

FACULDADE DO FUTURO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

***ACINETOBACTER BAUMANNII* MULTIRRESISTENTE: UMA REALIDADE
HOSPITALAR**

Amaro Rodrigues Mamprim

Henrique Pimentel Silva

Vinício Coelho Praça

Orientadora: Dra. Lidiane Meire Kohler

Manhuaçu – MG

2015

**ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRRESISTENTE: UMA REALIDADE
HOSPITALAR**

**Amaro Rodrigues Mamprim¹, Henrique Pimentel Silva², Vinício Coelho Praça³,
Lidiane Meire Kohler⁴**

- 1) Discente do Curso de Farmácia; Graduando, Faculdade do Futuro
amaro_mamprim@hotmail.com
- 2) Discente do Curso de Farmácia; Graduando, Faculdade do Futuro
henricksilva7@gmail.com
- 3) Discente do Curso de Farmácia; Graduando, Faculdade do Futuro
viniciocoelho13@gmail.com
- 4) Docente do Curso de Farmácia; Doutora em Microbiologia, Faculdade do Futuro
kohler_lms@yahoo.com.br

CONTATO

Lidiane Meire Kohler, Rua Duarte Peixoto nº259 Bairro Coqueiro – Manhuaçu (MG) –
(33) 3331-1214, kohler_lms@yahoo.com.br

ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRRESISTENTE: UMA REALIDADE HOSPITALAR

Resumo

Acinetobacter baumannii é patógeno oportunista, com capacidade de formar biofilmes, colonizar e invadir as células epiteliais humanas, resistir à dessecação de superfícies abióticas e facilidade em adquirir material genético de outros microorganismos. Apresenta três mecanismos de resistência aos antimicrobianos e algumas vezes podem estar presentes em um mesmo isolado, tornando sua erradicação um desafio terapêutico. As infecções geralmente envolvem o trato respiratório e urinário, feridas, incluindo sítios de cateterização, podendo progredir para septicemia. Como a epidemiologia é complexa, medidas especiais de controle precisam ser tomadas e o principal aspecto a ser avaliado e intensificado é a higienização do ambiente.

Descritores: *Acinetobacter baumannii* multirresistente, Infecção hospitalar, Resistência intrínseca.

Abstract

Acinetobacter baumannii is an opportunistic pathogen, with the ability to form biofilms, colonize and invade human epithelial cells, resist desiccation abiotic surfaces and ease in acquiring genetic material from other organisms. It has three antimicrobial resistance mechanisms and sometimes may be present in the same isolate, making its eradication a therapeutic challenge. The infections usually involve the respiratory and urinary tract infections, wounds, including catheterization sites and can progress to septicemia. As epidemiology is complex, special control measures need to be taken and the main aspect to be evaluated and intensified is the hygiene of the environment.

Descriptors: *Acinetobacter baumannii* multidrug-resistant, Hospital infections, Intrinsic resistance

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* spp. compreende um grupo de bactérias Gram-negativo, com cerca de 31 espécies diferentes, sendo que destas, 17 não foram nomeadas pois raramente são isoladas em humanos (MARTINS & BARTH, 2013) no qual *Acinetobacter baumannii* é a espécie mais importante clinicamente por se tratar de um patógeno oportunista envolvido em um amplo aspecto de infecções hospitalares, incluindo bacteremia, meningite secundária e infecções do trato urinário e particularmente associada à ventilação mecânica em pacientes em UTI (MARTINS, 2010; BARIN, 2013).

As infecções hospitalares por *A. baumannii* geralmente envolvem os tratos respiratório e urinário, além de feridas, incluindo sítios de cateterização, podendo progredir para septicemia (FIGUEREDO *et al.*, 2009).

