaneamente (Gupta *et al.*, 2022).

Entre as enzimas beta-lactamases da classe D, também conhecidas como oxacilinas (OXA), incluem-se aquelas com atividade de carbapenemase, denominadas de  $\beta$ -lactamases de classe D hidrolisadoras de carbapenêmicos (CHDLs), que são capazes de inativar todos os beta lactâmicos, incluindo carbapenêmicos e representam o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos em *Acinetobacter*. As enzimas beta-lactamases da classe D geralmente não são inibidas pelo Ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam Kyriakidis *et al.*, 2021).

Os principais grupos de carbapenemases do tipo OXA identificados no complexo ACB são os grupos da OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 e OXA-235, e o grupo cromossômico e intrínseco, da OXA-51. Esses genes podem ser encontrados tanto no cromossomo quanto em plasmídeos (Kyriakidis *et al.*, 2021; Chagas, *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2019; Rangel *et al.*, 2021; Howard *et al.*, 2012). Além disso, a resistência aos carbapenêmicos em isolados clínicos do complexo ACB é mediada pela superexpressão de OXA-23 ou OXA 51, através da inserção de ISAbal em sua região promotora (Kyriakidis *et al.*, 2021; Rangel *et al.*, 2021; Howard *et al.*, 2012).



A rápida mutação genética do complexo ACB permite que ele adquira determinantes de resistência a antibióticos por meio de elementos genéticos móveis, ampliando seu espectro de resistência e contribuindo para sua disseminação global. Portanto, é crucial entender a epidemiologia e as mudanças no padrão genético desse organismo (Gupta *et al.*, 2022).

No Brasil e em outros lugares, a resistência aos carbapenêmicos em *Acinetobacter* está principalmente relacionada à produção de OXA-23 (Chagas, *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2019; Rangel *et al.*, 2021; Royer *et al.*, 2015). Royer e colaboradores (2015), conduziram um estudo com amostras do complexo ACB isoladas a partir de pacientes em ventilação mecânica, assistidos em UTI de um hospital universitário em Uberlândia, MG, e verificaram que 70,6% dessas amostras eram produtoras de OXA-23, sendo que todos os isolados do complexo ACB resistentes ao imipenem analisados também eram positivos para OXA-23. Oliveira e colaboradores (2019) em um estudo com amostras clínicas do complexo ACB isoladas em dois hospitais localizados em Niterói, RJ, também observaram altas taxas de resistência aos carbapenêmicos (>90%), bem como um elevado percentual (96,5%) de amostras positivas para o gene *blaOXA-23* (Oliveira *et al.*, 2019).

A disseminação de *Acinetobacter* multirresistente na Europa não se restringe apenas aos hospitais de uma cidade, mas ocorre em nível nacional através da transferência de pacientes entre hospitais. Por exemplo, houve a propagação do chamado clone Sudeste e dos clones OXA 23 1 e 2 no sudeste da Inglaterra. A transferência internacional de pacientes colonizados levou à introdução e subsequente disseminação epidêmica de cepas multirresistentes do complexo ACB de países europeus do sul para países no norte, como Bélgica e Alemanha (Howard *et al.*, 2012).

Altas taxas de resistência antimicrobiana, entre amostras do complexo ACB, têm sido observadas no norte, leste e sul da Europa, na América Latina, bem como em muitos países asiáticos e do Levante da Liga Árabe (Iraque, Jordânia, Líbano, territórios palestinos e Síria) (Kyriakidis *et al.*, 2021; Rangel *et al.*, 2021). Este patógeno apresenta resistência intrínseca a diferentes antibióticos, como penicilinas, macrolídeos, trimetoprima e fosfomicina. Além disso, vários estudos recentes relataram resistência aos carbapenêmicos, fluorquinolonas, aminoglicosídeos e cefalosporinas de amplo espectro (Sousa *et al.*, 2019; Rangel *et al.*, 2021).

No Brasil, de acordo com o último boletim de Avaliação Nacional dos indicadores de

IRAS e Resistência Microbiana (RM) a taxa de resistência aos carbapenêmicos entre o complexo ACB isolados de pacientes assistidos em UTIs adulto, com infecções da corrente sanguínea ou do trato urinário foi de 86,7% e 89,4%, respectivamente (BRASIL, 2021).

Índices de resistência a antibióticos na América Latina revelaram-se entre os mais altos no mundo. No Brasil, os índices de resistência a imipenem em isolados de *Acinetobacter* sp. aumentaram de 12,6% no período de 1997-1999 para 71,4% no período de 2008-2010. Em 2005, as cepas de *A. baumannii* multirresistentes no Brasil eram responsáveis por 8,8% do total de infecções hospitalares em UTIs. Uma variedade de carbapenemases, principalmente a OXA-23, foi identificada em isolados de *A. baumannii* na América Latina, incluindo Brasil, Colômbia e Argentina (Vieira e Picoli, 2015).

No Brasil, dados do estudo de Rossi, mostram taxas de resistência aos carbapenêmicos no complexo ACB, que variavam de 25 a 45%, sendo o principal mecanismo a produção de OXA 23, detectada em 63% dos isolados (Rossi, 2011).

As regiões sul e sudeste do país apresentam elevada incidência de cepas multirresistentes deste microrganismo (Medeiros e Lincopan, 2013). Um estudo avaliou 274 isolados clínicos de *Acinetobacter* sp. provenientes de cinco hospitais da cidade de Porto Alegre, RS. Foi demonstrada uma alta (68%) porcentagem de isolados de *Acinetobacter* sp. multirresistentes, sendo que 69% dos isolados apresentavam resistência aos carbapenêmicos. Em 62% dos isolados, foi detectado o gene *blaOXA-23*, sendo que destes, 98% eram resistentes aos carbapenêmicos (Ferreira *et al.*, 2011; Vieira e Picoli, 2015).

Embora a OXA-23 seja a carbapenemase mais comumente detectada no CRAB em todo o mundo, estudos recentes relatam outros genes de carbapenemases entre amostras de *Acinetobacter*, em várias regiões. Além disso, a importância de vários elementos genéticos móveis também foi destacada (Gupta *et al.*, 2022).

O complexo ACB vem apresentando taxas altas de resistência há algumas décadas. De acordo com um relatório de vigilância apoiado pela indústria (MYSTIC) envolvendo dados de 48 hospitais europeus, obtidos entre 2002 e 2004, observou-se um percentual de 26,9% de isolados do complexo ACB resistentes ao meropenem e de 30,2% ao imipenem. A susceptibilidade a outros antibióticos também foi muito baixa, com apenas 32,4%, 34,0% e 47,6% sendo suscetíveis a ceftazidima, ciprofloxacina e gentamicina, respectivamente (Howard *et al.*, 2012).

Amostras de *Acinetobacter* produtoras de carbapenemases da classe B (metalo- $\beta$  lactamase) como IMP-1 e IMP-6, e da classe A de Ambler, como a KPC, também têm sido descritas, embora menos comumente (Tognim *et al.*,2004; Royer *et al.*, 2015; Schleicher *et al.*, 2013; Kyriakidis *et al.*,2021).

As beta-lactamases podem aumentar significativamente a resistência aos antibióticos quando colaboram com as proteínas da membrana externa (OMPs). A OmpA é a principal proteína da membrana externa no complexo ACB, sendo uma porina não específica de baixa permeabilidade com papel estrutural. Embora haja especulações de que a OmpA esteja envolvida no transporte de antibióticos para fora do espaço periplasmático, no estudo conduzido por Kyriakidis e colaboradores (2021) demonstrou-se que a OmpA permite a captação seletiva de pequenas moléculas como sulbactam, imipenem entre outras.

Resistência adquirida a aminoglicosídeos (enzimas modificadoras de aminoglicosídeos transmitidas por plasmídeos e 16S rRNA metilases) e fluoroquinolonas (mutações em *gyrA* e/ou *par C*) foram descritos em cepas de *A. baumannii* produtoras de carbapenemase. Devido ao aumento da resistência aos carbapenêmicos, agentes de segunda linha, como polimixinas e tigeciclina, têm sido considerados para o tratamento de infecções por CRAB. No entanto, foi relatado o surgimento de resistência às polimixinas (Rangel *et al.*,2021; Miller *et al.*,2022).

Entre as décadas de 1970 e 1980 o uso da polimixina foi quase completamente abandonado, devido ao surgimento de medicamentos com menor toxicidade. Nos últimos anos, houve um ressurgimento do interesse pelas polimixinas devido ao surgimento de bactérias gram negativas multirresistentes, especialmente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. A falta de novos antimicrobianos eficazes contra esses patógenos contribuiu para esse interesse renovado (Mendes *et al.*,2009).

As polimixinas são peptídeos cíclicos com carga positiva que interagem com o lipídeo A, um componente dos lipopolissacarídeos (LPS) presentes na membrana externa de bactérias Gram-negativas (Lima *et al.*,2021; Mendes *et al.*,2009; Genteluci *et al.*,2016). Este grupo é composto por cinco substâncias químicas: polimixinas A, B, C, D e E (colistina). (Lima *et al.*,2021). Contudo, essa classe de antimicrobianos pode causar efeitos adversos graves, incluindo nefrotoxicidade (principalmente insuficiência renal aguda) e neurotoxicidade. Ademais, outros efeitos colaterais, como alergias, febre e eosinofilia, também podem ocorrer (Genteluci *et al.*,2016). Sendo assim, apenas as polimixinas B e E são utilizadas na prática

clínica devido à alta toxicidade das demais (Lima *et al.*,2021; Mendes *et al.*,2009).

O mecanismo de ação das polimixinas consiste em romper a integridade da membrana celular bacteriana. Isso ocorre porque os polipeptídeos catiônicos interagem com moléculas de lipopolissacarídeos (PLS) e fosfolípídeos presentes na superfície externa das bactérias, removendo moléculas de cálcio e magnésio que estabilizam a parede celular. Esse processo aumenta a permeabilidade das membranas bacterianas, o que leva à liberação dos componentes celulares e, conseqüentemente, à ruptura da parede celular e da membrana citoplasmática da bactéria (Lima *et al.*,2021). Embora o mecanismo de ação exato seja desconhecido, acredita-se que a cauda hidrofóbica das polimixinas seja crucial para induzir danos à membrana, sugerindo um modo de ação semelhante ao detergente (Kyriakidis *et al.*,2021).

