



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
Departamento Botânica e Ecologia Pós Graduação em Microbiologia

MARIA ROSANGELA DE CARVALHO

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: PNEUMONIAS ASSOCIADAS À
VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAV) POR *ACINETOBACTER*
BAUMANNII MULTIDROGARESISTENTES.**

CUIABÁ/MT

2016

MARIA ROSANGELA DE CARVALHO

**REVISÃO BIBLIOGRAFICA: PNEUMONIAS ASSOCIADAS À
VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAV) POR *ACINETOBACTER*
BAUMANNII MULTIDROGARESISTENTES.**

Projeto de Monografia apresentado ao Depto. de Botânica e Ecologia do Instituto de Biociências da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito final para obtenção do Grau de Especialista em Microbiologia.

Orientadora: Profª Dra. Inês Stranieri
Universidade Federal de Mato Grosso

CUIABÁ/MT

2016

Dedicatória

A minha mãe Francisca Raimunda
pelo amor, dedicação e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Á Deus, por sempre me guiar pelo caminho certo.

Por ser minha fortaleza, que me ilumina em todos os momentos.

A minha mãe Francisca, que sempre me apoio nesta jornada, como muito amor e dedicação.

Minha Tia Maria Raimunda, pessoa maravilhosa que me ajudou em todos os momentos difíceis desde o início da graduação.

Tenham certeza que vocês são os responsáveis pela pessoa que eu sou. Muito obrigada por todo o apoio, essa conquista também pertence a vocês!

À minha orientadora, Dra. Inês Stranieri, pela orientação e apoio durante este trabalho.

As minhas grandes amigas de jornada de graduação e da vida Thais Dapper e Weslenssandra Rodrigues, pessoas maravilhosas que sempre estiveram ao meu lado.

Aos meus amigos Bruno Aparecido, Lorena Trevizan, Luana Sespere, Laura Marina, Michell Charlles, por sempre estarem juntos comigo durante a realização de todos os trabalhos, equipe maravilhosa, obrigado a todos.

"Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível."
(Charles Chaplin)

"A persistência é o caminho do êxito"
(Charles Chaplin)

RESUMO

A pneumonia associada á ventilação mecânica (PAV) é uma infecção nosocomial mais freqüente em unidade de terapia intensiva (UTI) que pode ocorrer após 48/72 horas de intubação endotraqueal e instituição de ventilação mecânica invasiva, o objetivo desta revisão bibliográfica foi descrever os mecanismos de resistência mais comumente encontrados em *Acinetobacter baumannii* em portadores de PAV internados em UTI, descrevendo o perfil de resistência aos antimicrobianos por este microrganismo, avaliando os principais fatores de risco para aquisição da PAV, correlacionando com os fatores de risco por agentes multidrogaresistentes. Considerando que *Acinetobacter baumannii* inicialmente não era considerado um patógeno virulento e tão pouco capaz de causar surtos em hospitais, verificou-se que ao longo dos anos este microrganismo adquiriu mecanismos de resistência a uma diversidade de antimicrobianos, além de fatores de virulência capazes de degradar as classes de antimicrobianos de última escolha, sendo classificadas como bactérias multirresistente aquelas cepas que são resistentes a três ou mais classes de antibióticos, sensível a polimixina e susceptibilidade variável a ampicilina+sulbactam e pan-resistentes aquelas que adquiriram resistência a todas as classes. Durante este estudo verificou-se altos níveis de resistência à maioria dos antimicrobianos, clinicamente disponíveis para o tratamento de infecções por *A. baumannii*; dentre os isolados resistentes ao imipenem, todos foram multirresistente, com resistência a pelo menos cinco dos sete grupos de antimicrobianos testados. Na maioria dos casos a polimixina B e tigeciclina foram os únicos antibióticos testados que demonstraram eficácia contra *A. baumannii*, no entanto alguns estudos relataram a existência de cepas resistentes a estas classes.

PALAVRAS CHAVES: *Acinetobacter baumannii*; multirresistente; Pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV); Multidroga-resistente; pan-resistente.

ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a more frequent nosocomial infection in an intensive care unit (ICU) that may occur after 48/72 hours of endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation, the objective of this literature review was to describe the mechanisms Of resistance most commonly found in *Acinetobacter baumannii* in ICU patients, describing the profile of antimicrobial resistance by this microorganism, evaluating the main risk factors for acquisition of VAP, correlating with risk factors for multidrug-resistant agents. Considering that *Acinetobacter baumannii* was initially not considered to be a virulent pathogen and it was not able to cause outbreaks in hospitals, it has been verified that over the years this microorganism has acquired a mechanism of resistance to a diversity of antimicrobials, besides virulence factors capable of degrading the Classes of antimicrobial of last choice, being classified as multidrug resistant bacteria strains that are resistant to three or more classes of antibiotics, sensitive to polymyxin and variable susceptibility to ampicillin + sulbactam and pan-resistant ones that have acquired resistance to all classes. During this study high was found levels of resistance to most antimicrobials, clinically available for the treatment of infections by *A. baumannii*; among isolates resistant to imipenem, all they were multidrug-resistant, resistant to at least five of the seven groups of antimicrobial agents tested. In most cases polymyxin B and tigecycline were the only tested antibiotics that have demonstrated efficacy against *A. baumannii*, however some studies reported the existence of strains resistant to these classes.

KEYWORDS: *Acinetobacter baumannii*; multiresistant; Pneumonia associated with mechanical ventilation (P AV); Multidrug-resistant; Pan-resistant;

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	9
3. OBJETIVOS.....	10
3.1 Objetivo Geral	10
3.2 Objetivos Específicos.....	10
4-METODOLOGIA	10
5- RESULTADOS DA REVISÃO BIBLIOGRAFICA	11
5.1- DEFINIÇÕES DE PNEUMONIAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAV)	14
5.2- MECANISMOS RELACIONADOS AOS FATORES DE RISCO DA PVA.....	15
5.3- FATORES DE RISCO PARA PAV POR AGENTES MULTIDROGA RESISTENTES.....	16
5.4 CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA PROFILAXIA DA PVA	16
5.5- MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA <i>Acinetobacter baumannii</i>	17
5.5.1- BETA-LACTAMASES	18
5.5.2- BETA- LACTAMASES DE ESPECTRO EXTENDIDO (ESBLs)	19
5.5.3- METALO-BETA-LACTAMASES (MBLS)	20
5.5.4- BETA-LACTAMASES DO TIPO AMPC	21
5.5.5- OXACILINASES	22
5.5.6- ALTERAÇÃO DAS PROTEÍNAS LIGADORAS DE PENICILINAS (PLPS)	23
5.5.7- DIMINUIÇÃO DA EXPRESSÃO DE PORINAS (OMPS)	24
5.5.8- HIPEREXPRESSÃO DE BOMBA DE EFLUXO	24
5.5.9- TRATAMENTO EMPÍRICO PARA PNEUMONIA	25
6. DISCUSSÃO	25
7. CONCLUSÃO	30
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1. INTRODUÇÃO

As pneumonias são infecções que acometem a maioria dos pacientes que estão em unidades de terapia intensiva (UTI), os relatos clínicos se devem a vários fatores, dentre eles podemos citar a ventilação mecânica, que predispõe às pneumonias nosocomiais.

Este tipo de infecção pode ser acometido por diversos microrganismos, os quais nesta revisão vai se direcionar a pesquisa *Acinetobacter spp.* um bacilo gram-negativo não fermentador, aeróbico, imóvel, catalase positiva e oxidase negativa, classificado como integrante da família *Moraxellaceae*, da ordem *Gamma-Proteobacteria* das nove espécies genômica, sendo que quatro espécies de *Acinetobacter* (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* e *Acinetobacter nosocomialis*) são referidas como complexo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* por apresentarem características fenotípicas análogas (HOWARD A, et al, 2012). Dentre as espécies citadas a *Acinetobacter baumannii* é a mais prevalente clinicamente, possui ampla distribuição na natureza como no solo e na água, podendo também ser isolada em objetos inanimados, tais como os equipamentos de respiração, umidificadores, colchões, travesseiros, termômetros, mesas, luvas, materiais fôrmicos e prontuários. Podem se desenvolver nessas superfícies, pois necessitam de poucas condições para seu crescimento (SMS-Porto Alegre, 2007).

Pessoas saudáveis, entre elas profissionais de saúde podem estar esporadicamente sendo colonizada na pele, cavidade oral, nasofaringe, trato respiratório, gastrointestinal e vaginal. A pneumonia é uma das infecções nosocomiais mais frequentes, sua importância clínica decorre do alto índice de mortalidade e dos altos custos relacionados à maior permanência em UTI e uso prolongado de antimicrobianos. Os fatores de risco associados a este tipo de infecção estão diretamente relacionados com o uso de antimicrobianos, o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, o uso prolongado da ventilação mecânica, a gravidade da doença de base, presença de trauma, pós-operatório de cirurgias cardiotorácicas, procedimentos invasivos, neoplasias malignas, e imunidade baixa (SMS-Porto Alegre, 2007; RICAS, et. al; 2013; MATARUCO, 2015).

2. JUSTIFICATIVA

A *Acinetobacter baumannii* umas das bactérias associados a este tipo de infecção, ao longo dos anos vem apresentando características de resistência aos antibióticos de maneira que atualmente temos cepas multirresistente e pan-resistentes, as quais agravam o quadro clínico do paciente. Esse trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica no sentido de descrever os principais mecanismos de resistência encontrados e os fatores de risco que foram relacionados para a aquisição de pneumonias associadas à ventilação mecânica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever os mecanismos de resistência mais comumente encontrados na *Acinetobacter baumannii* em portadores de pneumonias por ventilação mecânica internados em Unidades de Terapia Intensiva.

3.2 Objetivos Específicos

1. Levantar o perfil de resistência da *Acinetobacter baumannii* aos antibióticos.
2. Levantar os critérios clínicos para profilaxia da PVA.
3. Descrever os fatores de risco para aquisição de PAV.

4-METODOLOGIA

Revisão bibliográfica em artigos nacionais e internacionais publicados no período de 2008 a 2015 associados à PAV em pacientes internados em UTI e que contemplem os objetivos do nosso estudo.