Segundo a Portaria n° 2.616 de 12 de maio de 1998:

Infecção Hospitalar (IH) é definida, no Brasil, como toda aquela adquirida após a admissão do paciente em um hospital, podendo se manifestar durante a internação ou após a alta, desde que relacionado à permanência do paciente na instituição ou a procedimentos hospitalares. Também, segundo a mesma Portaria, são consideradas infecções hospitalares as que se manifestam antes de 72 horas da internação, quando associadas a procedimentos diagnósticos e ou terapêuticos realizados durante este período. As infecções no recém-nascido são hospitalares, exceto as transmitidas de forma transplantaria e as associadas à bolsa rota superiores há 24 horas (GARCIA L. M. 2013. p 2).

Segundo NOGUEIRA e colaboradores (2009), o hospital caracteriza-se por um ambiente altamente favorável à propagação de agentes infecciosos resistentes devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos e por reunir pessoas com diferentes tipos de vulnerabilidade e realização de vários processos invasivos.

Devido ao surgimento de isolados multirresistentes no ambiente hospitalar, cuja disseminação tem sido associada à contaminação de equipamentos hospitalares e/ ou por meio das mãos colonizadas da equipe assistencial, torna-se altamente crítico o tratamento dessas infecções. Os carbapenêmicos foram a melhor opção para tratamento de infecções colonizadas por *A. baumannii*, principalmente com a alta resistência aos β -lactâmicos, aminoglicosídeos e fluorquinolonas. Contudo, nos últimos anos foram detectados isolados de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos, o que limita a utilização dos mesmos levando o uso elevado de polimixinas como principal opção

terapêutica. No entanto, estudos revelaram que mesmo que a resistência às polimixinas seja rara em isolados de *Acinetobacter*, a eficácia clínica nem sempre é satisfatória, mesmo quando a concentração inibitória mínima (CIM) encontra-se na faixa de suscetibilidade (MARTINS & BARTH, 2013).

Segundo Antunes (2013 apud TACCONELLI & CATALDO, 2008), tendo em vista à importância desse microorganismo na assistência à saúde, a limitação da terapia antimicrobiana efetiva, seu potencial de transferência de resistência para outros patógenos, sua elevada capacidade de disseminação cruzada por contato direto e indireto e a dificuldade de descolonização de pacientes portadores de *Acinetobacter baumannii* multirresistente ressalta-se a necessidade de conhecer mais sobre a epidemiologia e as implicações clínicas desse patógeno, visando propor medidas específicas para prevenir a aquisição e a disseminação.

Portanto, a detecção de casos de pacientes portadores de *Acinetobacter baumannii* multirresistente impulsiona a estudar as características epidemiológicas e com isso propiciar oportunidades para difusão de informações para o controle de infecções por bactérias multirresistentes (ANTUNES, 2013).

O presente estudo teve como objetivos descrever o perfil clínico epidemiológico de pacientes colonizados e/ ou infectados por *Acinetobacter baumannii* multirresistente, descrever o processo de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* multirresistente, explicar como ocorre o processo de disseminação da resistência para outros patógenos e divulgar o número de casos de *Acinetobacter baumannii* multirresistente documentados no Brasil, e com isso definir suas principais causas e locais com maior incidência, auxiliando os profissionais da saúde a estarem preparados para divulgar e transmitir informações para o controle de infecções ocasionadas por bactérias multirresistentes.

2 MÉTODO

O estudo foi baseado em uma revisão de literatura conduzida por diretrizes metodológicas de pesquisa a partir de publicações nas bases de dados SCIELO e PUBMED, focando em relatos de casos clínicos de pacientes com *Acinetobacter baumannii* multirresistente no Brasil. O período de coleta dos artigos compreendeu os anos de 1953 a 2015 e foram utilizados os artigos mais relevantes do período, tendo como filtro o país de publicação (Brasil e Estados Unidos) e o idioma (português e inglês).