A polimixina B tem um espectro de ação que se concentra em bactérias Gram-negativas, sendo especialmente indicada para o tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosas* e complexo *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (Lima *et al.*,2021).

As polimixinas, tanto a polimixina B, quanto a polimixina E, são utilizadas no tratamento de infecções causadas por CRAB (*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos) (Bartal *et al.*, 2022; Lima *et al.*,2021; Mendes *et al.*,2009). A colistina tem sido utilizada com algum sucesso no tratamento de pneumonia, bacteremia e meningite causadas por CRAB. Uma meta-análise de seis estudos, com um total de 359 pacientes, comparou o uso da colistina com carbapenêmicos ou ampicilina/sulbactam em altas doses, e não foram observadas diferenças significativas nos resultados clínicos para pacientes com PAV. No entanto, é importante destacar que o estudo também incluiu outros patógenos multirresistentes, incluindo *Pseudomonas* spp. (Bartal *et al.*,2022).

A nefrotoxicidade é o efeito adverso mais grave relacionado ao uso de colistina. Uma meta-análise de 237 estudos, envolvendo um total de 35.569 pacientes, revelou uma taxa de nefrotoxicidade de 39%. Foi observado que a probabilidade de desenvolver nefrotoxicidade é significativamente maior com terapias à base de polimixina em comparação com regimes não baseados em polimixina (OR 2,23). Diversos fatores podem afetar a ocorrência de nefrotoxicidade, incluindo a dose administrada, a idade do paciente, o uso simultâneo de outras substâncias nefrotóxicas, bem como a administração concomitante de diuréticos, glicopeptídeos ou vasopressores. Além disso, foram relatados casos de falha clínica e desenvolvimento de

resistência durante o tratamento com polimixinas em monoterapia. Portanto, é recomendado o uso preferencial das polimixinas em combinação com pelo menos outro agente, como ampicilina-sulbactam, para o tratamento de infecções causadas por CRAB (Bartal *et al.*,2022; Wagenlehner *et al.*,2020).

A resistência às polimixinas é geralmente incomum entre microrganismos Gram-negativos não fermentadores (Genteluci *et al.*,2016). No entanto, o uso crescente de polimixinas tem sido associado a uma maior taxa de resistência de bactérias Gram-negativas, incluindo o complexo ACB. (Miller *et al.*,2022; Li *et al.*,2019) Durante a pandemia, essa tendência de aumento da resistência foi observada, com dados do LACEN (PR) indicando um aumento de 20% no percentual de resistência à polimixina em 2021 (Miller *et al.*,2022; ANVISA 2021).

No estudo conduzido por Genteluci e colaboradores (2016), foi observado um alto número de isolados do complexo ACB resistentes à polimixina B. Esses resultados contrastam com estudos realizados no Irã e no México, onde os isolados mostraram 100% de susceptibilidade à polimixina B (Najar *et al.*,2015). Em alguns estudos, a polimixina B foi o único antimicrobiano eficaz contra o complexo ACB (Tognim *et al.*,2006; Liu *et al.*,2014). Além disso, em isolados coletados na América Latina em 2001, a polimixina B demonstrou excelente atividade, com 96,4% dos isolados sendo suscetíveis a ela (Genteluci *et al.*, 2016; Tognim *et al.*,2006).

No presente estudo, apenas seis isolados, provenientes de três hospitais brasileiros diferentes, foram classificados como resistentes à polimixina, sendo que apenas um deles também era resistente a carbapenêmicos. Apesar desses relatos de alta susceptibilidade de isolados às polimixinas, nos últimos anos o uso intensivo de polimixinas levou à seleção de isolados do complexo ACB resistentes a esses antibióticos. Já foram relatadas taxas de resistência de 40,7% na Espanha e 30,6% na Coreia. Mais recentemente, isolados do complexo ACB resistentes à polimixina B também foram recuperados no Irã e nos Estados Unidos (Genteluci *et al.*, 2016).

De acordo com o estudo de Rolain e colaboradores (2011), foi observado que as taxas de resistência à polimixina aumentariam à medida que o uso de antimicrobianos se tornasse mais comum, especialmente no tratamento de infecções causadas por CRAB. Isso ocorre devido ao desenvolvimento de resistência por meio de adaptação à pressão seletiva exercida

pelo antimicrobiano (Genteluci *et al.*, 2016; Rolain *et al.*, 2011).

Em suma, a importância clínica das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), causadas por *Acinetobacter* spp. e a confirmação da existência de cepas com resistência múltipla em ambientes hospitalares ressaltam a necessidade de se aprofundar no conhecimento da epidemiologia dessas infecções, visando implementar medidas mais efetivas para prevenir e controlar esse patógeno (Sousa *et al.*, 2019).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

- Avaliar os perfis de susceptibilidade das amostras de *Acinetobacter* spp. isoladas a partir de pacientes internados no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), particularmente em Centros de Tratamento Intensivo, durante o ano de 2022.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Coletar os dados no sistema operacional do Laboratório de Microbiologia do Hospital;
- Quantificar o número de amostras de *Acinetobacter* spp. isoladas, de acordo com o setor hospitalar e o material clínico, com ênfase nos Centros de Tratamento Intensivo;
- Levantar e analisar os perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos das amostras de *Acinetobacter* spp., com ênfase naquelas isoladas nos Centros de Tratamento Intensivo;
- Investigar a ocorrência de multirresistência, entre as amostras analisadas.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Caracterização do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo, a partir da análise dos dados microbiológicos referentes ao isolamento de amostras de *Acinetobacter* spp., durante a rotina do Laboratório de Microbiologia, do Serviço de Patologia Clínica, do Hospital Universitário Antônio Pedro, a partir de diferentes materiais clínicos obtidos de pacientes ambulatoriais ou internados nos diferentes setores do Hospital, com ênfase nos setores do Centro de Tratamento Intensivo (CTI) adulto, bem como nos de Unidades Intensivas (UIs), que incluem a Unidade Coronariana (UCO) e a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neo), durante o período de janeiro a dezembro de 2022.

#### 3.2 Caracterização do local do estudo

O hospital é considerado, na hierarquia do SUS (Sistema Único de Saúde), como um hospital de nível terciário e quaternário. O hospital oferece atendimento ambulatorial, bem como de internação, com cerca de 280 leitos ativos e atende a população da Região Metropolitana II que engloba as cidades de Niterói, Itaboraí, Maricá, Rio Bonito, São Gonçalo, Silva Jardim e Tanguá.

#### 3.3 Descrição das análises bacteriológicas realizadas no laboratório

Os exames microbiológicos seguem Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) do Laboratório e incluem o processamento primário dos diferentes materiais clínicos que são semeados em meios de culturas apropriados para cada tipo de material, tais como o meio de Agar Chocolate, Agar Sangue e Ágar MacConkey, entre outros, visando o isolamento de possíveis patógenos.

A partir do isolamento das colônias bacterianas, no processamento primário, a identificação da espécie foi realizada através do sistema automatizado BD Phoenix™ (*Becton, Dickinson and Company*, EUA).

Os perfis de susceptibilidade foram determinados por testes de disco-difusão, segundo os critérios do BrCast (*Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), de 2022.



Os discos de antimicrobianos (CECON, São Paulo, SP) utilizados foram: Imipenem (10µg), Meropenem (10µg), Ciprofloxacina (5µg), Amicacina (30µg), Gentamicina (10µg) e Tobramicina (10µg). Os resultados frente à Polimixina B foram obtidos através do sistema comercial de microdiluição em caldo, Policimbac® (Probac do Brasil, São Paulo, SP) e a leitura e interpretação dos resultados foram de acordo com os critérios do BrCast (2022).

### 3.4 Levantamento e análise dos dados

Os dados foram obtidos através do acesso ao sistema de gerenciamento de informações e dados, SOUL MV Hospitalar, utilizado pelo Laboratório, vinculado ao Serviço de Patologia Clínica do HUAP. Os dados foram filtrados com os resultados liberados da rotina pelo Laboratório de Microbiologia, de isolamento de *Acinetobacter* spp., a partir dos diferentes materiais clínicos de pacientes atendidos nos diversos setores hospitalares, entre os meses de janeiro e dezembro de 2022. Em adição, os dados referentes às amostras pertencentes a outras espécies que não *Acinetobacter* sp. isoladas nos setores do CTI e de UIs também foram filtrados.

Foram registrados durante o ano do estudo, cerca de 2.750 resultados positivos para culturas de materiais clínicos diversos, sendo que 57 amostras foram identificadas como complexo *Acinetobacter baumannii*, correspondendo a 2% do total das culturas com resultados positivos.

Para a análise dos perfis de susceptibilidade, foram filtrados apenas os resultados referentes às amostras de *Acinetobacter* spp. Apenas uma amostra foi considerada, entre amostras de um mesmo paciente obtidas a partir de um mesmo tipo de material clínico e/ou coletados no mesmo dia.

Amostras resistentes a três ou mais classes de antimicrobianos foram consideradas multirresistentes (Magiorakos et. al, 2012).