5- RESULTADOS DA REVISÃO BIBLIOGRAFICA

O perfil de resistência aos antimicrobianos relacionados à *Acinetobacter baumannii* foram descritos em diversos estudos, um microrganismo com características de resistência intrínseca a diversos antibióticos que ao longo dos anos adquiriu mecanismo de resistência capaz de surgir cepas pan-resistentes, Carvalho, 2013 realizou um estudo em 10 hospitais públicos e privados do Rio de Janeiro no período de 2005 a 2007, trabalho este que teve como objetivo determinar a diversidade genética, caracterizando a resistência a antimicrobiana e avaliar fatores de virulência em *Acinetobacter baumannii*, dos 110 isolados de *Acinetobacter baumannii* 98,2% resistente ao imipenem, e 98 (87,3%) produziu OXA-23, já a polimixina B e Tigeciclina apresentaram atividade *in vitro*. O gene Bla Oxa23 foi detectado em 96 (87,6%) dos isolados de *Acinetobacter baumannii* sugerindo que este seja o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos.

Guimarães no período de 2008 a 2009 no Hospital das Clínicas de Uberlândia/MG, avaliou os fatores de risco e mortalidade no prazo de 30 dias em pacientes com PAV por *Acinetobacter baumannii* multirresistente versus não multirresistente, foram analisados 220 pacientes em uso de ventilação mecânica por 48 horas, sendo confirmadas 107 (48,6%), a maioria (71,8%) por bacilos gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* (32,5%) e *Acinetobacter baumannii* (25,7%), como os agentes etiológicos mais frequentes, cerca de 10% das PAVs apresentou etiologia polimicrobiana. Neste estudo a *Acinetobacter baumannii* apresentou resistência a meropenem e imipenem (73,4%) e Piperaciclina+Tazobactam (76,7%), sendo a Polimixina B e Doxiciclina com 100% de sensibilidade, a Tigeciclina 76,6% sensível e Ampicilina +Sulbactam 66,6% de sensibilidade. Cerca de 90% das pneumonias por *A. baumannii*, foram classificadas como tardia, com 73,4% das amostras resistentes ao imipenem.

Tadeu CN, et. al; realizou um estudo de corte na UTI de um hospital geral no município do Rio de Janeiro, durante o período de 2009 a 2010, este levantamento de dados de exames microbiológicos, também evidenciaram a prevalência da bactéria *Acinetobacter baumannii*, sendo que 27 infecções nosocomias por bactérias MDR

(Multidroga-resistentes), o sitio de prevalência de infecções, correspondeu ao trato respiratório, com 15 casos (55,5%), sendo 7 (25,9%) de infecções por pneumonia associada a ventilação mecânica (VAP), 7 (25,9%) de infecções por traqueobronquite e 1 (3,7%) por pneumonia não associada a ventilação mecânica. Com relação à bactéria predominante nesta infecção a *Acinetobacter baumannii*, correspondeu 8 (50%), *Klebsiella pneumoniae* 3 (18,75%), *E.coli* e *M. morgani* 2 (12,51%) e *Pseudomonas* 1 caso (6,25%).

Godoy 2012 realizou um estudo no período de junho a dezembro de 2010 levantando o perfil clínico e epidemiológico das infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*. Foram 64 casos de pacientes infectados ou colonizados por *Acinetobacter baumannii* no período do estudo, a infecção assintomática ocorreu em 90,6% dos casos, o sitio mais freqüente foi o pulmonar com 53,1%, seguido do sitio cirúrgico 10,9% e trato urinário 7,8%. Os antimicrobianos mais usados foram cefalosporinas 71,4% (45), carbapenêmicos 50,8% (32), glicopeptídeos 46,0% (29) e fluoroquinolonas 33,3% (21). Avaliando o perfil de resistência, aos carbapenêmicos foi de 73,4%, á ampicilina+sulbactam de 60,9% (39/64), amicacina de 20,3% (13/64), polimixina 6,2% (4/64) e tigeciclina 3,1% (2/64).

Ricas, Marques et. al, fizeram um estudo descritivo de pacientes internados com cultura positiva para *Acinetobacter baumannii* no período de janeiro de 2011 a 2012 em um hospital universitário onde avaliaram 184 culturas obtidas dos livros de registros do setor de microbiologia, levantamento esse que possibilitou avaliar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de 184 cepas de *Acinetobacter baumannii*, onde 157 (85,3%) apresentaram multirresistência a cefepime, cefalosporinas de 4ª geração que não foi eficaz em 149 (81%) dos casos, as cefalosporinas de 3ª geração ceftazidima e ceftriaxona em 154 (83,7%) e 152 (82,6%) respectivamente, o aminoglicosídeos amicacina em 124 (67,4%) dos casos não mostrou atividade. Dos carbapenêmicos, a resistência do patógeno a imipenem foi observada em 133 (72,3%) dos casos e para meropenem em 139 (75,5%) dos casos. Porém as 184 cepas de *Acinetobacter baumannii* foram 100% sensíveis a polimixina B e 100 (54,3%) das cepas foram sensíveis a ampicilina + sulbactam. As amostras biológicas mais prevalentes neste estudo foi o aspirado traqueal com 63 (35%).

Qureshi ZA, et. al; 2015, realizou um estudo em um sistema hospitalar na Pensilvânia com dados clínicos de registros médicos eletrônicos, o qual foram realizados testes de sensibilidades, eletroforese em gel de campo pulsado (PEGE), e multilocus de tipagem seqüência (MLST), para investigar a resistência a colistina, em pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos. Para determinar a presença ou ausência de lípido A, utilizou espectrometria de massa MALDI-TOF realizada em todos os 38 isolados (resistente a colistina 20 e 18 colistina-sensíveis). Foram avaliados 20 pacientes com *Acinetobacter* resistente a colistina, sendo a pneumonia associada á infecção mais comum, destes 19 receberam intravenosa e ou inalada para o tratamento de *Acinetobacter baumannii* sensível a colistina e resistente aos carbapenêmicos. No entanto tratamento com uma combinação de CMS (metanossulfatonato de colistina) um carbapenem, e ampicilina-sulbactam foi associada a uma mortalidade inferior, em comparação com outros regimes de tratamento neste estudo, onde 30% dos pacientes morreram em 30 dias. O mecanismo de resistencia a colistina neste estudo não foi devido a transmissão de paciente-a-paciente, sendo assim observado que o processo ocorre através da pressão seletiva durante a terapia com CMS. Colistina, ou o seu pró-fármaco CMS obtiveram 20/ 38 pacientes 52,6% resistente.

Um estudo de corte realizado por Zilberberg, 2016 em 175 hospitais dos Estados Unidos utilizando o banco de dados Premier Research (2009-2013) . Foram incluídos todos os pacientes adultos internados com pneumonia ou sepse como diagnóstico principal, ou como um diagnóstico secundário na definição de insuficiência respiratória, juntamente com a administração de antibióticos no prazo de 2 dias de admissão. Só foram incluídos infecções confirmadas por cultura. A resistência a pelo menos três classes de antibióticos definidos multirresistentes AB (MDR-AB). Foi utilizada a regressão logística para calcular o risco relativo ajustado (RRR) de pacientes com MDR-AB que receberam Terapia Empírica Imprópria (IET) e o impacto do IET sobre a mortalidade. Entre 1.423 pacientes com infecção AB, 1171 (82,3%) teve MDR-AB. Aqueles com MDR-AB eram mais velhos ($63,7 \pm 15,4$ vs $61,0 \pm 16,9$ anos, $p = 0,014$). Embora a carga de doenças crônicas não diferiu entre os grupos, o grupo de MDR-AB apresentaram maior gravidade da doença do que aqueles no grupo de não-MDR-AB (unidade de cuidados intensivos 68,0% vs. 59,5%, $p < 0,001$; ventilação mecânica 56,2% vs. 42,1%, $p < 0,001$). Exposição IET foi associado com maior mortalidade hospitalar (RRR ajustada de 1,8, IC 95% 1,4-2,3, $p < 0,001$).

Mataruco, 2015 realizou um estudo no período de 2013 a 2014 em um hospital em São José do Rio Preto, SP, onde foram isoladas 32 amostras clínicas com *A. baumannii*, sendo o aspirado traqueal o material biológico com maior frequência correspondendo 53% total e a secreção traqueal 3% desse modo trato respiratório dos pacientes internados nas UTIs e enfermarias. Em relação a taxa de resistência a Ceftadizima, Imipenem, Cefepime, Meropenem, Piperacilina+ tazobactam e Ciprofloxacina foi de 93,75% (30/32), os antibióticos que *Acinetobacter baumannii* apresentaram maiores taxa de sensibilidades foram Polimixina B e colistina com 92,6% (25/27) e 90,6% (29/32) respectivamente.

5.1- DEFINIÇÕES DE PNEUMONIAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAV)

Pneumonia associada à ventilação mecânica é definida como aquela que se inicia 48/72 horas após a intubação endotraqueal e instituição de ventilação mecânica invasiva. Segundo a sociedade paulista de infectologia, as pneumonias associadas à ventilação mecânica (PVA), é a segunda infecção mais freqüente em UTIs americanas e mais freqüentes em UTIs européias, no entanto no Brasil apesar da ausência de dados nacionais, experiências dos profissionais mostram as PVAs como as mais freqüentes infecções dentro da UTI. As PAVs são classificadas conforme o tempo de permanência na UTI e fatores de riscos, sendo inferior ou/igual 4 dias precoce e superior ou/igual a 4 dias tardia, as pneumonias precoce são causadas por microrganismo gram positivos tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* sensíveis a oxacilina, já as de causa tardia sem fatores de risco pela *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA e enterobactérias, no entanto ainda podem adquirir pneumonias com fatores de riscos associada a microrganismos multirresistente, tais como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multirresistente, MRSA e enterobactérias multirresistente, complicando o quadro clínico do paciente devido a resistência a uma variedade de antimicrobianos (DIRETRIZES SOBRE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA, 2006). A PAV ocorre em função de um novo infiltrado pulmonar, ou à progressão de um infiltrado prévio na radiografia de tórax, associado à presença de sinais clínicos e alterações laboratoriais, como febre, leucocitose, leucopenia e secreção purulenta (CARVALHO, C.R.R.; 2006). A ventilação mecânica

invasiva consiste na introdução de uma prótese na via aérea do paciente podendo se um tubo oral ou nasotraqueal, ou uma cânula de traqueostomia, este procedimento é utilizado para fazer a ventilação mecânica pulmonar, ou seja, age auxiliando e mantendo as trocas venosas do aparelho respiratório, aliviando assim a musculatura respiratória, para reverter o quadro de fadiga, desta forma mantendo a respiração estável, este procedimento invasivo pode causar com frequência infecções do aparelho respiratório (CARVALHO, C.R. R; et. al.; 2007). Os pacientes com ventilação mecânica são predispostos a pneumonia, devido à depleção da defesa imunológica, risco elevado de ter as vias aéreas inoculadas com material contaminado, presença de bactérias multirresistente aos antimicrobianos (ANVISA/IRAS, 2013).