Os resultados obtidos pela leitura e pela interpretação das fontes bibliográficas foram avaliados qualitativamente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo MARTINS (2010), o gênero *Acinetobacter* pertencente à família *Maraxellaceae*, sendo um cocobacilo Gram negativo, não fermentador de glicose, imóvel, aeróbico estrito, catalase positiva, oxidase negativa, não fastidioso que cresce bem no Ágar Sangue e no Ágar MacConkey.

Acinetobacter spp. são altamente versáteis metabólica e nutricionalmente e podem se adaptar facilmente aos diferentes ambientes como animais, pele, trato gastrointestinal de seres humanos saudáveis e objetos inanimados, principalmente nos ambientes hospitalares tais como em equipamentos de Raios X, bancadas, leitos, ventiladores e sistema de circulação de ar (MARTINS & BARTH, 2013).

Segundo HOWARD *et. al.*, (2012), isolados de *A. baumannii* raramente são encontrados como membro da microbiota autóctone da pele, onde estima-se que, no máximo, 3% da população microbiana da pele seja colonizada por essa bactéria.

Em geral, *A. baumannii* é considerado um patógeno oportunista e por isso afeta pacientes hospitalizados que foram submetidos a procedimento evasivos e/ou imunossuprimidos. Poucos estudos relatam casos de infecções adquiridas na comunidade. Os estudos que descrevem casos de infecções comunitárias associadas a este microorganismo normalmente está associada a pneumonia hospitalar (MARTINS & BARTH, 2013).

Santos (2013 apud MARRA *et al.*, 2008) analisaram 2.563 casos de infecções de corrente sanguínea ocorridas em 16 hospitais brasileiros em 2011. Os resultados revelaram que *A. baumannii* foi a quarta causa (12,5%) de infecções dessa natureza, sendo *Staphylococcus aureus* (15,4%) o patógeno mais comum, seguido de *Staphylococcus* Coagulase Negativa (CoNS) e *Klebsiella* spp. (13,2%) (SANTOS, 2013).

Em 2012, em estudo realizado no Brasil por Martins (apud MARTINS A.F; BARTH A.L; 2013) em cinco hospitais abrangendo apenas pacientes internados em UTI. Nesse estudo foi demonstrado que a maioria dos isolados de *A. baumannii* (66,4%) estava presente no trato respiratório inferior, e em menor proporção no sangue (9,67%), urina (8,4%) e em culturas de feridas (6,99%) (SANTOS, 2013).

Apesar de anos de extensas pesquisas sobre o potencial de virulência desse microorganismo, não há estudos totalmente esclarecidos sobre os mecanismos

envolvidos nas infecções causadas por *A. baumannii* (GORDON & WAREHAM, 2010).

Entre os fatores atribuídos aos mecanismos de resistência deste patógeno, cita-se a grande habilidade de formar biofilmes, de colonizar e invadir as células epiteliais humanas, de resistir à dessecação de superfícies abióticas e a facilidade em adquirir material genético de outros microorganismos através de transferência horizontal de genes, com a finalidade de promover a sua sobrevivência mediante pressão seletiva dos antimicrobianos (CERQUEIRA & PELEG, 2011).

Outro fator de significativa importância no potencial patogênico dessa bactéria é a presença de OmpA, uma proteína de membrana externa. Essa proteína liga-se às células epiteliais e às mitocôndrias das células do hospedeiro. Uma vez ligada à mitocôndria, induz a disfunção mitocondrial e subsequente liberação de uma molécula proapoptótica, o citocromo C. Tais reações contribuem para o dano e para a apoptose da célula humana, principalmente das células das vias respiratórias (HOWARD *et al.*, 2012).

A. baumannii é um patógeno oportunista hospitalar que causa infecções em pacientes imunossuprimidos, onde as mais frequentes são pneumonia associada a ventilação mecânica e bacteremias. No entanto, outros tipos de infecções como urinária, pele (impetigos) e meningites secundárias tem sido cada vez mais documentadas, as quais estão associadas à morbidade e mortalidade (BARIN, 2013).