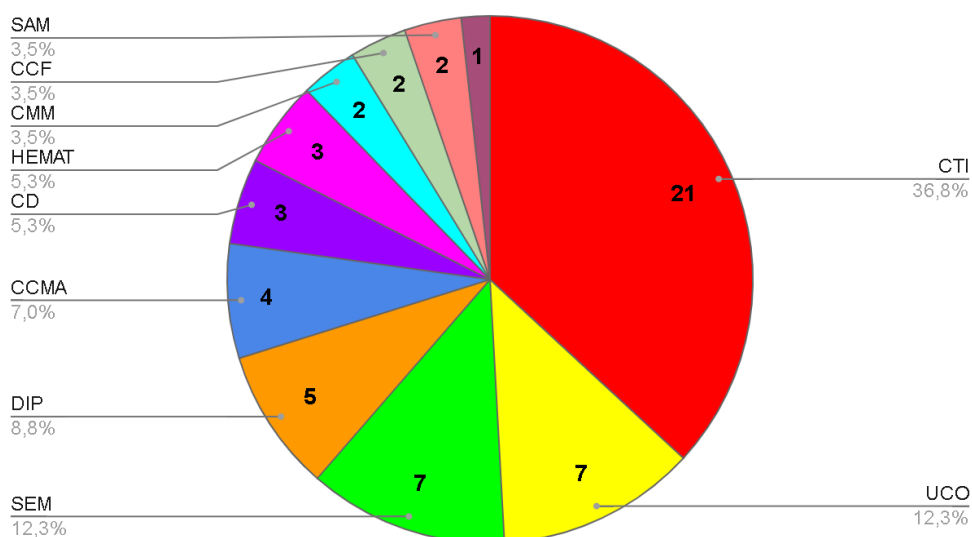
Cabe ressaltar que nenhuma amostra de *Acinetobacter* spp. foi isolada a partir de pacientes internados na UTI-Neo, no período do estudo.

Os dados foram organizados, tratados e analisados no programa Microsoft® Excel® 2010.

#### 4. RESULTADOS

Foram analisados dados referentes às amostras do complexo *Acinetobacter baumannii* isoladas a partir de diferentes materiais clínicos, com ênfase nos setores do Centro de Tratamento Intensivo (CTI) adulto e da Unidade Intensiva UCO, por serem setores hospitalares mais críticos. Além disso, dados gerais referentes às amostras de espécies de cocos Gram-positivos (CGP) e de bacilos Gram-negativos (BGN), isoladas no CTI adulto e na UCO também foram analisados.

O CTI adulto foi o setor hospitalar com maior percentual de isolamento das amostras de complexo ACB (36,8%; N=21), seguido da UCO e do Serviço de Emergência (12,3%; N=7, cada), Setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias (8,8%; N=5), Clínica Cirúrgica Masculina (7%; N=4), Centro de Diálise e Clínica Hematológica (5,3%; N=3, cada), Clínica Médica Masculina, Clínica Cirúrgica Feminina e Serviço de Ambulatório (3,5 %; N=2, cada) e do Serviço de Nefrologia (1,8%; N= 1) (**Figura 1**).

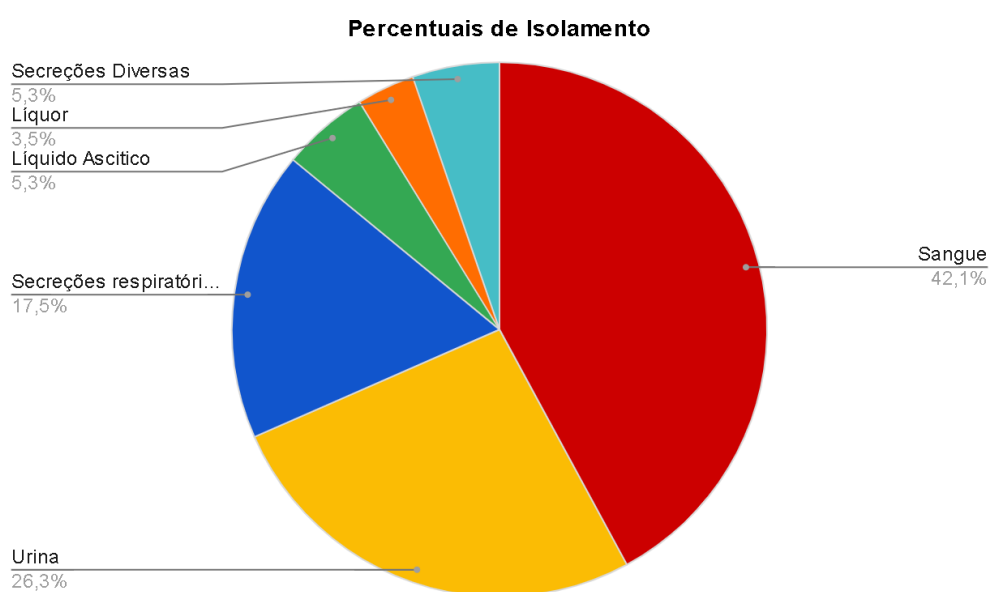


**Figura 1.** Distribuição dos percentuais de isolamento de 57 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii*, de acordo com o setor de atendimento do Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022

CTI: Centro de Tratamento Intensivo (adulto); CCF: Clínica Cirúrgica Feminina; CCMA: Clínica Cirúrgica Masculina; CD: Centro de Diálise; CMM: Clínica Médica Masculina; DIP: Doenças infecciosas e parasitárias; HEMAT: Clínica Hematológica; SAM: Serviço de Ambulatório; SEM: Serviço de Emergência; SNEFRO: Serviço de Nefrologia; UCO: Unidade Coronariana.

Em relação às fontes de isolamento, as amostras do complexo ACB foram mais frequentemente isoladas a partir de sangue (24/57; 42,1%), seguido por urina (15/57; 26,3%) e secreções respiratórias (10/57; 17,5%), que incluíram aspirado traqueal (n=6) e lavado bronco alveolar (n=4).

A distribuição dos percentuais de isolamento das 57 amostras, de acordo com os materiais clínicos, está apresentada na figura 2.



**Figura 2.** Distribuição dos percentuais de isolamento de 57 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii*, de acordo com o material clínico obtido de pacientes atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022

Entre o total de amostras do complexo ACB isoladas a partir de secreções respiratórias, um elevado percentual de isolamento (7/10;70%), foi observado entre aquelas obtidas de pacientes atendidos nos setores do CTI (N = 6) e UCO (N=1) e mais da metade das amostras isoladas a partir de sangue (13/24;54,2%) foi obtida de pacientes internados nesses setores críticos (CTI, N=12; UCO, N=1). Porém, em relação à urina verificou-se um percentual de isolamento menor (5/15; 33,3%) nos setores do CTI (N = 2) e UCO (N=3), observando-se que esse material clínico foi coletado de pacientes assistidos em um número maior de setores.

A tabela 1 mostra a distribuição das amostras por material clínico de acordo com o

setor hospitalar de atendimento.

**Tabela 1.** Distribuição de 57 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii* isoladas de pacientes atendido no Hospital Universitário Antônio Pedro, durante o ano de 2022, por material clínico de acordo com o setor hospitalar

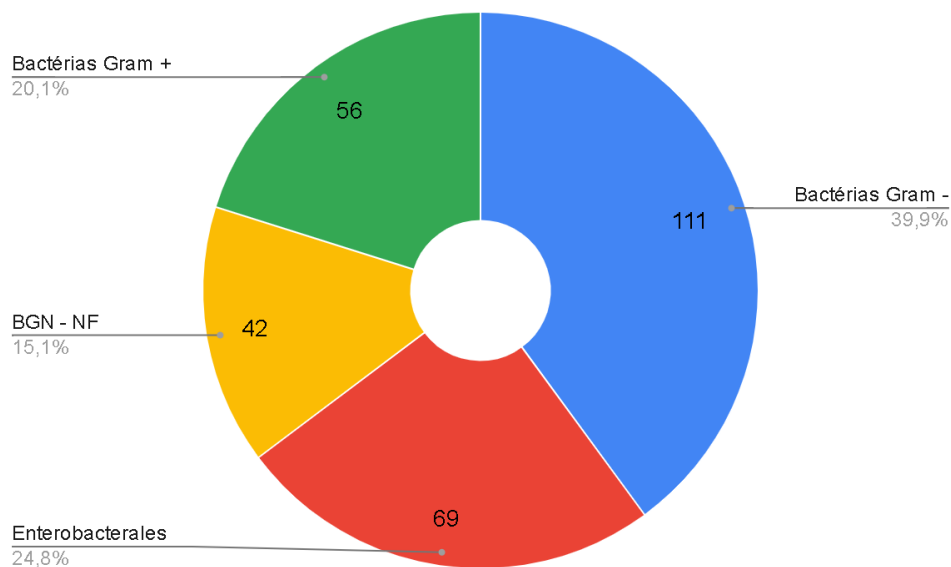
Setores	Materiais Clínicos						
	Sangue	Urina	Sec. Resp.	Liq. Asc.	Secr. Div*	Liquor	Frag. Tec.
CTI	12	2	6	1	-	-	-
CCF	-	-	-	1	-	-	1
CCMA	2	-	-	1	1	-	-
CD	-	3	-	-	-	-	-
CMM	-	2	-	-	-	-	-
DIP	2	2	-	-	1	-	-
HEMAT	3	-	-	-	-	-	-
SAM	-	-	2	-	-	-	-
SEM	4	2	1	-	-	-	-
SNEFRO	-	1	-	-	-	-	-
UCO	1	3	1	-	-	2	-
<b>Totais (%)</b>	24 42,1%	15 26,3%	10 17,5%	3 5,3%	2 3,5%	2 3,5%	1 1,8%

CTI: Centro de tratamento intensivo; CCF: Clínica Cirúrgica Feminina; CCMA: Clínica Cirúrgica Masculina; CD: Centro de Diálise; CMM: Clínica Médica Masculina; DIP: Doenças infecciosas e parasitárias; HEMAT: Clínica Hematológica; SAM: Serviço de Ambulatório; SEM: Serviço de Emergência; SNEFRO: Serviço de Nefrologia; UCO: Unidade Coronariana. Sec. Resp. Secreções Respiratórias (incluem 6 amostras de aspirado traqueal e 4, de lavado bronco-alveolar); Frag. Tec.: Fragmento de Tecido; Liq. Asc.: Líquido Ascítico; \*Secr. Div: Secreções Diversas (incluem: Secreção de Ferida e Secreção de Ouvido, uma de cada).

Considerando os resultados de culturas positivas obtidas de pacientes internados nos setores do CTI adulto e UCO do HUAP, verificou-se um total de 167 amostras isoladas (CTI = 160; UCO = 7), no ano de 2022.