5.2- MECANISMOS RELACIONADOS AOS FATORES DE RISCO DA PVA

O principal fator de risco para PAV é presença do tubo endotraqueal, uma vez que prejudica os mecanismos de defesa naturais, tais como o reflexo da tosse e da depuração mucociliar, e permite uma comunicação direta entre espaço bucal supraglótica e do trato respiratório inferior. A competência das barreiras anatômicas é interrompida, outro principal mecanismo fisiopatológico envolvido da PAV esta relacionada com colonização bacteriana do tubo endotraqueal (COSTA, J.B; COSTA A.L; et. al; 2016). Dentre os fatores de riscos PVA, podemos citar os fatores modificáveis que estão relacionados: sucção do conteúdo oral ou gástrico ou de via aérea superior; cirurgia cardiorácica ou torácica; baixa do nível de consciência com prejuízo de proteção de via aérea; dispositivo para medida da pressão intracraniana; presença de tubo gástrico ou enteral via oral ou nasal, para alimentação; terapia antiácida inadequada; re-intubação ou intubação prolongada; uso de bloqueador neuromuscular; troca desnecessária do circuito de ventilação mecânica. E os fatores não modificáveis: pessoas idosas, idade superior a 70 anos; gravidade da doença de base; doença pulmonar crônica, principalmente doença pulmonar obstrutiva crônica; síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (ZAMBON, L.S; 2009; DA SILVA, R.M; et. al; 2011; ANVISA/IRAS,2013; COSTA, J.B; COSTA A.L; et. al; 2016).

5.3- FATORES DE RISCO PARA PAV POR AGENTES MULTIDROGA RESISTENTES

O clínico durante a prática diária enfrenta um grande dilema quando o fator é relacionado a infecções graves, principalmente quando relacionados à pacientes com ventilação mecânica, pois durante os achados radiológicos que sugere uma infecção, a principal medida é a prescrição de antibióticos, no entanto sem um perfil de sensibilidade em mãos, defronto com duas situações, prescrever um antibiótico de amplo espectro e contribuir para o aumento da resistência, ou utilizar antibióticos de espectro mais restrito e colocar o prognóstico do paciente em risco. O uso de antibióticos nos últimos 90 dias, principalmente Cefalosporinas, contribui para o surgimento de agentes resistentes, no entanto são diversos fatores que contribuem, entre eles podemos citar: internação hospitalar com cinco dias ou mais; internação hospitalar por dois dias ou mais nos últimos 180 dias; epidemiologia local favorável à infecção por agente Multidroga resistente; tratamento domiciliar ou em instituição não hospitalar; tratamento dialítico nos últimos 30 dias; imunocompetência comprometida; cateter venoso central, cateteres para alimentação, e traqueostomia (GUIMARÃES, 2011; SOUZA NASCIMENTO, 2013).

5.4 CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA PROFILAXIA DA PVA

As medidas profilaxia relacionadas às Pneumonias associadas à ventilação mecânica (PVAS), estão diretamente interligadas as Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS), pois faz necessária a implantação da mesma, para prevenir a instalação das PVAS, tais como, o programa educacional que recomenda a higienização das mãos dos profissionais com sabonete líquido com antissépticos como clorixidina, principalmente em locais de alto índice de bactérias multirresistente, o treinamento da equipe multiprofissional que presta serviço a pacientes com ventilação mecânica, participação da equipe multidisciplinar (médicos da unidade, farmacêuticos, enfermeiros, fisioterapeuta, nutricionista e toda a equipe da CCIH). A prevenção da úlcera de estresse e prevenção da trombose venosa profunda (TVP), medidas estas relacionadas à assistência, sendo necessário adotar medidas específicas e fundamentais

para prevenção das PVAS, as quais são: manter os pacientes com a cabeceira elevada entre 30° e 45°, esta medida reduz o risco de aspiração do conteúdo gastrointestinal ou orofaríngeo e da secreção nasofaríngea. Avaliar diariamente a sedação e diminuir sempre que possível procedimento de risco que pode causar extubação acidental, no entanto pode reduzir o tempo de ventilação mecânica. Aspiração da secreção subglótica é necessário devido o acúmulo de microrganismo da microbiota da cavidade oral, os quais conforme o uso de antimicrobianos esta microbiota se torna composta por bactérias gram negativas, fonte de bactérias multirresistente, é importante a rotina de aspiração conforme a prescrição médica, de acordo com a condição de cada paciente. Higiene oral com antissépticos é outra medida preventiva de suma importância, vários protocolos preconizam a higiene da cavidade oral com clorixidina oral a 0,12% ou 0,2% de três a quatro vezes ao dia para tentar eliminar a colonização bacteriana (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2008; ANVISA/IRAS, 2013;).

5.5- MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii inicialmente não era considerado um patógeno virulento e tão pouco capaz de causar surtos em hospitais, porém ao longo dos anos verificou-se sua capacidade de possuir resistência intrínseca a uma variedade de antimicrobianos, além de adquirir um fator importante de vários mecanismos de resistência, sendo um microrganismo capaz de adaptar-se com rapidez a pressão seletiva do meio ambiente, causando um transtorno em ambiente hospitalar devida sua capacidade de permanecer em fômites e microbiota de profissionais da saúde, sendo capaz de causar várias infecções dentre elas a pneumonias associadas à ventilação mecânica (PVAs). Dentre os mecanismos de resistência a *Acinetobacter baumannii* apresenta: produção de Beta-lactamases, impermeabilidade da membrana externa associada à perda ou diminuição na expressão de porinas, hiperexpressão de bomba de efluxo (CARVALHO, 2013).

5.5.1- BETA-LACTAMASES

São enzimas produzidas por bactérias gram-positivas e gram-negativas, capazes de inativa as penicilinas, ou seja, lizam o anel beta-lactâmico por hidroxilação irreversível da ligação a amina com isso inativando o antibiótico (JUNIOR, FERREIRA, DE CONCEIÇÃO 2004). As beta-lactamases foram primeiramente classificada por Ambler em 1980, baseado nas sequências de nucleotídeos e aminoácidos das enzimas, descreveu quatro classes moleculares: serino Beta lactamases, incluindo as beta-lactamases de espectro ampliado (ESBLs), penicilinases e carbenicilinases; metalo-beta-lactamases; cefalosporinases cromossomais; e oxacilinases (AMBLER, 1980).

Em 1995 Bush et. al, propôs uma nova classificação sendo assim definidas as principais enzimas beta-lactamases, com seus respectivos alvos: As AmpC (Cefalosporinas); Pcases (Penicilinas); TEM1, TEM2, SHV1 (Penicilinas, Cefalosporinas); TEM3,TEM-26,SHV2,SHV-6,Klebsiella oxytoca k1 (Penicilinas, Cefalosporinas de amplo espectro e monobactamicos); TEM-30,TEM-36,TCR-1 (Penicilinas); PSE-1,PSE-3,PSE4 (Penicilinas sendo carbenicilina); OXA1;OXA-11,PSE-2 (Penicilinas sendo cloxacilina); Csase induzíveis do proteus vulgaris (Cefalosporinas); Enterobacter cloacea NMC-A, Serratia marcescens SME-1 (Penicilinas , Cefalosporinas e Carbapenens); Stenotrophomonas maltophilia L1 e Bacterioides fragilis Ccra (Maioria dos B-lactâmicos e Carbapenens); PCase-Bulkoderia cepacia (Penicilinas), enzimas beta-lactâmicas produzidas e liberada para degradação dos antimicrobianos (ANVISA, 2007).

Bush em 1989 classificou as enzimas em quatro grupos de acordo com substrato e o perfil de inibição, Bush, Jacoby e Medeiros 1995 realizaram algumas atualizações, 2001 Bush fez novas atualizações, conforme a aquisição dos genes que codificam as beta-lactamases. Em 2010, Bush e Jacoby fizeram novas atualizações baseada nas funções enzimática e mantendo uma analogia em relação à classificação de Ambler, sendo as enzimas divididas em três grupos e conforme seu aspecto de ação e inativação do beta-lactamases como a ácido clavulânico e ácido etilenodiamino tetra-acético 36 (EDTA). A resistência específica a os carbapenêmicos está relacionada à perda de porinas, mas de forma mais significativa, à produção de β -lactamases da classe B (metalo- β -lactamases) e da classe D (carbapenemases-oxacilinases) de Ambler (BUSH; JACOBY, 2010).

5.5.2- BETA- LACTAMASES DE ESPECTRO EXTENDIDO (ESBLs)

Beta- lactamases de Espectro Extendido (ESBLs) são da classe A de Ambler e, representam o maior grupo de beta-lactamases estudadas (BRADFORD, 2001; BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995; GNIADKOWSKI, 2008). Estas enzimas apresentam serina no seu sítio e são classificadas por genes localizados em plasmídeos. São inibidas pelos inibidores o ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Atribuindo resistência às cefalosporinas de amplo espectro e aos monobactâmicos, podendo atribuir também aos carbapenêmicos a baixos níveis (BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995; ROSSOLINI; D'ANDREA; MUGNAIOLI, 2008; WINOKUR et al, 2001, LIVERMORE, 2008; POIREL et al, 2007).