Estudos recentes demonstraram que a colonização e/ ou infecção por *A. baumannii* está associada à mortalidade e em alguns casos a taxa de mortalidade pode alcançar 56% em pacientes gravemente infectados por *A. baumannii* (FALAGAS *et al.*, 2006).

Quanto ao diagnóstico laboratorial, *Acinetobacter baumannii* é o segundo grupo de bactérias não fermentadoras mais frequentemente encontrado em laboratórios clínicos, nos quais as características para identificação são as seguintes: aparecem na forma de cocos ou cocobacilos na coloração de Gram, crescem bem em Ágar MacConkey (as colônias podem exibir uma coloração levemente rosada, que constitui uma característica útil quando presente), não produzem citocromo oxidase, exibem rápida utilização de glicose, com produção de ácido, exibem rápida utilização de lactose a 10%, com produção de ácido, são imóveis e são resistentes à penicilina (KONEMAN *et al.*, 2008).

O exame laboratorial consiste na observação de cocos minúsculos (1,0 x 0,7 µm) em coloração pelo método de Gram, preparada diretamente à partir de amostra clínica (KONEMAN *et. al.*, 2008).

Quando essas colorações são preparadas à partir de culturas em ágar ou caldo, as células podem ser maiores e exibir aspecto semelhante a cocobacilos. As espécies de *A. baumannii* não são pigmentadas quando crescem em Ágar Sangue, o que constitui uma característica útil para diferenciá-las de outros não-fermentadores, como isolados imóveis e oxidase-negativo ocasionais de *Burkholderia cepacia*. A resistência à penicilina ajuda a distinguir *A. baumannii* das espécies de *Moraxella* altamente sensíveis à penicilina, que também aparecem habitualmente como cocobacilos na coloração pelo método de Gram. *A. iwoffii* é não-sacarolítica e pode ser diferenciada de *A. baumannii* pela ausência de produção de ácido quando o microrganismo cresce em meios que contêm carboidratos (KONEMAN *et. al.*, 2008).

As infecções ocasionadas por *A. baumannii* eram tratadas anteriormente com ampicilinas/ sulbactam, fluorquinolonas, cefalosporinas e carbapenêmicos utilizados isoladamente e/ ou em combinação com um aminoglicosídeo (MARAGAKIS & PERL, 2008). Contudo, na década de 70 ocorreram os primeiros relatos de resistência às penicilinas, cefalosporinas de 1ª e 2ª geração, cloranfenicóis e tetraciclina (PELEG *et. al.*, 2008).

Porém, os isolados de *A. baumannii* continuaram susceptíveis às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, fluorquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos, mas na década de 80 e início de 90 a disseminação de isolados de *A. baumannii* resistentes ao imipinim limitaram as opções terapêuticas. No final da década de 90, os carbapenêmicos eram os únicos antimicrobianos capazes de combater infecções causadas por *A. baumannii*, mas a resistência aos carbapenêmicos vem sendo descrita com maior frequência (NAVON-VENEZIA *et. al.*, 2005).

Estudos realizados por Prates e colaboradores (2005) demonstraram que a taxa de resistência aos carbapenêmicos aumentou significativamente de 29,4% para 78% entre 2006 e 2008, e foi observada uma alta taxa de mortalidade em pacientes de CTI que foi de 69,7%.

Os isolados de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos podem ser tratados com tigeciclina. Porém já se encontram relatos de resistências a este antimicrobiano, o que limita seu uso em alguns casos, como por exemplo infecções da corrente

sanguínea, dificultando ainda mais o tratamento. As polimixinas (Polimixina B e Colistina) se tornaram a última opção terapêutica (ARNOLD *et al.*, 2007).