Desse total, 56 amostras (33,5%) foram de bactérias Gram-positivas (BGP) e 111 (66,5%) de Bacilos Gram-negativos (BGN). Entre as 111 amostras de BGN isoladas, 69 (62,2%) corresponderam a espécies de *Enterobacterales* e 42 amostras (37,8%) foram identificadas como sendo de BGN não fermentadores (BGN-NF).

Entre as 42 amostras de BGN-NF, 28 (66,7%) amostras foram identificadas como sendo *A. baumannii* ou pertencentes ao complexo *Acinetobacter baumannii* e 14 (33,3%) corresponderam à espécie *P. aeruginosa* (**Figura 3**).

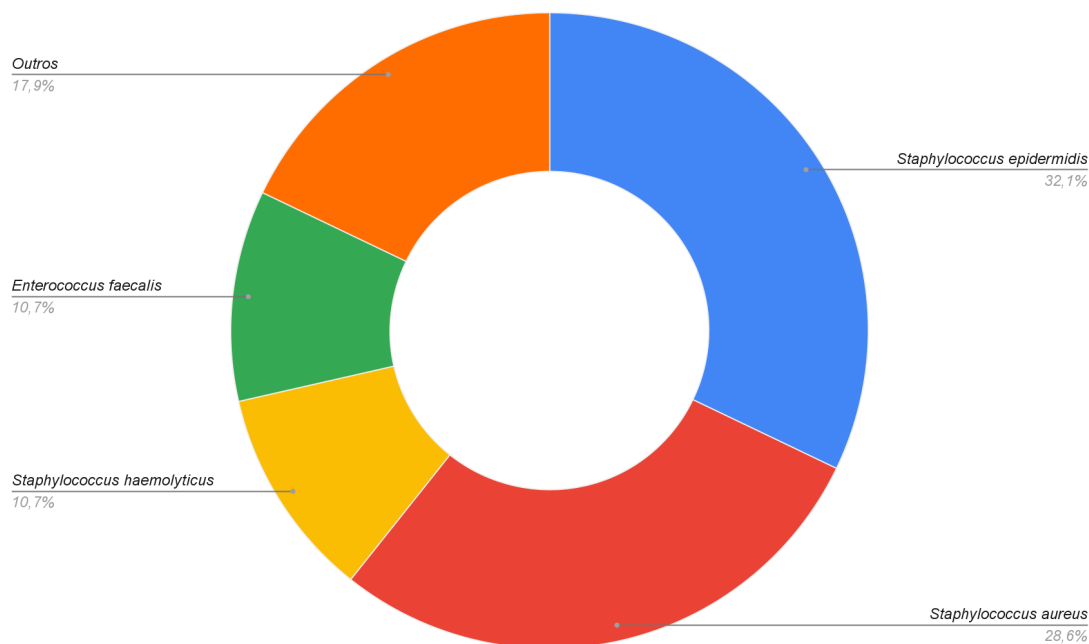


**Figura 3.** Percentuais de isolamento de grupos de bactérias, no Centro de Tratamento Intensivo e na Unidade Coronariana do Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022

Gram -: Gram-Negativas; Gram +: Gram-Positivas; BGN-F: Bactéria Gram-Negativa Não Fermentadora.

Das 56 amostras identificadas como sendo de espécies de bactérias Gram-positivas, isoladas no CTI adulto, as mais frequentes foram *Staphylococcus epidermidis* (18/56;32,1%) e *S. aureus* (16/56;28,6%), seguidas de *Enterococcus faecalis* e *S. haemolyticus* (6/56;10,7%, cada), *S. capitis* (3/56;5,4%), *E. faecium* (2/56;3,6%), *S. lentus*, *S. caprae*, *S. hominis*, *Streptococcus pyogenes* e *Paenibacillus* sp. (1/56;1,8% cada) (Figura 4).

Entre as bactérias Gram-positivas, as pertencentes ao gênero *Staphylococcus* foram as mais frequentes (46/55; 82%), destacando-se as do grupo dos estafilococos coagulase negativos (30/55; 54%). Nenhuma amostra de CGP foi isolada na UCO (Figura 4).

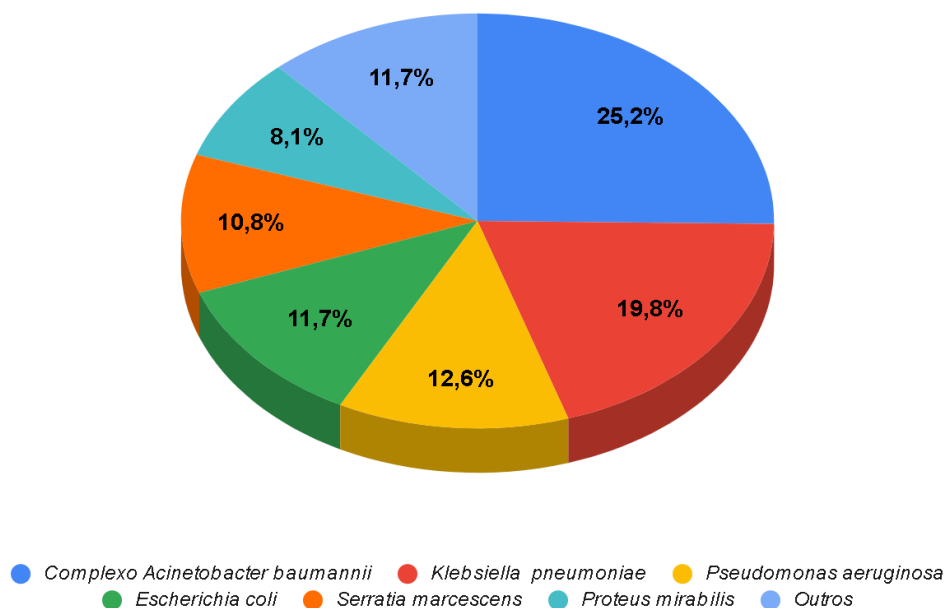


**Figura 4.** Distribuição dos percentuais de isolamento de bactérias Gram positivas, no Centro de Tratamento Intensivo, do Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022

Considerando apenas o grupo das espécies bacterianas Gram-negativas isoladas no CTI adulto (N=104) e na UCO (N=7), totalizando 111 amostras, observou-se que o complexo ACB foi o patógeno mais frequentemente isolado (28/111;25,2%), seguido de *K. pneumoniae* (22/111;19,8%); *P. aeruginosa* (14/111;12,6%), *E. coli* (13/111;11,7%), *Serratia marcescens* (12/111;10,8%) e *Proteus mirabilis* (9/111;8,1%). Cabe ressaltar que todas as sete amostras isoladas a partir de pacientes internados na UCO foram do complexo ACB.

Vale destacar que complexo *Acinetobacter baumannii* foi a espécie bacteriana mais isolada nesses setores (28/167: 16,8%), seguida de *K. pneumoniae* (22/167;13,2%);

Em contrapartida, as seguintes espécies de bactérias Gram-negativas apresentaram menores percentuais de isolamento nesses setores críticos: *Enterobacter cloacae complex* e *Klebsiella oxytoca* (3/2,7%, cada); *Klebsiella ozaenae* e *Klebsiella aerogenes* (2/1,8%, cada), *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii* e *Aeromonas hydrophila*, com apenas 1 isolado cada (0,9%) (**Figura 5**).



**Figura 5.** Distribuição dos percentuais de isolamento de bactérias Gram-negativas no Centro de Tratamento Intensivo adulto e na Unidade Coronariana, do Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022.

A distribuição dos gêneros ou espécies isoladas nos setores do CTI e da UCO, de acordo com a fonte de isolamento, está demonstrada na Tabela 2. A análise desses dados mostrou que o complexo ACB foi o microrganismo mais isolado nesses setores (28/167;16,8%), seguido de *K. pneumoniae* (22/167; 13,2%). Ainda que, entre os BGN, esse patógeno foi o mais frequentemente isolado a partir de secreções respiratórias (7/14;50%) e sangue (13/47;27,7%) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição de 167 microrganismos isolados nos setores do CTI e UCO do Hospital Antônio Pedro, de acordo com a fonte, durante o ano de 2022

Microrganismo	Fonte de Isolamento (N)				
	Sangue	Urina	Sec. Resp.	Sec. Div.	Liquor
<b>Gram Positivos (56)</b>					
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (18)	11	0	1	3	3
<i>Staphylococcus aureus</i> (16)	7	0	6	3	0
Outros SCN (12)	11	0	1	0	0
<i>Enterococcus</i> sp. (8)	3	5	0	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i> (1)	0	0	1	0	0
<i>Paenibacillus</i> sp. (1)	1	0	0	0	0
<b>Gram Negativos (111)</b>					
<i>complexo Acinetobacter baumannii</i> (28)	13	5	7	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (22)	12	6	3	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (14)	4	7	2	1	0
<i>Escherichia coli</i> (13)	2	7	0	4	0
<i>Serratia marcescens</i> (12)	5	2	1	4	0
<i>Proteus mirabilis</i> (9)	7	2	0	0	0
<i>Klebsiella</i> sp. (7)	3	3	0	1	0
Outras <i>Enterobacterales</i> (6)	1	2	1	2	0
<b>TOTAIS (167)</b>	<b>80</b>	<b>39</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>5</b>

Sec. Resp.: Secreções respiratórias (aspirado traqueal, lavado bronco-alveolar e líquido pleural); Sec. Div. Secreções diversas (nasal, de ferida, de abscesso, de linfonodo, fragmentos de tecidos, líquidos ascítico e peritoneal).

Do total de 57 amostras, foram analisados os perfis de susceptibilidade de 55 amostras do complexo ACB, uma vez que duas dessas amostras foram obtidas a partir do mesmo material clínico e coletadas no mesmo dia, do mesmo paciente (um internado no CTI e o outro, no CD).

Foram verificados elevados percentuais de resistência, sendo que a maior taxa foi observada frente à gentamicina (96,4%), seguida pelos percentuais em relação à ciprofloxacina, imipenem, meropenem e tobramicina (94,5%, cada) e amicacina (92,7%). Todas as 55 amostras (100%) apresentaram sensibilidade à polimixina B.