PER-1 foi a ESBL descrita em *Acinetobacter* spp. pela primeira vez na Europa e na Ásia (YONG et al, 2003; VAHABOGLU et al, 1997). Outra ESBL, VEB-1, foi descoberta pela primeira vez em *A. baumannii* no mesmo ano. Amostras que faziam parte de um único clone e foram responsáveis por um surto em um hospital em Valência, na Espanha (POIREL et al, 2003). Várias ESBLs foram descritas em *Acinetobacter* spp. como PER-2, isolada na Argentina (PASTERAN et al, 2006; CELENZA et al, 2006), VEB-1, na França (POIREL et al, 2003; NAAS et al, 2006), SHV-12 na China e nos Países Baixos (HUANG, Z.M. et al, 2004; NAIEMI et al, 2005), CTX-M-2 (NAGANO et al, 2003, 2004), VEB 1a na Argentina (PASTERÁN et al, 2006), TEM-92 na Itália (ENDIMIANI et al, 2007), SHV-5 em Nova Iorque (NAAS et al, 2007) e SCO-1 (POIREL et al, 2007). A variante VEB-3 foi relatada somente em amostras de *Acinetobacter* spp. do Taiwan (HUANG, L.Y. et al, 2008, 2010).

A primeira descrição da ESBL do grupo GES identificada em *A. baumannii* foi descrita na França e caracterizada como GES-11. Essa enzima além de permitir resistência aos beta-lactâmico, incluindo o aztreonam, possui uma característica própria, em que substituições de aminoácidos em seu sítio ativo podem ampliar sua atividade hidrolítica, reduzindo a susceptibilidade antimicrobiana aos carbapenêmicos (MOUBARECK et al, 2009). No ano seguinte, ela foi novamente descrita em isolados de *A. baumannii* na Bélgica, juntamente com GES-12 e uma nova variante GES-14, também descrita em 2011 na França (BOGAERTS et al, 2010; BONNIN et al, 2011a).

A produção de CTX-M-15 foi verificada em alguns isolados de *A. baumannii* na Índia e no Haiti (SHAKIL; KHAN, 2010; POTRON et al, 2011). Em 2011, foi descrita

uma nova variante de ESBL, denominada PER-7, proveniente de um isolado de *A. baumannii* coletado de lavado brônquico de um paciente na França. Além desta ESBL, este isolado também produzia a oxacilinase OXA-23, que confere resistência aos carbapenemase e expressava o gene 16SRNA metilase *armA*, conferindo resistência a todos os aminoglicosídeos (BONNIN et al, 2011c).

Descrita pela primeira vez em 2001, nos Estados Unidos enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), após sua descoberta, enterobactérias produtoras desta enzima foram descritas em diversas regiões do continente americano, europeu e asiático (NORDMANN; CUZON; NAAS, 2009). Ocorreu disseminação das enzimas do tipo KPC para *Pseudomonas aeruginosa* de diversos países da América Latina (AKPAKA et al, 2009; WOLTER et al, 2009). No ano 2010, foi relatado o primeiro caso de carbapenemase KPC em *Acinetobacter* sp., em Porto Rico, que descreveu uma nova variante desta enzima denominada KPC-10 (ROBLEDO et al, 2010). No ano seguinte 2011, o mesmo autor detectou a presença da enzima KPC em 14% dos isolados de *Acinetobacter baumannii* estudados, além de outras espécies, mostrando claramente a rápida disseminação do gene *Kpc* em importantes patógenos hospitalares em Porto Rico (ROBLEDO; AQUINO; VÁZQUES, 2011).

5.5.3- METALO-BETA-LACTAMASES (MBLS)

Isolados de *Acinetobacter* spp. tem sido descritos a produção dessa enzima Metallo-beta-lactamases (MBLS) sendo uma das principais causas de redução de sensibilidade aos antimicrobianos carbapenêmicos. (POIREL et al, 2000). Metallo-beta-lactamases pertencem à classe B de Ambler e caracterizam-se por apresentarem um íon metálico no sítio ativo, geralmente o zinco (Zn^{2+}), que participa da catálise. Essas enzimas são inibidas por agentes quelantes, como o EDTA ou ácido 2-mercaptopropiônico, mas não é afetada pelos inibidores convencionais de beta-lactamases, como o ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam (QUEENAN; BUSH, 2007). São enzimas que possuem a capacidade de hidrolisar carbapenemase, assim como todos os outros antibióticos beta-lactâmicos, porém não conseguem hidrolisar o aztreonam (NORDMANN; POIREL, 2002).

Em 2003, no Brasil foi descrita pela primeira vez, uma amostra de *A. baumannii* produtora de MBL do tipo IMP-1 proveniente de uma cultura de secreção traqueal de um paciente internado na UTI geral do Hospital São Paulo em 2000 (GALES et al, 2003). A partir desse momento a disseminação de isolados produtores de MBLs tem sido freqüentemente descritas em hospitais brasileiros (LINCOPAN et al, 2005, 2006; SADER et al, 2005; TOGNIN et al, 2006).

As enzimas MBLs não são as carbapenemase predominantes em *A. baumannii*, porém várias delas têm sido descritas: IMP-1, -2, -4, -5, -8 e -10, VIM-1, -2, -3, 4 e -11, SIM-1 e NDM-1 (CORNAGLIA; GIAMARELLOU; ROSSOLINI, 2011). O primeiro relato de NDM ocorreu em 2010, isolado em *A. baumannii*, onde três isolados produziram a enzima NDM-1 juntamente com OXA-23 e armA (KARTHIKEYAN et al, 2010). No ano 2011, a mesma foi relatada em *A. baumannii* na China (CHEN, Y. et al, 2011), Alemanha (PFEIFER et al, 2011), Argélia (BOULANGER et al, 2012), Bélgica (BOGAERTS, 2012), República Tcheca (HRABÁK et al, 2012; NEMEC; KRIZOVA, et al, 2012) e em Bangladesh (ISLAM et al, 2012). Variante de NDM-2 foi detectada no Egito (KAASE et al, 2011), em Israel (ESPINAL et al, 2011) e nos Emirados Árabes (GHAZAWI et al, 2012).

5.5.4- BETA-LACTAMASES DO TIPO AMPC

As Beta-lactamases do tipo AMPC conferem resistência às penicilinas, mesmo quando associadas com inibidores beta-lactâmico: sulbactam, tazobactam e ácido clavulânico, cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª gerações, e aos monobactâmicos (aztreonam) (BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995). Estudos em amostras de *Acinetobacter* spp. demonstram que é alta a presença desta enzima, podendo alcançar até 82% (DANES et al., 2002). Este enzima pode ser induzível em várias enterobactérias resistentes os antibióticos beta-lactâmicos, no entanto, em 2000, Bou e Martinez-Bentran, descreveram que os testes de indução com cefoxitina não induziram a produção de AmpC. Resultados mostraram que a enzima AmpC não é induzível em amostras de *Acinetobacter* spp., porém, é expressa em baixos níveis (BOU; MARTÍNEZ-BELTRÁN, 2000). No entanto aumento da expressão do gene AmpC é regulado pela sequência promotora denominada ISAbal (CORVEC et al, 2003, HERITIER; POIREL; NORDMANN, 2006; JACOBY, 2009). A sequência de inserção é um elemento

genético bastante disseminado entre isolados de *A. baumannii* e possui um sítio ativo promotor bastante eficiente para a produção de Open reading frames (ORFs) adjacentes (CORVEC et al, 2003; LIVERMORE; WOODFORD, 2006). Devido existência de variantes da beta-lactamase AmpC descritas em *Acinetobacter* spp., Hujer e colaboradores (2005) propuseram a denominação de ADC (*Acinetobacter* derived cephalosporinase) para esta família de Beta-lactamases (HUJER et al, 2005). Em 2010, dentre as diversas variantes ADC relatadas, a primeira cefalosporinase de amplo espectro em um isolado de *A. baumannii*, nomeada de ADC-33 capaz de hidrolisar a ceftazidima, cefepima e aztreonam, enquanto praticamente não hidrolisavam os carbapenêmicos (RODRIGUEZ-MARTINEZ et al, 2010). Recentemente, foi descrita uma nova cefalosporinase AmpC de espectro estendido, denominada ADC-56 (TIAN et al, 2011).

5.5.5- OXACILINASES

São enzimas que pertencem à classe D de Ambler e apresentam o grupamento serina no seu sítio ativo, inativa principalmente os antimicrobianos carbapenêmicos e algumas cefalosporinas, como a cefepime; no entanto não há ação hidrolítica quando o substrato é a ceftazidima (BOU et al, 2000b; BROWN; AMYES, 2006; WALTER-HASMUSSEN; HOIBY, 2006). Uma característica marcante deste grupo de enzimas é o fato de serem fracamente inibidas pelo ácido clavulânico, mas fortemente inibidas in vitro, pelo cloreto de sódio (POIREL; NAAS; NORDMANN, 2010). Mais de 150 variantes distintas de enzimas da classe D já foram descritas, contudo apenas 45 destas exibem a capacidade de hidrolisar o anel beta-lactâmico dos carbapenêmicos. Avaliando a identidade entre as seqüências de aminoácidos das variantes das enzimas do tipo OXA, é possível identificar nove subgrupos. Até o momento, cinco desses subgrupos filogenéticos já foram descritos em *A. baumannii*, OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-51-like, OXA-58-like e OXA-143 (POIREL; NAAS; NORDMANN, 2010; HIGGINS et al, 2009). As oxacilinasas com atividade carbapenemase são mais comuns em *A. baumannii* e representam um dos principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos nestas bactérias (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008; ZAVASKI et al, 2010). A produção destas enzimas, quando associadas a outros mecanismos de resistência, como, por exemplo, alteração da permeabilidade da