A. baumannii apresenta vários mecanismos de resistência contra praticamente todos os antimicrobianos de uso terapêutico (ZAVASCKI A *et al.*, 2007). Mutações ou alterações e aquisições de material genético exógeno do microorganismo podem descrever a sua resistência. A terapia medicamentosa incorreta também pode estimular a resistência, selecionando um isolado e transformando-o em resistente (KIFFER *et al.*, 2003).

Os mecanismos de resistência podem ser resultantes da baixa permeabilidade da membrana externa, produção de β -lactamases, hiperexpressão de sistemas de bombas de efluxo e inativação enzimática (aminoglicosídeo e quinolonas), modificações nas proteínas de ligação de penicilinas (PBP) também podem ocorrer, mas pouco se sabe sobre seu papel na resistência aos β -lactâmicos (KIFFER *et al.*, 2003).

O principal mecanismo de resistência de β -lactâmicos é a produção de β -lactamases. Esta enzima rompe o anel β -lactâmico dos fármacos desestabilizando-os e fazendo com que estes percam sua ação bactericida, resultando na inativação do antimicrobiano (CARLOS *et al.*, 2009). As principais β -lactamases encontradas em *A. baumannii* são as ampicilinases (AmpC), oxacilinas(OXA), metalo- β -lactamases(MBL) e β -lactamases de espectro estendido (ESBL) (HARBARTH *et al.*, 2007; TAKAGI *et al.*, 2009).

A oxacilinase é a principal β -lactamase encontrada em isolados de *A. baumannii* onde está associada a capacidade de hidrolisar a oxacilina como substrato preferencial, podendo esta resistência ser intrínseca ou adquirida (BUFFET-BATTAILLON *et al.*, 2010).

A primeira OXA-Carbapenases identificada em *A. baumannii* foi no ano de 2003 em um hospital em Curitiba (MARCHAIM *et al.*, 2007), e em 2009 foi descrita no Rio de Janeiro e em Porto Alegre, e atualmente estão disseminados por todo o mundo (VILLEGAS & HARTSTEIN, 2003).

As porinas são proteínas especiais de membrana celular externa de lipopolissacarídeos de bactérias Gram negativo. As permeabilidades desta membrana são estabelecidas através de canais específicos (porinas), pelas quais as substâncias são transportadas para o espaço intracelular (ANVISA, 2007).

Uma pequena variação na sua estrutura pode provocar uma resistência aos antimicrobianos, pois uma mudança na conformidade da proteína resulta na diminuição

da permeabilidade da membrana, dificultando assim a entrada do fármaco na célula (ANVISA, 2007).

O sistema de bomba de efluxo tem como finalidade expulsar o acúmulo de antimicrobiano da parte intracelular, e com a alteração deste mecanismo ocorre a hiperexpressão das bombas podendo aumentar consideravelmente o nível da resistência (COYNE *et al.*, 2012).

O AdeABC é o principal sistema de bomba de efluxo, composto por três estruturas: AdeA (proteína da parte intracelular), AdeB (responsável pelo transporte) e AdeC (parte extracelular), onde qualquer alteração em umas das estruturas acarretará no processo de resistência. Outros sistemas foram descritos como: MFS, TeA e TeB mas não foram associados a resistência aos β -lactâmicos (GORDON & WAHERAN, 2010).

As proteínas de ligação de penicilina (PBP) encontradas na parte intracelular da membrana da bactéria, tem por finalidade regular a transpeptidação, conferindo a forma à bactéria. Existem poucos estudos sobre a resistência mediada por PBP, o que se sabe é que os β -lactâmicos ligam-se as PBP impedindo a formação da parede celular bacteriana (SAUVAGE *et al.*, 2008).

A tigeciclina é um antibiótico da classe das glicilglicina, com amplo espectro de ação, instituído para infecções bacterianas nos tecidos moles e intra-abdominais. A ação da tigeciclina é afetada pela mesma resistência das tetraciclinas, mas mesmo assim apresenta uma ação mais eficaz no tratamento. Mas já foram encontrados isolados de *A. baumannii* resistentes a tigeciclina. Mesmo com a descrição de *A. baumannii* resistente a tigeciclina, esta continua sendo ainda a melhor opção terapêutica para o tratamento de isolados de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (LIVERMORE, 2005).