Vale ressaltar que das 55 amostras analisadas do complexo ACB, 52 (94,5%) apresentaram MDR, sendo resistentes a cinco ou seis, dos sete antimicrobianos testados. Os perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos das amostras do complexo ACB analisadas estão demonstrados na tabela 3.



**Tabela 3.** Perfis de susceptibilidade de 55 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii* isoladas no Hospital Universitário Antônio Pedro, no ano de 2022, de acordo com testes de difusão em agar

Antimicrobianos	Nº de Amostras (%)		
	Sensível	Intermediário	Resistente
amicacina	4 (7,3%)	0%	51 (92,7%)
ciprofloxacina	0%	3 (5,5%)	52 (94,5%)
gentamicina	2 (3,6%)	0%	53 (96,4%)
imipenem	3 (5,5%)	0%	52 (94,5%)
meropenem	3 (5,5%)	0%	52 (94,5%)
polimixina B*	55 (100%)	0%	0%
tobramicina	3 (5,5%)	0%	52 (94,5%)

S: sensível dose padrão; I: sensível dose aumentada.

\*As amostras foram testadas frente à polimixina B através do sistema comercial Policimbac®, de microdiluição em caldo.

Todas as amostras isoladas na maioria dos setores (7/10), incluindo CTI, UCO, CCF, CMM, CD, SAM e SNEFRO, foram resistentes a todos os antimicrobianos testados, exceto polimixina B. O setor que apresentou menores taxas de isolamento de amostras resistentes foi o de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP), seguido do Serviço de Emergência. Ressalta-se que, entre as três amostras obtidas de pacientes atendidos na Clínica Hematológica, duas foram resistentes a todos os antimicrobianos, exceto polimixina e uma, que foi sensível à amicacina e polimixina B, apresentou resistência aos outros cinco antimicrobianos testados, sendo também classificada como MDR (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Distribuição dos percentuais de resistência, frente aos antimicrobianos testados, entre as 55 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii*, isoladas no Hospital Antônio Pedro no ano de 2022, de acordo com o setor de atendimento

Antimicrobiano	Setores Hospitalares/Nº de Amostras									
	CTI/UCO (27)	CCF (2)	CCMA (4)	CMM (2)	CD (2)	DIP (5)	HEMAT (3)	SAM (2)	SEM (7)	SNEFRO (1)
amicacina	100%	100%	100%	100%	100%	60%	66,7%	100%	85,7%	100%
ciprofloxacina	100%	100%	100%	100%	100%	60%	100%	100%	85,7%	100%
gentamicina	100%	100%	100%	100%	100%	80%	100%	100%	85,7%	100%
imipenem	100%	100%	100%	100%	100%	60%	100%	100%	85,7%	100%
meropenem	100%	100%	100%	100%	100%	60%	100%	100%	85,7%	100%
polimixina B	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
tobramicina	100%	100%	100%	100%	100%	60%	100%	100%	85,7%	100%

## 5. DISCUSSÃO

No presente estudo, foi isolado um total de 57 amostras de complexo *Acinetobacter baumannii*, nos diferentes setores hospitalares do HUAP. A maioria dos isolados foi obtida a partir de pacientes atendidos no CTI adulto (36,8%), seguido da UCO (12,3%) e SEM (12,3%). Pacientes em CTIs são muito mais suscetíveis à aquisição de IRAS, do que em outras unidades hospitalares. Isso ocorre devido à maior vulnerabilidade desses pacientes, geralmente debilitados, e submetidos a procedimentos invasivos (Costa *et al.*, 2019; Rangel *et al.*, 2021). Vários surtos hospitalares por *A. baumannii*, envolvendo pacientes internados em CTIs, são relatados na literatura (Vieira e Picoli, 2015; Warde, Davies e Ward, 2019; Hecht *et al.*, 2022; Shinohara *et al.*, 2022).

Albuquerque e colaboradores (2021) conduziram um estudo envolvendo 35 isolados de *Acinetobacter* spp. obtidos de pacientes internados em um hospital terciário do Recife-PE, e observaram uma maior frequência de isolamento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), embora em um percentual mais alto (54,3%;19/35). Além disso, nesse estudo a Unidade Coronariana contribuiu com 20% (7/35) dos isolados, seguida pela Emergência Geral, com 14,3% (5/35) (Albuquerque *et al.*, 2021).

No presente estudo, o maior percentual de isolamento das 57 amostras de Complexo ACB obtidas de pacientes atendidos nos diferentes setores hospitalares ocorreu a partir de sangue (42,1%), seguido pela urina (26,3%) e pelas secreções respiratórias (17,5%).

Leite e colaboradores (2021) conduziram um estudo que incluiu 144 amostras bacterianas obtidas de pacientes assistidos na UTI de um hospital universitário do Sertão de Pernambuco (HU-Univasf), durante o período de janeiro a junho de 2019. Nesse estudo, a principal fonte de isolamento *A. baumannii* foi aspirado traqueal (75,8%), seguido de sangue (15,2%) e urina (9,1%).

Dados semelhantes foram observados no estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2019), envolvendo 114 isolados de complexo ACB, coletados entre março e dezembro de 2013, de diferentes espécimes clínicos de pacientes em dois hospitais localizados em Niterói-RJ. Nesse estudo a fonte de isolamento mais frequente foi a do trato respiratório inferior (37%), seguida de sangue (23,5%) e urina (14,3%). É válido ressaltar que complexo ACB é considerado uma das principais causas de pneumonias associadas à ventilação mecânica, sendo também um importante agente de bacteremias e infecções urinárias, no ambiente hospitalar (BRASIL, 2020; Cangussu *et al.*, 2020; Rangel *et al.*, 2021).

Estudos de revisão apontam que, *A. baumannii* é um dos principais patógenos hospitalares, podendo ser, dependendo do contexto, o primeiro ou segundo patógeno mais frequentemente associado com infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), especialmente em pacientes internados em UTIs (Cangussu *et al.*,2020; Mendes *et al.*,2020).

No presente estudo, verificou-se um maior isolamento de BGN, em comparação às espécies de Gram-positivas, nos setores do CTI e da UCO. Entre os BGN isolados nesses setores críticos, complexo ACB foi o patógeno mais frequentemente isolado, seguido por *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *E. coli*, sendo que o complexo ACB também foi o primeiro patógeno mais frequente, considerando todas as outras espécies isoladas nesses setores.

Os resultados obtidos no presente estudo são consistentes com os de outros estudos, onde complexo *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae* foram identificados como os três bacilos Gram-Negativos mais frequentemente isolados em UTIs (Reis *et al.*,2013; Cardoso *et al.*,2016; Mota *et al.*, 2018). No estudo de Leite e colaboradores (2021), das 144 amostras de espécies bacterianas incluídas em seu estudo, *A. baumannii* (22,9%; N=33) foi a espécie bacteriana mais isolada de indivíduos internados na UTI de um hospital universitário seguida de *P. aeruginosa* (19,2%), *S. aureus* (16,7%) e *K. pneumoniae* (15,2%).

Entre os BGNs isolados no CTI adulto e na UCO (N=111), o complexo ACB foi o patógeno mais frequentemente recuperado a partir de secreções respiratórias (50%) e de sangue (27,7%). Semelhantemente, Melo e colaboradores (2015) observaram em seu estudo que a taxa mais elevada de isolamento de amostras de *A. baumannii* (37,9%) foi a partir de aspirado traqueal, contribuindo para isso o fato de que, pacientes internados em UTIs estão mais sujeitos à aquisição de pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV), uma das principais IRAs relacionadas a esse patógeno (Goel, Hogade e Karadesai, 2012; Mota *et al.*, 2018; Arnaya Villar e Garnacho-Montero, 2019; Cangussu *et al.*,2020; Melo *et al.*,2015).

A Vigilância e Controle de Patógenos de Importância Epidemiológica, SCOPE-Brasil foi utilizada para examinar a epidemiologia e microbiologia de infecções da corrente sanguínea nosocomiais (nBSIs), em 16 hospitais brasileiros (Marra *et al.*,2011). No estudo conduzido por Marra e colaboradores (2011), foram incluídos 2.563 pacientes com nBSIs, no período de 12 de junho de 2007 a 31 de março de 2010. De acordo com este estudo, entre os microrganismos Gram-negativos (58,5%) responsáveis pelas infecções da corrente sanguínea (ICS), em

pacientes internados na UTI, *Acinetobacter* spp. foi a segunda principal causa (11,4%) de ICS, sendo *K. pneumoniae* o BGN mais frequente (12%).

Em relação aos perfis de susceptibilidade, verificaram-se elevadas taxas de resistência (>90%) a todos os antimicrobianos testados (incluindo carbapenêmicos, aminoglicosídeos e quinolonas), com exceção da polimixina B. Entretanto, não houve uma grande diferença nas taxas de resistência entre as amostras isoladas nos setores críticos, do CTI adulto e UCO, em relação à maioria dos demais setores do hospital, uma vez que a elevada capacidade de adquirir resistência está relacionada a essa espécie. Entretanto, cabe ressaltar que os pacientes internados nos setores mais críticos, geralmente também são pacientes mais graves, com maior probabilidade de desfechos desfavoráveis por infecções causadas por esse microrganismo MDR (Leite *et al.*,2021).

Em relação aos dois carbapenêmicos testados, verificou-se um percentual de resistência de 94,5%, no presente trabalho. Um estudo do SENTRY (2012), um programa de vigilância antimicrobiana global, observou um aumento na proporção de *Acinetobacter* resistente a carbapenêmicos, com uma taxa de 70%, entre o período de janeiro de 2008 a dezembro de 2010 (Gales *et al.*,2012).

Em um estudo realizado por Corrêa e colaboradores (2012), com 119 isolados clínicos de *Acinetobacter* spp. obtidos de diferentes espécimes clínicos, de 100 pacientes internados no HUAP, durante o período de julho de 2007 a julho de 2009, observou-se uma taxa de resistência semelhante, em torno de 70% aos carbapenêmicos (71,4% para imipenem e 69,7%, para meropenem), entre as amostras isoladas.