membrana externa, hiperexpressão de um sistema de efluxo ou alteração do sítio de ligação do antimicrobiano, pode resultar em alto grau de resistência aos carbapenêmicos (QUEENAN; BUSH, 2007; LU et al, 2009; FEIZABALDI et al, 2008). *Acinetobacter baumannii* portadora de serina beta-lactamase capaz de hidrolisar imipenem, foi isolada em 1985, na Escócia e apresentou resistência ao imipenem, às penicilinas e às cefalosporinas (PATON et al, 1993). Na descoberta a enzima foi denominada ARI-1 (*Acinetobacter resistant imipenem*), no entanto, no ano de 2000, foi realizada a análise da sequência genética que mostrou 36% de identidade com a sequência de aminoácidos das enzimas OXA-5 e OXA-10. A enzima ARI-1 passou então a ser denominada de OXA-23 (DONALD et al, 2000). *A. baumannii* produtor da enzima OXA-23 tem-se disseminado rapidamente e surtos hospitalares têm sido descritos em vários países do mundo (MUGNIER et al, 2010). Foram descritos outros relatos que identificaram diferentes variantes desta família de enzimas em *A. baumannii*: OXA-24, -25, -66, 68 na Espanha, OXA-26 na Bélgica, OXA-27 em Singapura, OXA-40, -58, -75 e -76 na França, OXA-49 na China, OXA-64 e -71 na África do Sul, OXA-65, -75 a -78, 84, -86 a -89, -91, -92, -94, -95 e outros na Argentina, OXA-69 e -78 na Turquia, OXA-70 em Hong Kong e OXA-72 na Tailândia, -97 na Tunísia (WALTHER-RASMUSSEN; HOIBY, 2006; QUEENAN; BUSH, 2007). Higgins e colaboradores identificaram uma nova Beta-lactamases com capacidade hidrolítica para carbapenêmicos, a OXA-143, da classe D, que foi isolado em *A. baumannii* em hemoculturas de pacientes internados em UTI. Nova Beta-lactamases possui 88% de similaridade com a OXA-40, 52% com a OXA-58 e 63% a OXA-23, representando o primeiro membro de um novo subgrupo cuja prevalência até o momento permanece desconhecida (HIGGINS et al, 2009). Após esse primeiro relato, foram publicados dois trabalhos que mostraram divergência quanto à prevalência deste gene blaOXA-143 nos hospitais brasileiros (ANTONIO et al, 2011; WERNECK et al, 2011a).

5.5.6- ALTERAÇÃO DAS PROTEÍNAS LIGADORAS DE PENICILINAS (PLPS)

A alteração das proteínas ligadoras de penicilinas (PLPS), conferem resistência aos antimicrobianos beta-lactâmico mais comum em microrganismos Gram positivos em relação aos Gram negativos. Porém a resistência aos carbapenêmicos observada em *A. baumannii* é explicada pela redução da expressão de PBP-2, como descrito em

amostras isoladas em Sevilha, Espanha (FERNANDEZ-CUENCA et al, 2003; CAYÔ et al, 2011).

5.5.7- DIMINUIÇÃO DA EXPRESSÃO DE PORINAS (OMPS)

Peptidoglicano é uma membrana externa, que atua como uma barreira permeável que elimina as substâncias nocivas às células, permitindo ao mesmo tempo, influxo das moléculas de nutrientes nas bactérias gram negativas. Membrana externa que contém proteínas transmembranares (OMPs- outer membrane proteins) denominadas porinas. Porinas são proteínas capazes de formar canais hidrofílicos que permitem o transporte de moléculas através de membranas de bicamada lipídica e a extrusão de produtos não utilizados pela célula bacteriana. A perda ou diminuição da expressão destes canais podem conferir às bactérias diferentes níveis de resistência alguns antimicrobianos (VILA; MARTI; SANCHES-CESPEDES, 2007; ZAVASCKY et al, 2010). A OMP de *Acinetobacter baumannii* é uma proteína monomérica e foi nomeada OmpAb ou HMP- AB (“Heat-modifiable protein”) e pertence à família OmpA-like (JYOTHISRI; DE

EPAK; RAJESWARI, 1999; GRIBUN et al, 2003). Esta resistência aos carbapenemase em *A. baumannii* está associada a perda de uma OMP de 29KDa, denominada CarO. A OMP foi isolada de *A. baumannii* onde não foi observada nenhuma atividade enzimática de carbapenemases. Porém demonstrou estar associada à resistência ao imipenem, parece possuir um canal monomérico inespecífico para esta droga. (SIROY et al, 2005; MUSSI; LIMANSKY; VIALE, 2005; MUSSI; RELLING; LIMANSKY, 2007; LEE, Y. et al, 2011; CATEL-FERREIRA et al, 2011).

5.5.8- HIPEREXPRESSÃO DE BOMBA DE EFLUXO

Nas bactérias gram negativas, as bombas de efluxo são formadas pela associação, geralmente, de três subunidades: bomba na membrana interna, que exerce a atividade de expelir substâncias, canal de saída porina, na membrana externa e uma proteína ligadora ligando a bomba a porina, (KUMAR; SCHWEIZER, 2005; POOLE et al, 2007). As bombas de efluxo exemplificam um fenômeno único de resistência à drogas através de um simples mecanismo que causa resistência contra diferentes classes de antibióticos. Em *Acinetobacter* sp. Já foram descritos onze sistemas de efluxo:

AdeABC, AdeIJK, Tet(A), Tet(B), AbeM, AdeDE, AdeXYZ, CraA, AmvA, AbeS e AdeFGH (COYNE; COURVALIN; PÉRICHON, 2011).

5.5.9- TRATAMENTO EMPÍRICO PARA PNEUMONIA

O tratamento das PVAs deve ter início em todos os pacientes com suspeita, baseado em achados radiológicos que sugere uma infecção, leucócitos totais, aumento e mudança de aspecto de secreção traqueal, piora ventilatória usando principalmente como referência a relação PaO_2/FiO_2 , febre ou hipotermia, estes critérios são empregados antes dos resultados das culturas, o médico responsável deve avaliar o paciente para que a conduta possa minimizar a toxicidade e resistência do antimicrobiano, esta conduta é estabelecida conforme guias institucionais baseada na flora bacteriana residente. De modo geral o espectro da cobertura inicial empírica para pneumonia pode ser classificado em três formas sendo elas: tratamento precoce com espectro amplo com beta-lactâmico (ceftriaxona ou cefotaxima ou cefepima ou ertapenem) ou quinolona respiratória (levofloxacina ou moxifloxacina), forma tardia, sem fatores de risco com espectro amplo com cobertura para bacilos Gram-negativos: ceftazidima ou cefepime ou piperaciclina+tazobactam ou ciprofloxacina, utilizando cobertura para MRSA: vancomicina ou teicoplanina ou linezolida. Já nas pneumonias tardia, com fatores de risco utiliza-se máxima cobertura para bacilos Gram-negativos: utiliza-se um ou mais dos antibióticos da fase tardia sem fatores de risco, e imipenem ou meropenem ou polimixina, com cobertura para MRSA: vancomicina ou teicoplanina ou linezolida. O tratamento preconizado para cepas de *Acinetobacter baumannii* é o imipenem, ou meropenem em cepas sensíveis, quando resistentes aos carbapenêmicos utiliza-se a polimixina B e ampicilina+sulbactam (DIRETRIZES SOBRE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA, 2006).

.

6. DISCUSSÃO

A pneumonia associada à ventilação mecânica é uma infecção que acomete pacientes com este procedimento invasivo tanto na fase inicial como na fase tardia, sendo um dos microrganismos associado a esta segunda fase a *Acinetobacter baumannii* (DIRETRIZES SOBRE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA,

2006), ao fazer uma correlação entre os estudos podemos observar uma taxa de 23% a 55% de incidência deste microrganismo relacionado à PVAs (TADEU, CN; et. al, 2011; GUIMARÃES, 2011; GODOY, 2012; RICAS, MARQUES; et. al, 2013; ZILERBERG,M.D; et. al, 2016) .

A *Acinetobacter baumannii* têm causado surtos de difícil controle, devido sua capacidade de trocar o material genético e adquirir mecanismo de resistência aos antimicrobianos no ambiente hospitalar (HIGGINS et. al, 2010). A aquisição de elementos genéticos móveis tais como plasmídeos, transposons e integrons que são responsáveis pela transmissão de genes de resistência (VILA et. al, 2007).

Carvalho, 2013 realizou um estudo em 10 hospitais públicos e privados do Rio de Janeiro no período de 2005 a 2007, trabalho este que teve como objetivo determinar a diversidade genética, caracterizando a resistência a antimicrobianos e avaliar fatores de virulência em *Acinetobacter baumannii*, dos 110 isolados de *Acinetobacter baumannii* 98,2% resistente ao imipenem, e 98 (87,3%) produziram OXA-23, já a polimixina B e Tigeciclina apresentaram atividade *in vitro*. O gene Bla Oxa23 foi detectado em 96 (87,6%) dos isolados de *Acinetobacter baumannii* sugerindo que este seja o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos.

Um estudo realizado por Guimarães no período de 2008 a 2009 no Hospital das Clínicas de Uberlândia/MG, avaliou os fatores de risco e mortalidade no prazo de 30 dias em pacientes com PAV por *Acinetobacter baumannii* multirresistente versus não multirresistente, foram analisados 220 pacientes em uso de ventilação mecânica por 48 horas, sendo confirmadas 107 (48,6%), a maioria (71,8%) por bacilos gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* (32,5%) e *Acinetobacter baumannii* (25,7%), como os agentes etiológicos mais frequentes, cerca de 10% das PAVs apresentou etiologia polimicrobiana. Neste estudo a *Acinetobacter baumannii* apresentou resistência a meropenem e imipenem (73,4%) e Piperaciclina+Tazobactam (76,7%), sendo a Polimixina B e Doxiciclina com 100% de sensibilidade, a Tigeciclina 76,6% sensível e Ampicilina +Sulbactam 66,6% de sensibilidade. Cerca de 90% das pneumonias por A. baumannii, foram classificadas como tardia, com 73,4% das amostras resistentes ao imipenem. O tratamento empírico com antibióticos foi inadequado em 23 (76,7%) dos pacientes com PVAs por A. baumannii. Sendo observada a multirresistência como o principal motivo, apesar da mortalidade nesse período de 30 dias ter sido alta, não foi

significativa quando comparada, ao tratamento inadequado e adequado de antimicrobianos, ou seja, a mortalidade foi causada em sua maioria (87,5%) por amostras multirresistentes em pacientes com uso de antibioticoterapia empírica incorreta (87,5%).