As polimixinas são sintetizadas por *Bacillus* spp. Existe nessa classe cinco compostos diferentes (A, B, C, D e E) porém somente são utilizadas as polimixinas B e polimixinas E (colistina) (ZAVASCKI *et al.*, 2007; KWA *et. al.*, 2008). Na década de 80 esta classe de antimicrobiano foi abandonada devido a sua alta toxicidade, só sendo utilizada em casos específicos como em infecções pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e tratamento de infecções oculares (MOYER, 1953; STORM *et al.*, 1977).

O crescente aumento de microorganismos multirresistentes na década de 90 levou a polimixina a ser utilizada novamente como opção terapêutica para o tratamento de infecções por *A. baumannii* e *P. aeruginosa* (FASS *et. al.*, 1995; LEVIN *et. al.*, 1996).

Raramente são encontrados isolados de *A. baumannii* resistentes a polimixinas. A resistência se dá pelo fato de serem antimicrobianos que atuam desestabilizando a parte extracelular da membrana da bactéria, e obtêm um alto índice de rápida ação bactericida sobre microrganismos Gram negativo (VAARA, 2010).

Mesmo sendo rara a resistência, são levados em consideração duas formas de resistência a polimixina, a resistência natural observada através de uma alteração no genoma da bactéria ou a aquisição de algum elemento genético e a resistência adaptativa onde as bactérias em contato com grande quantidade do antimicrobiano desenvolve assim a resistência (SKIADA *et al.*, 2012).

Existem cinco principais rotas de transmissão bacteriana: contato, gotículas, aérea, veículo comum e vetor. Dentre essas, a transmissão por *Acinetobacter baumannii* ocorre principalmente por contato (MACHADO *et al.*, 2007)

A transmissão por contato pode ser dividido em dois subgrupos: contato direto e contato indireto. O contato direto envolve o contato de superfície corporal entre um hospedeiro susceptível e uma pessoa infectada e colonizada. Já o contato indireto ocorre entre objetos inanimados contaminados em contato com pacientes imunossuprimidos. A principal forma de transmissão de isolados resistentes de *Acinetobacter baumannii* se dá por meio das mãos dos profissionais da saúde (MACHADO *et al.*, 2007).

A prevenção de infecções cruzadas é dada através de algumas precauções que são destinadas a todos e quaisquer pacientes, a utilização destas precauções reduz consideravelmente o risco das transmissões de microrganismos. As medidas de precauções incluem higienização das mãos por haver contato direto com pacientes e objetos contaminados, ter cuidado ao descartar artigos perfurocortantes, pois esses materiais tem alto índice de contaminação, a utilização de EPI (equipamento de proteção individual) é de extrema importância para não haver riscos de contato de material biológico com o profissional de saúde, e cuidados com artigos, equipamentos e roupas infectadas (MACHADO *et al.*, 2007).

4 CONCLUSÃO

A colonização ou infecção do paciente internado ocorre através da interação da bactéria *Acinetobacter baumannii* com o paciente e o ambiente hospitalar, formando uma tríade infecciosa.

Devido ao aumento do número de infecções hospitalares causadas por *A. baumannii* e o rápido desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos, esse microorganismo tem se tornado um grande problema na saúde pública.

Os principais fatores de risco associados à aquisição de infecções oportunistas por *A. baumannii* envolvem o tratamento antimicrobiano de forma inadequada, procedimentos cirúrgicos invasivos e pacientes imunossuprimidos internados em unidades de tratamento intensivo.

As medidas de precauções são essenciais para a redução do risco de transmissão da bactéria, e incluem a higienização das mãos e o descarte adequado de objetos contaminados.