Já o estudo conduzido por Oliveira e colaboradores (2019), com amostras (N=61) isoladas no HUAP, no ano de 2013, observou-se um percentual de resistência aos carbapenêmicos bem mais elevado (92%), e ligeiramente mais baixo que aquele encontrado no estudo atual.

Considerando os dados obtidos nos estudos realizados no HUAP, é possível observar uma tendência de aumento nas taxas de resistência aos carbapenêmicos entre amostras de *Acinetobacter*, limitando drasticamente as opções de tratamento de infecções por esse patógeno, nessa instituição de saúde.

Percentuais semelhantes aos observados por nós foram encontrados em um estudo realizado por Miller e colaboradores (2022), que verificou o perfil de resistência aos carbapenêmicos, entre bactérias do complexo ACB, isoladas em 2020, durante a pandemia de

SARS-CoV-2, no Hospital Escola (HE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel/EBSERH). Os resultados obtidos mostraram uma taxa de resistência de 95% frente ao meropenem e de 93,7%, frente ao imipenem.

Por outro lado, em uma pesquisa realizada com amostras do complexo ACB obtidas de aspirados traqueais de pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco HU-UNIVASF/EBSERH, localizado no município de Petrolina-PE, durante o período de janeiro a junho de 2018, foram observados percentuais mais baixos de resistência, de 77% para imipenem e de 79%, para meropenem (Miller *et al.*,2022; Ribeiro *et al.*,2019).

Nos últimos anos, tem havido um aumento crescente na resistência aos carbapenêmicos, entre amostras de *Acinetobacter*, em várias áreas geográficas, incluindo países da América Latina, entre eles o Brasil (Oliveira *et al.*, 2019; Ibrahim *et al.*, 2021; Garcia-Betancour *et al.*, 2021). Isso é especialmente preocupante, uma vez que esses antimicrobianos são considerados uma das melhores opções terapêuticas para o tratamento de infecções graves causadas por essa bactéria (Oliveira *et al.*,2019; Scarcella *et al.*,2017).

Segundo a Nota Técnica conjunta da CGLAB / BrCAST e ANVISA n.347/2021, foi observado recentemente um aumento significativo no número de isolados bacterianos com perfil multirresistente aos antimicrobianos encaminhados aos laboratórios da rede SISLAB. Especificamente, houve um aumento de aproximadamente 130% nos envios de cepas do complexo *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, comparando-se os anos de 2018 para 2019 e 2020 para 2021.

De acordo com dados do Laboratório Central do Estado do Paraná, *A. baumannii* foi o quinto agente infeccioso mais frequente em 2019 e o segundo, em 2020. Além disso, foram observadas altas taxas de resistência aos carbapenêmicos e um aumento na resistência à polimixina (Silva *et al.*,2022). Esses dados enfatizam a importância desse patógeno MDR no nosso meio e do monitoramento das suas taxas de resistência, especialmente em relação a esses antimicrobianos.

Em uma pesquisa realizada entre 2015 e 2017, por um Programa de enfrentamento da resistência antimicrobiana (RAM) envolvendo uma ampla rede de Hospitais e Laboratórios europeus (165 laboratórios participantes, localizados em 20 países europeus) detectaram-se

taxas acima de 50% de isolados clínicos de CRAB, chegando a > 90% em alguns locais. A maioria desses laboratórios estava localizada na Grécia (n = 12), Turquia (n = 11), Itália (n = 9) e Romênia (n = 7) (Kostyanev *et al.*,2019).

Para o tratamento de infecções por *A. baumannii*, são utilizadas classes de antimicrobianos como carbapenêmicos, polipeptídicos (polimixina) e glicilciclina (tigeciclina). No entanto, as estratégias de tratamento atuais estão limitadas devido à propensão do patógeno em desenvolver resistência. Para superar essa limitação, a terapia combinada é frequentemente adotada, envolvendo o uso de dois ou três antimicrobianos de diferentes classes, o que proporciona um amplo espectro de cobertura e um efeito sinérgico contra o patógeno (Albuquerque *et al.*,2021).

Os aminoglicosídeos são amplamente reconhecidos como uma opção terapêutica importante (Bassetti *et al.*,2013), frequentemente utilizados em combinação com outras classes de antimicrobianos, especialmente os beta-lactâmicos. Esta classe de antimicrobianos inclui vários agentes, tais como a gentamicina, amicacina, tobramicina, estreptomicina, neomicina, canamicina, entre outros. Entre estes, a amicacina, gentamicina e tobramicina são os mais prescritos, sendo a amicacina e a tobramicina os que apresentam melhor eficácia para o tratamento de infecções pelo complexo ACB (Fishbain e Peleg, 2010).

No presente estudo, taxas elevadas de resistência foram encontradas frente aos aminoglicosídeos testados: amicacina (92,7%), gentamicina (96,4%) e tobramicina (94,5%). Cabe ressaltar que em estudo anterior, conduzido por Lisboa e colaboradores (2012), com 119 amostras de *Acinetobacter* isoladas no HUAP, no período de 2007 a 2009, foram observados percentuais de resistência à amicacina (34,5%) e à gentamicina (57,1%) bem mais baixos. Os resultados do presente estudo, em conjunto, sugerem que, atualmente, a utilização desses aminoglicosídeos no tratamento empírico de infecções por *Acinetobacter* no hospital do estudo poderia ter uma eficácia limitada.

Albuquerque e colaboradores (2021) observaram em seu estudo uma taxa de resistência à gentamicina ainda mais elevada, de 100%, porém, em relação à amicacina, o percentual verificado foi mais baixo, de 83%. Por outro lado, Leal e colaboradores (2020) e Da Paz Pereira e colaboradores (2020) descreveram uma frequência média de resistência a esses fármacos em torno de 50%, entre amostras de *Acinetobacter* isoladas em hospitais localizados na cidade de Recife, Pernambuco, durante os anos de 2014 e 2015 indicando um avanço no

perfil de resistência a esses fármacos.

No nosso estudo, foi constatado que 94,5% dos isolados apresentavam resistência à ciprofloxacina. É importante mencionar que taxas elevadas de resistência à ciprofloxacina, já foram relatadas em vários estudos, com amostras isoladas no Brasil (100%) (Carvalho *et al.*, 2009), bem como em várias outras partes como na China (98%) (Li *et al.*, 2007), na Tunísia (97,8%) (Chaari *et al.*, 2013) e na Colômbia (86%) (Reguero *et al.*, 2013). Apesar das quinolonas terem sido consideradas drogas promissoras para o tratamento de infecções causadas pelo complexo ACB, esses compostos deixaram de ser eficazes contra este patógeno na região da América Latina (Urban *et al.*, 2003).

Os resultados obtidos em um estudo de vigilância realizado no Brasil, entre os anos de 2007 e 2010, em 16 hospitais envolvendo 2.563 pacientes com infecção de corrente sanguínea, mostraram que entre as amostras de *Acinetobacter* spp., mais de 50% apresentavam resistência às cefalosporinas, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e carbapenêmicos. Para os carbapenêmicos, observaram-se taxas de 55,9% para Imipenem e 56,4% para Meropenem. Além disso, foram registradas taxas de 51,8% para Gentamicina e 73,4%, para Ciprofloxacina (Marra *et al.*, 2011).

Segundo Noto e colaboradores (2015), a resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* tem aumentado drasticamente nos últimos anos devido à emergência e disseminação desse patógeno nosocomial de importância crescente, devido à sua resistência emergente não apenas aos carbapenêmicos, mas a várias outras classes de antimicrobianos. O fenômeno de multirresistência é ocasionado por uma combinação de mecanismos que inclui inativação enzimática, efluxo ativo e diminuição da permeabilidade da membrana (Queiroz *et al.*, 2022)

Cabe ainda ressaltar que um alto percentual (94,5%) das amostras analisadas apresentaram MDR. Esse resultado está de acordo com a literatura que relata complexo ACB frequentemente como um patógeno multirresistente (Ganacho-Montero e Amava Villar, 2010; Ibrahim *et al.*, 2021; Jara *et al.*, 2021).

A polimixina B e a colistina têm sido bastante utilizadas como opções terapêuticas de último recurso contra infecções graves causadas por uma variedade de bactérias Gram negativas multirresistentes, incluindo o complexo ACB. No entanto, as bactérias Gram negativas podem apresentar mecanismos de resistência a esses antimicrobianos, incluindo

modificações nos lipopolissacarídeos, bombas de efluxo, formação de cápsulas e superexpressão da proteína de membrana externa OprH (Nota Técnica no 347/2021 - CGLAB/DAEVS/SVS/MS).

No presente estudo, todas as amostras testadas foram sensíveis (dose padrão) à polimixina, através do método de referência, da microdiluição em caldo. Em alguns estudos, a polimixina B foi o único antimicrobiano que demonstrou eficácia contra o complexo ACB (Tognim *et al.*,2006; Liu *et al.*,2014; Ricas *et al.*,2013). Um estudo retrospectivo foi realizado para avaliar dados clínicos e microbiológicos de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com cultura positiva para CRAB, de janeiro de 2018 a março de 2019, sendo que a polimixina B foi eficaz contra 98% dos isolados CRAB (Barth *et al.*,2019).

No estudo de Ricas e colaboradores (2013), no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, foram isoladas 184 amostras de *A. baumannii*, provenientes de pacientes internados no Hospital Universitário de Cuiabá – MT. Assim como no presente estudo, eles observaram que todas as cepas (100%) foram sensíveis à polimixina B.

Embora sejam relatados altos níveis de susceptibilidade entre isolados de complexo ACB à polimixina, o uso intensivo desses antibióticos nos últimos anos tem levado à seleção de isolados resistentes. A tendência de aumento de cepas resistentes a essa droga é preocupante, uma vez que este antimicrobiano frequentemente é utilizado como última opção para o tratamento de infecções por cepas pan-resistentes de *A. baumannii* (Machado *et al.*,2011).