No entanto Tadeu CN, et. al; realizou um estudo de corte na UTI de um hospital geral no município do Rio de Janeiro, durante o período de 2009 a 2010, este levantamento de dados de exames microbiológicos, também evidenciaram a prevalência da bactéria *Acinetobacter baumannii*, sendo que 27 infecções nosocomias por bactérias MDR (Multidroga-resistentes), o sitio de prevalência de infecções, correspondeu ao trato respiratório, com 15 casos (55,5%), sendo 7 (25,9%) de infecções por pneumonia associada a ventilação mecânica (VAP), 7 (25,9%) de infecções por traqueobronquite e 1 (3,7%) por pneumonia não associada a ventilação mecânica. Com relação à bactéria predominante nesta infecção a *Acinetobacter baumannii*, correspondeu 8 (50%), *Klebsiella pneumoniae* 3 (18,75%), *E.coli* e *M. morgani* 2 (12,51%) e *Pseudomonas* 1 caso (6,25%). Foi observada a prevalência de *Acinetobacter baumannii* no processo de infecções nosocomias, bactéria multirresistente que colonizou tardiamente, porém obteve 40% de ocorrência. A análise do protocolo de antibioticoterapia avaliou que dentre as diversas alterações do uso de antibióticos ao longo do semestre, que as mesmas foram incentivadas pela alteração da sensibilidade, sendo que houve um surto de *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, com isso reforçando uma opção terapêutica utilizada anteriormente no tratamento empírico para pneumonias, utilizou-se a Polimixina B no caso das bactérias pan-resistentes.

Godoy 2012 realizou um estudo no período de junho a dezembro de 2010 levantando o perfil clínico e epidemiológico das infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*, e analisou geneticamente por eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), os isolados clínicos destes pacientes em cinco UTIs de Goiânia e Aparecida de Goiânia. Foram 64 casos de pacientes infectados ou colonizados por *Acinetobacter baumannii* no período do estudo, a infecção assintomática ocorreu em 90,6% dos casos, o sitio mais freqüente foi o pulmonar com 53,1%, seguido do sitio cirúrgico 10,9% e trato urinário 7,8%. Os antimicrobianos mais usados foram cefalosporinas 71,4% (45), carbapenêmicos 50,8% (32), glicopeptídeos 46,0% (29) e fluoroquinolonas 33,3% (21). Avaliando o perfil de resistência, aos carbapenêmicos foi de 73,4%, á ampicilina+sulbactam de 60,9% (39/64), amicacina de 20,3% (13/64), polimixina 6,2%

(4/64) e tigeciclina 3,1% (2/64). A análise por eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), demonstrou a disseminação clonal de *Acinetobacter baumannii* dentro das UTIs, e entre as outras UTIs, sendo um surto de *Acinetobacter baumannii* MDR (Multidroga- resistente), entre 4 das cinco UTIs durante o estudo.

Ricas, Marques et. al, fizeram um estudo descritivo de pacientes internados com cultura positiva para *Acinetobacter baumannii* no período de janeiro de 2011 a 2012 em um hospital universitário onde avaliaram 184 culturas obtidas dos livros de registros do setor de microbiologia, levantamento esse que possibilitou avaliar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de 184 cepas de *Acinetobacter baumannii*, onde 157 (85,3%) apresentaram multirresistência a cefepime, cefalosporinas de 4ª geração que não foi eficaz em 149 (81%) dos casos, as cefalosporinas de 3ª geração ceftazidima e ceftriaxona em 154 (83,7%) e 152 (82,6%) respectivamente, o aminoglicosídeo amicacina em 124 (67,4%) dos casos não mostrou atividade. Dos carbapenêmicos, a resistência do patógeno a imipenem foi observada em 133 (72,3%) dos casos e para meropenem em 139 (75,5%) dos casos. Porém as 184 cepas de *Acinetobacter baumannii* foram 100% sensíveis a polimixina B e 100 (54,3%) das cepas foram sensíveis a ampicilina + sulbactam. As amostras biológicas mais prevalentes neste estudo foi o aspirado traqueal com 63 (35%).

Qreshi ZA, et. al; 2015, realizou um estudo em um sistema hospitalar na Pensilvânia com dados clínicos de registros médicos eletrônicos, o qual foram realizados testes de sensibilidades, eletroforese em gel de campo pulsado (PEGE), e multilocus de tipagem sequência (MLST), para investigar a resistência a colistina, em pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos. Foram avaliados 20 pacientes com *Acinetobacter* resistente a colistina, sendo a pneumonia associada à infecção mais comum, destes 19 receberam intra-venosa e ou inalada para o tratamento de *Acinetobacter baumannii* sensível a colistina e resistente aos carbapenêmicos. No entanto tratamento com uma combinação de CMS (metanossulfatonato de colistina) um carbapenem, e ampicilina-sulbactam foi associada a uma mortalidade inferior, em comparação com outros regimes de tratamento neste estudo, onde 30% dos pacientes morreram em 30 dias. O mecanismo de resistência a colistina neste estudo não foi devido a transmissão de paciente-a-paciente, sendo assim observado que o processo ocorre através da pressão seletiva durante a terapia com CMS.

Um estudo de corte realizado por Zilberberg, 2016 em 175 hospitais dos Estados Unidos utilizando o banco de dados Premier Research (2009-2013) . Foram incluídos todos os pacientes adultos internados com pneumonia ou sepse como diagnóstico principal, ou como um diagnóstico secundário na definição de insuficiência respiratória, juntamente com a administração de antibióticos no prazo de 2 dias de admissão. Só foram incluídos infecções confirmadas por cultura. A resistência a pelo menos três classes de antibióticos definidos multirresistentes AB (MDR-AB). Foi utilizada a regressão logística para calcular o risco relativo ajustado (RRR) de pacientes com MDR-AB que receberam Terapia Empírica Imprópria (IET) e o impacto do IET sobre a mortalidade. Entre 1.423 pacientes com infecção AB, 1171 (82,3%) teve MDR-AB. Aqueles com MDR-AB eram mais velhos ($63,7 \pm 15,4$ vs $61,0 \pm 16,9$ anos, $p = 0,014$). Embora a carga de doenças crônicas não diferiu entre os grupos, o grupo de MDR-AB apresentaram maior gravidade da doença do que aqueles no grupo de não-MDR-AB (unidade de cuidados intensivos 68,0% vs. 59,5%, $p < 0,001$; ventilação mecânica 56,2% vs. 42,1%, $p < 0,001$). Exposição IET foi associado com maior mortalidade hospitalar (RRR ajustada de 1,8, IC 95% 1,4-2,3, $p < 0,001$).

Mataruco, 2015 realizou um estudo no período de 2013 a 2014 em um hospital em São José do Rio Preto, SP, onde foram isoladas 32 amostras clínicas com *A. baumannii*, sendo o aspirado traqueal o material biológico com maior frequência correspondendo 53% total e a secreção traqueal 3% desse modo trato respiratório dos pacientes internados nas UTIs e enfermarias. Em relação a taxa de resistência a Ceftadizima, Imipenem, Cefepime, Meropenem, Piperacilina+ tazobactam e Ciprofloxacina foi de 93,75% (30/32), os antibióticos que *Acinetobacter baumannii* apresentaram maiores taxa de sensibilidades foram Polimixina B e colistina com 92,6% (25/27) e 90,6% (29/32) respectivamente.

Segundo estes estudos realizados no Brasil e em outros países, o *Acinetobacter baumannii* é um microrganismo multirresistente, apresentando algumas cepas já pan-resistentes, relacionadas a fatores de resistência natural, induzida e heterorresistência denominada quando é detectado o surgimento de uma subpopulação resistente em uma população de isolados sensíveis à colistina (CAI et al, 2012).

7. CONCLUSÃO

Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos relacionados à *Acinetobacter baumannii* estudados são: a produção de Beta-lactamases, impermeabilidade da membrana externa associada à perda ou diminuição na expressão de porinas, hiperexpressão de bomba de efluxo (CARVALHO, 2013) e a sua capacidade de trocar o material genético e adquirir mecanismos de resistência aos antimicrobianos no ambiente hospitalar (HIGGINS et. al, 2010).

As oxacilinasas enzimas beta-lactâmicas com atividade em carbapenêmicos, são as mais comuns em *A. baumannii* e representam um dos principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos nestas bactérias (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008; ZAVASKI et al, 2010).

Acinetobacter baumannii produtora da enzima OXA-23 tem-se disseminado rapidamente e surtos hospitalares têm sido descritos em vários países do mundo (MUGNIER et al, 2010), estes mecanismos conferem cada vez mais uma gama de resistências as classes de antibióticos, sendo classificadas como multirresistentes aquelas cepas que são resistentes a três ou mais classes de antibióticos, sensível a polimixina e susceptibilidade variável a ampicilina+ sulbactam (ou outra associação com sulbactam) e a doxiciclina e resistente aos carbapenêmicos, e pan- resistentes os mecanismo que conferem resistência a todos os antimicrobianos testados (de acordo com a recomendação da CLSI) (SMS-Porto Alegre, 2007) , estes fatores predispõe a este agente a causar pneumonias associadas a ventilação mecânica tardia, ou seja, aqueles pacientes que inicialmente são tratados com terapia empírica inapropriada, se tornam pacientes susceptíveis a infecções por bactérias multirresistentes e pan-resistentes, sendo *Acinetobacter baumannii* um dos bacilos gram negativos não fermentadores associado com frequência.

Os mecanismos relacionados aos fatores de risco das PVAs descritos estão relacionados ao uso do tubo endotraqueal, por via oral ou nasal; pessoas idosas, idade superior a 70 anos; doença pulmonar crônica, principalmente doença pulmonar obstrutiva crônica; sucção do conteúdo oral ou gástrico ou de via aérea superior; cirurgia cardiorádica ou torácica; baixa do nível de consciência com prejuízo de proteção de via aérea; dispositivo para medida da pressão intracraniana; presença de

tubo gástrico ou enteral via oral ou nasal, para alimentação; terapia antiácida inadequada; re-intubação ou intubação prolongada; uso de bloqueador neuromuscular; troca desnecessária do circuito de ventilação mecânica. Além dos fatores de risco para PAV por agentes multidroga resistentes com uso de antibióticos nos últimos 90 dias, principalmente Cefalosporinas; internação hospitalar com cinco dias ou mais; internação hospitalar por dois dias ou mais nos últimos 90 dias; epidemiologia local favorável à infecção por agente multidroga resistente; tratamento domiciliar ou em instituição não hospitalar; tratamento dialítico nos últimos 30 dias; imunocompetência comprometida; lesões de pele dentre outros fatores.

As pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAVs) estão diretamente interligadas a infecção relacionada à saúde, pois dentre os fatores de prevenção das PAVs, faz necessário a implantação de programas educacionais: higienização das mãos dos profissionais com sabonete líquido e antissépticos como clorixidina alcoólica a 5%, treinamento da equipe multidisciplinar, prevenção de trombose profunda, e medidas direcionadas para prevenção das PAVs, tais como, manter o paciente com a cabeça elevada entre 30° e 45°, avaliação da sedação, aspiração da secreção subglótica e higienização oral.

Quando se trata de infecção por *Acinetobacter baumannii*, microrganismo que persiste por longo tempo em ambientes secos e úmidos, condições estas que possibilitam a permanência em ambiente hospitalar, se faz necessária a higiene do ambiente e dos equipamentos usados nos pacientes colonizados e infectados, além de um pacote de medidas de intervenção que devem ser sempre implantadas com o objetivo de erradicar e controlar surtos dentro dos hospitais para patógenos resistentes de uma maneira geral. Quando se trata de *Acinetobacter baumannii*, algumas medidas são de extrema relevância como: higienização das mãos, higienização do ambiente, coorte de pacientes colonizados e/ou infectados, uso da precaução de contato, programa de aconselhamento no uso de antimicrobianos e culturas de vigilância na admissão de novos pacientes críticos e periodicamente dos internados, quando há predominância deste microrganismo nas unidades de terapia intensiva, minimizando a transmissão entre os pacientes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5 MILLION LIVES CAMPOIGN. Getting Started Kit Prevent Ventilador Associated Pneumonia. Cambridge, MA: Institute For Healthacare Improvemente; 2008. Disponível em http://www.iqg.com.br/pbsp/img_up/01311363977.pdf. Acesso dia 19 de agosto de 2016.

ANTONIO, C.S. et al. High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the blaOXA-143 gene in Brazilian hospitals. *Ant Ag Chem*, v. 55, n. 3, p. 1322-3, mar. 2011.

ANVISA, 2013: MEDIDAS DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro4-MedidasPrevencaoIRASaude.pdf>. Acesso dia 18 de agosto de 2016.

APIC, 2010. Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

BOGAERTS, P. et al. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *J Antimicrob Chemother*, v. 67, n. 6, p. 1552-3, jun. 2012.

BOGAERTS, P. et al. GES extended-spectrum beta-lactamases in *Acinetobacter baumannii* isolates in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 11, p. 4872-8, Nov. 2010.

BONNIN, R.A. et al. Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum betalactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 1, p. 349-54, Jan. 2011 a.

BONNIN, R.A. et al. PER-7, an extended-spectrum beta-lactamase with increased activity toward broad-spectrum cephalosporins in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 5, p. 2424-7, may. 2011c.

BOU, G. et al. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of betalactamases. *J Clin Microbiol*, v. 38, n. 9, p. 3299-305, 2000.

BOU, G.; MARTÍNEZ-BELTRÁN, J. Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 44, n. 2, p. 428-32, 2000.

BOULANGER, A. et al. NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* from Algeria. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 56, n. 4, p. 2214-5, Apr. 2012.

BRADFORD, P.A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*, v. 14, n. 4, p. 933-51, Oct. 2001.

BROWN, S.; AMYES, S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob Chemother*, v. 57, p. 1–3, 2006.

BUSH, K, JACOBY, G.A.; MEDEIROS, A, A. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother*, v. 39, p. 1211-33, 1995.

BUSH, K.; JACOBY, G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 3, p. 969-76, 2010.

CARRILHO, C.M. D; GRION, C.M. C; CARVALHO, L.M; GRION, A.S; MATSUO, T. Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica em Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica. *Revista Brasileira Terapia Intensiva* vol 18, número 1, 2006.

CARVALHO, C. R. R.; TOUFEN JUNIOR, C.; FRANCA, S. A. Ventilação Mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. In: *Jornal brasileiro de pneumologia*, São Paulo, v. 33, julho/2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S180637132007000800002>. Acesso em 22 de Agosto de 2016.

CARVALHO, C.R.R. Pneumonia associada à ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* 2006; 32(4).

CATEL-FERREIRA, M. et al. Structure-function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, v. 66, n. 9, p. 2053-6, 2011.

- CAYÔ, R. et al. Analysis of genes encoding penicillin-binding proteins in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 12, p. 5907-13, dec. 2011.
- CELENZA, G. et al. Spread of blaCTX-M-type and blaPER-2 beta-lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals. *J Antimicrob Chemother*, v. 57, n. 5, p. 9758, 2006.
- CHEN, Y. et al. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China. *J Antimicrob Chemother*, v. 66, n. 6, p. 1255-9, Jun, 2011.
- CORVEC, S. et al. AmpC cephalosporinase hyperproduction in *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *J Antimicrob Chemother*, v.52, p.629–635, 2003.
- COYNE, S.; COURVALIN, P.; PÉRICHON, B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 3, p. 947-53, mar. 2011.
- DANES, C. et al. Distribution of beta-lactamases in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates and the effect of Syn 2190 (AmpC inhibitor) on the MICs of different betalactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, v. 50, p. 261-4, 2002.
- DONALD, H.M. et al. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 44, p. 196–9, 2000.
- EBER MR, LAXMINARAYAN R, PERENCEVICH EN, MALANI A. Clinical and economic outcomes attributable to health care-associated sepsis and pneumonia. *Arch Intern Med*. 2010; 170 (4):347–53.
- ENDIMIANI, A. et al. Spread in an Italian hospital of a clonal *Acinetobacter baumannii* strain producing the TEM-92 extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 51, n. 6, p. 2211-4, 2007.
- ESPINAL, P. et al. Dissemination of an NDM-2-producing *Acinetobacter baumannii* clone in an Israeli rehabilitation center. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 11, p. 5396-8, Nov. 2011.

FEIZEBALDI, M.M. et al. Antimicrobial susceptibility patterns and distribution of blaOXA genes among *Acinetobacter* spp. Isolated from patients at Tehran hospitals. *Jpn J Infect Dis*, v. 61, n. 4, p. 274-8, Jul. 2008.

FERNÁNDEZ-CUENCA, F. et al. Relationship between b-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, v. 51, p. 565–74, 2003.

GALES, et al. Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 45, n. 1, p. 77-9, jan. 2003.

GHAZAWI, A. et al. NDM-2 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in the United Arab Emirates. v. 18, n. 2, p. E34-6, Feb. 2012.

GNIADKOWSKI, M. Evolution of extended-spectrum beta-lactamases by mutation. *Clin Microbiol Infect*, v. 14, Suppl 1, p. 11-32, Jan. 2008.

GRIBUN, A. et al. Molecular and structural characterization of the HMP-AB gene encoding a pore-forming protein from a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Curr Microbiol*, v. 47, p. 434-43, 2003.

GUIMARÃES, M. Ocorrência de *Acinetobacter baumannii* Resistente aos Carbapenêmicos em Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica em uma Unidade de Terapia Intensiva de adultos mista de um hospital universitário brasileiro fatores de risco e prognóstico, 52 fl., Uberlândia, Minas Gerais, (Dissertação de Mestrado), Programa de Pós-Graduação de Imunologia Aplicadas e Parasitologia da Universidade Federal de Uberlândia, 2011.

HALPERN NA, HALE KE, SEPKOWITZ KA, PASTORES SM. A world without ventilator-associated pneumonia: Time to abandon surveillance and deconstruct the bundle. *Crit Care Med*. 2012; 40(1): 267–70.

HÉRITIER, C. POIREL, L. NORDMANN, P. Cephalosporinase overexpression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*, v. 12, p. 123–130, 2006.

HIGGINS, P.G. et al. OXA-143, a novel carbapenemhydrolyzing class D betalactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother*, v. 53, 5035–8, 2009.

HOWARD A, O'DONOGHUE M, FEENEY A, SLEATOR RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012; 3(3):243-50.

HRABÁK, J. et al. NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* isolated from a patient repatriated to the Czech Republic from Egypt, July 2011. *Euro Surveill*, v. 17, n. 7, p. 20085, feb. 2012.

HUANG, Z.M. et al. Study on the molecular epidemiology of SHV type betalactamase-encoding genes of multiple-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, v. 25, n. 5. 425–427, 2004.

HUANG, L.Y. et al. Molecular characterization of beta-lactamase genes and their genetic structures in *Acinetobacter* genospecies 3 isolates in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 6, p. 2699-703, 2010.

HUANG, L.Y. et al. Dissemination of multidrug-resistant, class 1 integron-carrying *Acinetobacter baumannii* isolates in Taiwan. *Clin Microbiol Infect*, v. 14, n. 11, p. 1010-9, 2008.

HUJER et al. Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7 beta-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 49, n. 7, p. 2941-8, 2005.

Infection Control and Epidemiology. Disponível em: http://www.apic.org/resource/_eliminationguideform/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/file/apic-ab-guide.pdf. Acesso 18 de agosto de 2016.

ISLAM, M.A et. al. Emergence of multidrug-resistant NDM-1-producing Gramnegative bacteria in Bangladesh. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v. 31, n. 10, p. 2593-600, Oct. 2012.

JYOTHISRI, K.; DEEPAK, V.; RAJESWARI, M.R. Purification and characterization of a major 40 kda outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *FEBS Lett*, v. 443, p. 57-60, 1999.

KAASE, M. et al. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. J Antimicrob Chemother, v. 66, n. 6, p. 1260-2, jun. 2011.

KARTHIKEYAN, K.; THIRUNARAYAN, M.A.; KRISHNAN, P. Coexistence of blaOXA23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. J Antimicrob Chemother, v. 65, n. 10, p. 2253-4, oct. 2010.

KUMAR, A.; SCHWEIZER, H.P. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. Adv Drug Deliv Rev, v. 57, n. 10, p. 1486-513, Jul. 2005.