5 REFERÊNCIAS

ANTUNES, M. S; **Emergência de Enterococo resistente à Vancomicina em hospital universitário no Centro Oeste do Brasil**; Goiás; 2013.

ARNOLD TM, FORREST GN, MESSMER KJ. **Polymyxin antibiotics for gram-negative infections.** Am J Health Syst Pharm. 2007 Apr 15;64(8):819-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420197>.

BARIN J. **Avaliação de Heterorresistência e Resistência Adaptativa a Polimixina B em isolados de *Acinetobacter baumannii* Resistentes aos Carbapenêmicos**; Porto Alegre; 2013.

BUFFET-BATAILLON S., LERAY E., POISSON M., MICHELET C., BONNAURE-MALLET M., CORMIER M.; **Influence of job seniority, hand hygiene education, and patient-to-nurse ration on hand disinfection compliance.** *Journal hospital infection* 2010,5.

CARVALHO K. R., CARVALHO-ASSEF A. P., PEIRANO G., SANTOS. C., PREREIRA M. J., ASENSI M. D.; **Dissemination of multidrug-resist ant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla (OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil,** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009, 34:25-8.

CERQUEIRA, G. M; PELEG, A. Y; ***Acinetobacter baumannii*: patogenicidade**; IUBMB Life, London, 2011.

COELHO J. M. N. V. C.; ***Acinetobacter baumannii* uma realidade hospitalar; Dissertação de mestrado universidade de Coimbra**, 2012.

COYNE S., COURVALINP, PERICHON B. **Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp.** *Antimicrob agentes chemother* 204; 55(3); 947-53

FALAGAS M. E, BLIZIOTIS I. A, SIEMPOS I. I; **Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically III pacientes: a systematic review of matched cohort and case-control studies.** www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550903/. 2006

FASS RF, BAR NISHAN J, AYERS W. **Emergence of bacterial resistance to imipinem and ciprofloxacin ina a university hospital.** *J. multicrob chemother* 1995; 36(2): 343-53

FIGUEREDO D. Q., CASTRO L. F. S., SANTOS K. R. N., TEIXEIRA L. M., MONDINO S; S. B.; **Detecção de metalo-beta-lactamase em amostra hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii***; J Bras Patol Med Lab; 2009.

GARCIA, L. M., CEZAR I. C.O., BRAGA C. A., SOUZA G. A. A. D., MOTA E. C.; **Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multidrogarresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais**; Rev Epidemiol Control Infect; 2013.

GORDON NC, WAREHAN DW. **Multidrug-resistance *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance**. Ind. J. antimicrob agentes 2010; 35(3): 219-26

GORDON, N. C; WAREHAM, D. W; ***Acinetobacter baumannii*: mecanismo de virulência e resistência**. International Journal of Antimicrobial Agents, Amsterdam; 2010.

HARBART S, NOBRE V., PITTET D. **DOES Antibiotic selection impact patient outcome? Clinical infectious diseases** 2007; 40: 87 – 93.

HOWARD A., O'DONOGHUE M., FEENEY A., SLEATOR R. D.; ***Acinetobacter baumannii*: um patógeno oportunista emergente**, 2012.

KIFFER C., HSIUNG A., OPLUSTIL C., SAMPAIO J., SAKAGAMI E., TURNER P., MENDES C.; MYSTIC Brazil Group. **Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazil hospitals: the MYSTIC program Brasil 2003**, The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2005; 9: 216-24.

KONEMAN E., JR W. W., ALLEN S., JANDA W., PROCOP G., SCHRECKENBERGER P., WOODS G.; **Diagnostico Microbiológico; 6ª edição; Rio de Janeiro; Guanabara; Kooga; 2008**.

KWA AL, TAM VH, FALAGAS ME. **Polymyxins: a review of the current status including recent developments**. Ann acad med Singapore 2008, 37 (10): 870-83.