No Brasil, recentemente, seis amostras de *A. baumannii* resistentes à polimixina B e à colistina foram relatadas entre 16 amostras associadas com um surto em um Hospital Universitário em Minas Gerais, correspondendo à uma incidência de 37,5% de resistência a esses antimicrobianos, no período estudado. Cabe ressaltar que, quatro dessas seis amostras foram consideradas pan-resistentes (Carrasco *et al.*, 2021). Neste contexto, enfatiza-se a importância do monitoramento desse fenótipo de resistência entre amostras de complexo ACB em Instituições de Saúde, incluindo o hospital do estudo.

## 6. CONCLUSÕES



- Um total de 57 amostras foi identificado como complexo *A. baumannii* durante o período do estudo. Desse total, 28 amostras (49%) foram isoladas nos Centros de Tratamento Intensivo do hospital do estudo (CTI adulto: 36,8%; UCO: 12,3%), reforçando a importância desse patógeno nesses setores hospitalares críticos.
- Entre as 57 amostras de complexo *A. baumannii*, o sangue foi a primeira fonte de isolamento (42,1%), seguida pela urina (26,3%) e secreções respiratórias (17,5%). Esses dados estão de acordo com a literatura que apontam a importância desse patógeno como causa de infecções da corrente sanguínea, urinárias e respiratórias.
- Um percentual de 70% das amostras obtidas a partir de secreções respiratórias, e de 54,2%, daquelas obtidas a partir de sangue, foi proveniente de pacientes atendidos nos setores do CTI e UCO. Esses dados reforçam a importância de complexo ACB como causa de infecções respiratórias e da corrente sanguínea em pacientes internados nesses setores críticos.
- Em contrapartida, em relação à urina, foi observado um percentual de isolamento menor (33,3%) nos setores do CTI adulto e UCO.
- Todas as amostras de complexo ACB foram sensíveis à polimixina B, reforçando que esse antimicrobiano permanece como uma boa opção terapêutica no tratamento de infecções por esse patógeno, no hospital do estudo.
- Por outro lado, as taxas de resistência à grande maioria dos antimicrobianos testados foram elevadas (>90%), incluindo os carbapenêmicos (imipenem e meropenem), aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina e tobramicina) e a quinolona (ciprofloxacina) e um elevado percentual das amostras analisadas (94,5%) foram multirresistentes.
- Em conjunto os dados analisados reforçam a importância desse patógeno multirresistente, particularmente nos Centros de Tratamento Intensivo, e apontam para uma grande limitação no arsenal terapêutico disponível para o tratamento das infecções por complexo ACB, no hospital do estudo.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albuquerque, AMS; *et al.* Investigação de genes de resistência a aminoglicosídeos em isolados clínicos de *Acinetobacter* spp. em um hospital de Recife - PE. ***Investigação, Sociedade e Desenvolvimento***, [S. l.] , v. 10, n. 12, pág. e543101220526, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i12.20526. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20526>. Acesso em: 22 jun. 2023.

Almeida, Z; Farias, L. Investigação epidemiológica das principais terapias hospitalares no Brasil e identificação dos patógenos responsáveis: uma revisão bibliográfica. ***Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde***, v. 1, n. 2, pág. 49-53, 2015.

Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. How should we treat *Acinetobacter* pneumonia? ***Curr Opin Crit Care***. 2019 Oct;25(5):465-472. doi: 10.1097/MCC.0000000000000649. PMID: 31335380.

Ayemem, Z; *et al.* Multidrug resistance pattern of *Acinetobacter* species isolated from clinical specimens referred to the Ethiopian Public Health Institute: 2014 to 2018 trend analysis. v. 16, n. 4, p. e0250896–e0250896, 2021. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0250896>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Bartal, C; *et al.* Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options. v. 11, n. 2, p. 683–694, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-022-00597-w>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Barth, PO; *et al.* Baixa taxa de resistentes à Polimixina B em isolados clínicos de *Acinetobacter Baumannii*. ***Clinical and biomedical research***. Porto Alegre, 2019.

Bassetti, M; *et al.* New antibiotics for bad bugs: where are we? v. 12, n. 1, p. 22–22, 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/1476-0711-12-22>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

BRASIL. ANVISA Boletim\_Informativo\_CECIH\_RJ\_2020\_Dados\_IRAS\_2019.pdf — ***Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA***. www.gov.br. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/>>

boletim\_informativo\_cecjh\_rj\_2020\_dados\_iras\_2019.pdf/view>. Acesso em: 20 jun. 2023.

BRASIL. ANVISA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 28 - *Avaliação Nacional dos indicadores de IRAS e RM* – 2021 Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-r/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos-1/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos>>. Acesso em 10/04/23.

Cangussu, EWS; *et al.* Importância do *Acinetobacter baumannii* no ambiente hospitalar. *Journal of Biotechnology and Biodiversity*, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 041–046, 2020. DOI: 10.20873/jbb.uft.cemaf.v8n1.cangussu. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/JBB/article/view/7724>. Acesso em: 22 jun. 2023.

Cardoso, AM; Reis, C. Contaminação de superfícies inanimadas de UTI por bactérias Gram negativas multirresistentes em hospital universitário de Goiânia, GO. *RBAC*, v. 48, n. 3 supl 1, p. 59-65, 2016.

Carvalho, K; *et al.* Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying blaOXA-23 collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. v. 34, n. 1, p. 25–28, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092485790900020X>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Carrasco, LDDM; *et al.* Polymyxin Resistance Among XDR ST1 Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clone Expanding in a Teaching Hospital. *Front Microbiol.* 2021 Mar 26;12:622704. doi: 10.3389/fmicb.2021.622704. PMID: 33897637; PMCID: PMC8063854.

CDC. 2019 Antibiotic Resistance Threats Report. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/Biggest-Threats.html>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

Chaari, A; *et al.* *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. v. 17, n. 12, p. e1225–e1228, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197121300249X>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Chagas, TPG; *et al.* Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in

Brazil (2008-2011): countrywide spread of OXA-23-producing clones (CC15 and CC79). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;79(4):468-72.

Corrêa, LL; *et al.* Detection of blaOXA-23 in *Acinetobacter* spp. isolated from patients of a university hospital. v. 16, n. 6, p. 521–526, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjid/a/dRsY9QrhWPWjHkDcZxzDhmR/?lang=en&format=html>>. Acesso em: 22 jun. 2023.

Costa, M; *et al.* Principais Microorganismos Responsáveis Por Infecções Relacionadas À Assistência Em Saúde (Iras) Em Utis: Uma Revisão Integrativa. *Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres*, v. 8, n. 1, p. 30–30, 2019. Disponível em: <<http://revistas.unievangelica.com.br/index.php/refacer/article/view/4480>>. Acesso em: 22 jun. 2023.

Da Paz Pereira, JN, de Andrade, CAAdN, da Costa Lima, JL *et al.* Disseminação Clonal de Isolados Clínicos de *Acinetobacter baumannii* Portadores do Gene 16S rRNA Metilase em um Hospital Oncológico em Recife, Brasil. *Curr Microbiol* 77 , 32–39 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00284-019-01786-6>

Dalla-Costa, LM; *et al.* Outbreak of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA23 enzyme in Curitiba, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(7):3403-6.

Deglmann, RC; *et al.* Perfil fenotípico de resistência à colistina e tigeciclina em um hospital público no Brasil. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 9, n. 4, p. 281–286, 2019. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/journal/5704/570464292005/>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

Ferreira, AE, Marchetti, DP; *et al.* Molecular characterization of clinical multiresistant isolates of *Acinetobacter* sp. from hospitals in Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(6):725-30.

Fishbain, J; Peleg, AY. Treatment of *Acinetobacter* Infections. v. 51, n. 1, p. 79–84, 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/51/1/79/299253?login=false>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Fournier, PE, Richet, H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(5):692-9.

Fram, DS; *et al.* Perfil epidemiológico das IRAS notificadas em um hospital universitário durante a pandemia da Covid-19. v. 25, p. 101063–101063, 2021. disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020301902?via%3dihub>>. acesso em: 21 jun. 2023.

Furtado, GHC, Martins, ST; *et al.* Clinical culture surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species in a teaching hospital in Sao Paulo, Brazil: a 7-year study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(11):1270-3.

Gales, AC; *et al.* Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). v. 73, n. 4, p. 354–360, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0732889312001563>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Garnacho-Montero, J, Amaya-Villar, R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Aug;23(4):332-9. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833ae38b. PMID: 20581674.

García-Betancur, JC; *et al.* Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Feb;19(2):197-213. doi: 10.1080/14787210.2020.1813023. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32813566.

Genteluci, GL; *et al.* Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro. 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/wqBKNZtrx8fzJcsfYBBkvbk/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

Goel, V, Hogade, SA, Karadesai, S. Ventilator associated pneumonia in a medical intensive care unit: Microbial aetiology, susceptibility patterns of isolated microorganisms and outcome. *Indian J Anaesth.* 2012 Nov;56(6):558-62. doi: 10.4103/0019-5049.104575. PMID: 23325941; PMCID: PMC3546243.

Gupta, N., Angadi, K., Jadhav, S. (2022). Molecular Characterization of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* with Special Reference to Carbapenemases: A Systematic Review. *Infection and Drug Resistance*, 7631-7650.

Hecht, J, Einfeld, J, Baum, JHJ; *et al.* An Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Multiple Federal States in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Jul 25;119(29-30):508-509. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0196. PMID: 36345584; PMCID: PMC9669319.

Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, RD (2012). *Acinetobacter baumannii* an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3 (3), 243-250.

Ibrahim, S, Al-Saryi, N, Al-Kadmy, IM, & Aziz, SN (2021). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Relatórios de biologia molecular* , 48 (10), 6987-6998.

Jara, MC, Frediani, AV, Zehetmeyer, FK, Bruhn, FRP, Müller, MR, Miller, RG, Nascente, PDS. Multidrug-Resistant Hospital Bacteria: Epidemiological Factors and Susceptibility Profile. *Microb Drug Resist.* 2021 Mar;27(3):433-440. doi: 10.1089/mdr.2019.0209. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32706621.

Kostyanov, T; *et al.* Detection and prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among European laboratories in the COMBACTE network: a COMBACTE LAB-Net survey. v. 53, n. 3, p. 268–274, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857918303054?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 jun. 2023.