LEE, Y. et al. A novel insertion sequence, ISAb₁₀, inserted into ISAb₁ adjacent to the bl (OXA-23) gene and disrupting the outer membrane protein gene carO in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, v. 55, p. 361-3, 2011.

LINCOPAN, N. et al. First isolation of metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. J Clin Microbiol, v. 43, n. 1, p. 516-9, jan. 2005.

LIVERMORE, D.M. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev, v. 8, p. 557-84, 1995.

LIVERMORE, DM; WOODFORD, N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. Trends in Microbiology, v.14, p.413-420, 2006.

LU, P.L. et al. Diversity of carbapenem resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii* from a Taiwan hospital: spread of plasmid-borne OXA-72 carbapenemase. J Antimicrob Chemother, v. 63, n. 4, p. 641-7, apr. 2009.

MARTINS, A.F; BARTH, A.L. *Acinetobacter* multirresistente um desafio para a saúde pública. *Scientia Medica* vol. 13, n. 1, p. 56-62, 2013.

MATARUCO, M.M. Perfil de suscetibilidade, genes de resistência aos aminoglicosídeos e similaridade genética em amostras de *Acinetobacter baumannii* isoladas em um Hospital Terciário, São José do Rio Preto, 2015, 86 fl. (Dissertação de Mestrado), Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, 2015.

MORAES, H.B; ROSSI, F; TRABASSO, P; et. al. Diretrizes sobre Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PVA). Sociedade Brasileira de Infectologia, 2006.

MOUBARECK, C. et al. GES-11, a novel integron-associated GES variant in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother, v. 53, n. 8, p. 3579–81, 2009.

MUGNIER, P.D et al. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis, v. 16, n. 1, p. 35-40, Jan. 2010.

MUSSI, M. A.; RELLING, V.M; LIMANSKY, A.S. CarO, an *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein involved in carbapenem resistance, is essential for Lornithine uptake. FEBS Lett, v. 581, p. 5573-8, 2007.

MUSSI, M.A.; LIMANSKY, A.S.; VIALE, A.M. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of bbarrel outer membrane proteins. Antimicrob Agents Chemother, v. 49, p. 1432–40, 2005.

NAAS et al. VEB-1 extended-spectrum beta-lactamase producing *Acinetobacter baumannii*, France. Emerg Infect Dis, v. 12, p. 1214- 22, 2006.

NAAS T. et al. Panresistant extended-spectrum beta-lactamase SHV-5-producing *Acinetobacter baumannii* from New York City. J Antimicrob Chemother, v. 60, n. 5, p. 1174-6, 2007.

NAGANO et al. Nosocomial transmission of CTX-M-2 b-lactamase producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. J Clin Microbiol, v. 42, n. 9, p. 3978–84, 2004.

NAGANO, N. et al. Nosocomial outbreak of infections by *Proteus mirabilis* that produces extended-spectrum CTX-M-2 type betalactamase. J Clin Microbiol.; v. 41, n. 12, p. 5530-6, 2003.

NAIEMI, N.A. et al. Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit: implications for hospital epidemiology. J Clin Microbiol, v. 43, n. 9, p. 4862-4, 2005.

- NEMEC, A. KRIZOVA, L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the NDM-1 gene, Czech Republic, 2011. Euro Surveill, v. 17, n. 11, p. pii: 20121 mar. 2012.
- NORDMANN, P.; CUZON, G.; NAAS, T. The real threat of *Klebsiella pneumonia* carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis, v. 9, p. 228-36, 2009.
- NORDMANN, P.; POIREL, L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect, v. 8, n. 6, p. 321-31, 2002.
- OLIVEIRA, M.S. Tratamento de Infecções por *Acinetobacter baumannii* Resistente a Carbapenem (dissertação), 98fl, São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007.
- PASTERÁN, F. et al. Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* Strains in the Americas. Antimicrob Agents Chemother, v. 50, n. 9, p. 3222-4, 2006.
- PATON R, et al. ARI-1: b-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents, v. 2, n. 2, p. 81-7, 1993.
- PELEG, A.Y.; SEIFERT, H.; PATERSON, D. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev, v. 21, n. 3, p. 538-82, 2008.
- PFEIFER, Y. et al. Molecular characterization of blaNDM-1 in an *Acinetobacter baumannii* strain isolated in Germany in 2007. J Antimicrob Chemother, v. 66, n. 9, p. 1998-2001, Sep. 2011.
- POIREL et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid-and-integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* isolate in France. Antimicrobial Agents Chemother, v. 44, n. 4, p. 8917, 2000.
- POIREL, et al. Identification of the novel narrow-spectrum beta-lactamase SCO-1 in *Acinetobacter spp.* from Argentina. Antimicrob Agents Chemother, v. 51, n. 6, p. 2179-84, jun. 2007.
- POIREL, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. J.Clin. Microbiol, v. 41, p. 3542-7, 2003.

POIREL, et al. P.Characterization of DIM-1, an integron-encoded metallo-betalactamase from a *Pseudomonas stutzeri* clinical isolate in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 6, p. 2420-4, jun. 2010.

POIREL, L. et al. *Acinetobacter radioresistens* as a silent source of carbapenem resistance for *Acinetobacter spp.* *Antimicrob Agents Chemother*, v. 52, p. 1252– 1256 2008.

POIREL, L.; NAAS, T.; NORDMANN, P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D. beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 1, p. 24-38, 2010.

POIREL, L.; NORDMANN, P. Genetic structure at the origin of acquisition and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene blaOXA-58 in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 50, p. 1442–1448, 2006.

POOLE, K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med*, v. 39, n. 3, p. 162-76, 2007.

POTRON et al. Genetic features of CTX-M-15-producing *Acinetobacter baumannii* from Haiti. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 12, p. 5946-8, dec. 2011.

PRATES, C.G. Mortal idade em Unidade de Terapia Intensiva durante um surto de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, Rio Grande do Sul, 2010, 76 fl. (Dissertação de Mestrado), Programa de Pós- Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

QUEENAN, AM; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, v. 20, n. 3, p. 440-58, 2007.

QUEENAN, AM.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, v. 20, n. 3, p. 440-58, 2007.

ROBLEDO, I.E. et al. Detection of KPC in *Acinetobacter spp.* In Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 3, p. 1354-7, 2010.

ROBLEDO, I.E.; AQUINO, E.E.; VÁZQUEZ, G.J. Detection of the KPC gene in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* during a PCR-based nosocomial surveillance study in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 6), p. 2968-70, jun. 2011.

ROBLEDO, I.E.; AQUINO, E.E.; VÁZQUEZ, G.J. Detection of the KPC gene in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* during a PCR-based nosocomial surveillance study in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 6), p. 2968-70, jun. 2011.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, J.M. et al. Extended-Spectrum Cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 54, n. 8, p. 3484-8, 2010.

ROSSOLINI, G.M.; D'ANDREA, M.M.; MUGNAIOLI, C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect*, v. 14, Suppl 1, p. 33-41, Jan. 2008.

SADER, H.S. et al. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases en Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents*, v. 1, p. 57-61, 2005.

SHAKIL, S.; KHAN, A.U. Detection of CTX-M-15-producing and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains from urine from an Indian hospital. *J Chemother*, v. 22, n. 5, p. 324-7, oct. 2010.

SHENG WH, LIAO CH, LAUDERDALE TL, KO WC, CHEN YS, LIU JW, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J. Infect Dis* 2010 Sep; 14(9); e 764 e 769.

SILVA, R.N.P. A Importância do *Acinetobacter baumannii* na Infecção Adquirida no Cuidados de Saúde. Coimbra. Porto, 2009, 21 fl. Programa de Pós- Graduação em Medicina. Instituto de ciências biomédicas de Abel Salazar. Universidade do porto, 2009.

SIROY, A. et al. Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 49, n. 12, p. 4876-83, dec. 2005.

SMS/SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE- GOIÂNIA. Divisão de vigilância sanitária, departamento de prevenção e controle de infecção em serviços de saúde- (DPCISS) 2010. Relatório de Casos de *Acinetobacter baumannii*.

SMS/SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE- PORTO ALEGRE. COORDENADORIA GERAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE 2007. Manual de orientação para controle e disseminação de *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenêmicos no município de Porto Alegre.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007. J Bras Pneumol 2007; 33(Suppl 1):S1-30.

SOUZA NASCIMENTO, P. V.F; SILVA, L. G. D.M; MADUREIRA, P. R. Fatores preditores para infecção ou colonização por bactérias Multidroga resistentes: um estudo de caso-controle. J Infect Control v. 2 n. 2 p. 117-123, jan. 2013.

TADEU CN; SANTOS LCG DOS; PEREZ MA et. al; Vigilância Microbiológica como Apoio ao Programa de Controle de Infecções na Unidade de Terapia Intensiva. Rev Enferm UFPE Online., Recife, 8(supl. 3):4056-64, nov., 2014.

TIAN, G.B. et al. Extended-spectrum AmpC cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*: ADC-56 confers resistance to cefepime. Antimicrob Agents Chemother, v. 55, n. 10, p. 4922-5, oct. 2011.

TOGNIM, M.C. et al. Dissemination of IMP-1 metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter* species in a Brazilian teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol, v. 27, n. 7, p. 742-7, Jul. 2006.

Transmission in Healthcare Settings. An APIC Guide. Association for Professionals in

VAHABOGLU, H. et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. Antimicrob Agents Chemother, v. 41, n. 2265-9, p. 1997.

VILA, J.; MARTÍ, S.; SÁNCHEZ-CÉSPEDES, J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother, v. 9, n. 6, p. 1210-5, 2007.

WALTHER-HASMUSSEN, J.; HOIBY N. OXA-type carbapenemases. J. Antimicrob Chemother, v. 57, p. 373–383, 2006.

WERNECK, J.S. et al. Low prevalence of blaOXA-143 in private hospitals in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 55, n. 9, p. 4494-5, Sep, 2011.

WINOKUR, P.L. et al. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis*, v. 32, Suppl 2, p. S94-103, may. 2001.

YONG et al. High prevalence of PER-1 extended-spectrum beta-lactamaseproducing *Acinetobacter* spp. in Korea. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 47, p. 1749-51, 2003.

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

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

CAI Y, CHAI D, WANG R et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012.