LEVIN AS, MENDES CM, SINTO SL, SADER HS, SCARPITTA CR, RODRIGUES E, SAUAIA N, BOULOS M. **An outbreak of multiresistence *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in São Paulo**. Infecty control Hosp. Epidemiol 1996; 17(6): 366-8.

LIVERMORE DM. **Tigecycline: What is it, and where should it be used?** *J. antimicrob chemother* 2005; 56(4): 611-4.

MACHADO A. L., MARTINS F. A., BEIER A., BAPTISTA B. A., OPPERMAN C. A., PRATES C.G., SILVA G. L., KORTING H., PRATES J. G., CHAVES L., KONKEWICZ L. R., ALCÂNTARA L. R., RAVANELLO M. L., KLUPICH N. M., KUCHENBECKER R. S., CECHINEL R. B., SUKIENNIK T. C. T.; **Manual de Orientação para Controle da Disseminação de *Acinetobacter* sp. Resistente a Carbapenêmicos no Município de Porto Alegre**; 2007

MARTINS, A. F; BARTH, A. L; ***Acinetobacter* multirresistentes – um desafio para a saúde pública**; *Scientia Medica*; Porto Alegre; 2013.

MARTINS, A. F; **Caracterização epidemiológica e molecular de isolados de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos na cidade de Porto Alegre**; Tese de doutorado, 2010.

MARAGAKIS, L. L. & PERL, T. M. ***Acinetobacter baumannii*: epidemiologia, resistência antimicrobiana, e opções de tratamento.** *Clin Infect Dis*, 2008

MARCHAIM D., NAVON-VENEZIA S., SCHWARTZ D., TARABEIA J., FEFER I., SCHWABER M., CARMELI Y.; **Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*.** *Journal of clinical microbiology* 2007; 45: 1551-5.

MARAGAKIS L. L; PERLY T. M; ***Acinetobacter baumannii*: epidemiology antimicrobial resustence, and treatment options.** *Clin Infect*, 15;46(8):1254-63, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444865>, 2008

MOYER JH, MILLS LC, YOW EM. **Toxicity of polymyxin B I. Animal studies with particular reference to evolution of renal function.** *AMA arch intern med* 1953; 92(2): 238 – 47.

NAVON-VENEZIA S., BEM-AMI R., CARMELI Y., **Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Infections in the healthcare setting.** *Curr Opin Infect Dis* 2005, 1814: 306-13.

PELEG A. Y; SEIFERT H; PATERSON D. L; *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol*,21(3): 538–582. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493088/, 2008

SAUVAGE E, KERFF F, TERRAK M, AYALA JÁ, CHARLIE P. The penicilina-beding proteins structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *Fens microbiol ver* 2008; 32(2): 234-58

SANTOS, M. D. V; Tipagem molecular de isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* por meio da análise do nuero variável de repetições em Tandem (VNTR), Dissertação de mestrado, Recife-PE, 2013.

TAKAGI E. H., LINCOPAN N., CASSETTARI V.C., PASSADORE L. F., MAMIZUKA E. M., MARTINEZ M. B.; Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak at university hospital. *Brazilian journal of microbiology* 2009; 40: 339 – 41.

VAARA M. Polimyxin and their novel derivatives. *Curro pin microbiol.* 2010; 13(5): 574-81

VILLEGAS MV, HARTSTEIN AL. *Acinetobacter* outbreak, 1977-2000. *Infection control hospital epidemiology* 2003; 24: 284-95.

www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_permeabilidade.htm

ZAVASCKI, A. P., GOLDANI L. Z., LI J., NATION R. L., *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* Multirresistente: mecanismos de resistência e implicações para a terapia. *Análise de peritos da terapia anti-infeccioso*, Londres, 2010.

ZAVASCKI A. P., GOLDANI LZ, LI J., NATION R.L.; Polimixina B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60:1206-15.