Kumar, S; *et al.* Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates reveals the emergence of blaOXA-23 and blaNDM-1 encoding international clones in India. v. 75, p. 103986–103986, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567134819302047>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Kyriakidis, I; *et al.* *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. v. 10, n. 3, p. 373–373, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-0817/10/3/373>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Leal, N; *et al.* Comparative Genomics of *Acinetobacter baumannii* Clinical Strains From Brazil Reveals Polyclonal Dissemination and Selective Exchange of Mobile Genetic Elements Associated With Resistance Genes. v. 11, 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01176/full>>. Acesso em: 26 jun.

2023.

Leite, M; *et al.* Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário do Sertão de Pernambuco. v. 42, n. 1, p. 15–28, 2021. Disponível em: <<https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/39807>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Li, Z; *et al.* Emergent Polymyxin Resistance: End of an Era? v. 6, n. 10, 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ofid/article/6/10/ofz368/5550895>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

Lima, SG, Lima, NP, Brito, MAM. Nefrotoxicidade associada ao uso da Polimixina B: Revisão sistemática/ Nefrotoxicity associated with the use of Polymixin B: a systematic review. v. 4, n. 3, p. 11839–11858, 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/30552>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

Lim, YM; *et al.* Distinct Antimicrobial Resistance Patterns and Antimicrobial Resistance-Harboring Genes According to Genomic Species of *Acinetobacter* Isolates | Journal of Clinical Microbiology. *Journal of Clinical Microbiology*. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/jcm.01573-06>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Liu, J; *et al.* Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021 Mar;24:136-147. doi: 10.1016/j.jgar.2020.08.021. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32889142.

Liu, Q, Li, W, Feng, Y, Tao, C. (2014). Efficacy and Safety of Polymyxins for the Treatment of *Acinetobacter baumannii* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* , 9 (6), e98091.

Machado, GM; *et al.* Ocorrência e perfil de sensibilidade a antimicrobianos em *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. em um hospital terciário, no sul do Brasil. v. 44, n. 2, p. 168–172, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/j5CnWMbJgYJDN4FK6G7m7jb/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Magiorakos, AP; *et al* (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Microbiologia clínica e infecção* , 18 (3), 268-281.

Marra, AR; *et al*. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study | *Journal of Clinical Microbiology*. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/jcm.00376-11>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Medeiros, M, Lincopan, N. (2013). Oxacilinase (OXA)- producing *Acinetobacter baumannii* in Brazil: clinical and environmental impact and therapeutic options. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* , 49 , 391-405.

Melo EM, Silva TJG, Silva JLA, Abreu MAF, Andrade IRC, Abreu RNDC. Major bacteria in urine cultures and tracheal aspirate from patients with infectious diseases. *Rev Enferm da UFPI*. 2015;4(3):30-5.

Mendes, CAC; Burdmann, EA; *et al*. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. v. 55, n. 6, p. 752–759, 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/ZNvsbTFvfcgSYp854CKDVcL/?lang=pt>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

Mendes, GFP; *et al*. *Acinetobacter baumannii* isolados em amostras de pacientes pediátricos internados em um hospital especializado em doenças infectocontagiosas. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 16849-16860, 2020.

Miller, LOL; *et al*. Complexo *Acinetobacter calcoaceticus* - *Acinetobacter baumannii* (ACB): ocorrência e perfil de resistência a carbapenêmicos e polimixina B durante a pandemia de SARS-CoV-2 em Pelotas, RS. *Investigação, Sociedade e Desenvolvimento* , [S. l.] , v. 11, n. 1, pág. e42811125128, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.25128. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25128>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Mota, FS; *et al*. Perfil e Prevalência de Resistência aos Antimicrobianos De Bactérias Gram-Negativas Isolados de Pacientes de Uma Unidade de Terapia Intensiva. *Rbac* , V. 50, N. 3, Pág. 270-277, 2018.



Najar, PS, Karmostaji, A. Molecular identification of resistance determinants, integrons and genetic relatedness of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitals in Tehran, Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2015; 8(7): e27021. PubMed PMID: 26421140.

Nangino, GO; *et al.* Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. *Rev. Bras Ter Intensiva.* 2012; 24(4):357-361.

Nóbrega, MS; *et al.* Evolução da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva. *Bc.ufg.br*, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/handle/ri/15796>>. Acesso em: 22 jun. 2023.

NOTA TÉCNICA CONJUNTA CGLAB, BrCAST e ANVISA: testes de sensibilidade para *Acinetobacter* spp. Disponível em <https://ameci.org.br/wp-content/uploads/2021/09/NOTA-TECNICA-ACINETOBACTER-pdf.pdf>. Acesso em 10 de abril de 2023.

Noto, MJ; *et al.* Toll-Like Receptor 9 Contributes to Defense against *Acinetobacter baumannii* Infection | Infection and Immunity. *Infection and Immunity.* Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/iai.00410-15>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Oliveira, E; *et al.* High rate of detection of OXA-23-producing *Acinetobacter* from two general hospitals in Brazil. 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/dtxvvJHf7FHZWTbvTXJLd3t/abstract/?lang=en>>. Acesso em: 22 jun. 2023.

Pasetti, ES; *et al.* Etiologia e Perfil de Sensibilidade aos Antimicrobianos, das Pneumonias Associadas à Ventilação Mecânica (PAV), durante a Pandemia de Covid-19, em Hospital do Grande ABC paulista., v. 26, p. 102093–102093, 2022. disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867021005626>>. acesso em: 21 jun. 2023.

Queiroz, YM; Maciel, IA; Santos, FS. Mecanismo de resistência da bactéria *Acinetobacter Baumannii* e suas implicações no controle das infecções hospitalares. *Rev. bras. anal. clin;* 54 (1), 2022, p. 37-43, 2022.

Rangel, K; Chagas, TPG.; De-Simone, SG. *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens* 2021, 10, 1006. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081006>

Reis, HPLC; *et al.* Avaliação da resistência microbiana em hospitais privados de Fortaleza - Ceará. *Repositorio.ufc.br*, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/6941>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Reis, AO; *et al.* Polymyxin-Resistant *Acinetobacter* spp. Isolates: What Is Next?. v. 9, n. 8, p. 1023–1024, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020604/>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Reguero, MT; *et al.* Antibiotic resistance patterns of *Acinetobacter calcoaceticus*–*A. baumannii* complex species from Colombian hospitals. 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X12002649>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Ribeiro, T; *et al.* Ocorrência e perfil bacteriano de culturas coletadas em pacientes internados na unidade de terapia intensiva em um hospital terciário. *HU rev*, p. 122–133, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1048773>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Ricas, RV; *et al.* Perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* a antimicrobianos em um hospital universitário de Cuiabá-MT. *Infarma Ciências Farmacêuticas*, v. 25, n. 4, p. 178-181, 2013.

Rolain, JM; *et al.* *Acinetobacter baumannii* Resistant to Colistin With Impaired Virulence: A Case Report From France. v. 204, n. 7, p. 1146–1147, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21881132/>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

Rossi, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9):1138-43.

Royer, S, Faria, ALS, Seki, LM, Chagas, TPG; *et al* (2015). Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. *Revista Brasileira de Doenças Infecciosas* , 19 , 350-357.

Scarcella, AC; Scarcella, AS; Beretta, ALRZ Infecção relacionada à assistência à saúde

associada ao *Acinetobacter baumannii*: revisão da literatura. **RBAC**, v. 49, pág. 18-21, 2017.

Schleicher, X; *et al.* Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis* in Germany over a 5-year period (2005–2009). v. 19, n. 8, p. 737–742, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X1461421X>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Silva, MCB; *et al.* (2022). Risk Factors Associated with *Acinetobacter baumannii* Infections in Patients in an Intensive Care Unit of a Public Hospital in Paraná. 12(01), 90–105. <https://doi.org/10.4236/aid.2022.121008>

Shinohara, DR; *et al.* Outbreak of endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)-specific intensive care unit. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 2022 Jun;43(6):815-817. doi: 10.1017/ice.2021.98. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33685542; PMCID: PMC7985906.

Sousa, ERM; *et al* (2019). Evaluation of Contamination by *Acinetobacter* spp. In an Intensive Care Unit. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, 9 (3), 241-247.

Tognim, MCB, Andrade, SS, Silbert, S, Gales, AC, Jones, RN, Sader, HS. Resistance trends of *Acinetobacter* spp. in Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Int J Infect Dis.** 2004; 8(5):284-91.

Tognim, MCB, Gales, AC, Penteadó, AP, Silbert, S, Sader, HS. Dissemination of IMP-1 metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter* species in a Brazilian teaching hospital. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 2006; 27(7): 742-7. PubMed PMID: 16807851.

Turton, JF, Kaufmann, ME, Gill, MJ, Pike, R, Scott, PT, Fishbain, J, *et al.* Comparison of *Acinetobacter baumannii* isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict. **J Clin Microbiol.** 2006;44(7):2630-4.

Urban, C. *et al.* Considerations in Control and Treatment of Nosocomial Infections Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. v. 36, n. 10, p. 1268–1274, 2003. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/36/10/1268/307783?login=false>>. Acesso em: 23 jun. 2023.

Viana, REH.; *et al.* Recovery of resistant bacteria from mattresses of patients under contact precautions. *Am J Infect Control.* v.44, n.4, p. 465-469, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019665531501113X>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

Vieira, PB; Picoli, SU. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: aspectos clínicos e epidemiológicos. *R bras ci Saúde*, v. 19, n. 2, pág. 151-156, 2015.

Visca, P, Seifert, H, Towner, KJ. *Acinetobacter* infection - an emerging threat to human health. v. 63, n. 12, p. 1048-1054, 2011. Disponível em: <<https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iub.534>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Wagenlehner, F; *et al.* Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. v. 27, n. 5, p. 671-686, 2021. Disponível em: <[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30764-3/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30764-3/fulltext)>. Acesso em: 26 jun. 2023.

Warde, E, Davies, E, Ward, A. Control of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak. *Br J Nurs.* 2019 Feb 28;28(4):242-248. doi: 10.12968/bjon.2019.28.4.242. PMID: 30811227.