

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - ICB
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**

Josiane Patrícia Nogueira da Cunha

**Avanços na terapia antimicrobiana em infecções causadas pela espécie
*Acinetobacter baumannii***

**Belo Horizonte
2019**

Josiane Patrícia Nogueira da Cunha

**Avanços na terapia antimicrobiana em infecções causadas pela espécie
*Acinetobacter baumannii***

Monografia de especialização apresentada ao Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Microbiologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cristina Dutra Vieira

**Belo Horizonte
2019**

043

Cunha, Josiane Patrícia Nogueira da.

Avanços na terapia antimicrobiana em infecções causadas pela espécie *Acinetobacter baumannii* [manuscrito] / Josiane Patrícia Nogueira da Cunha. – 2020.

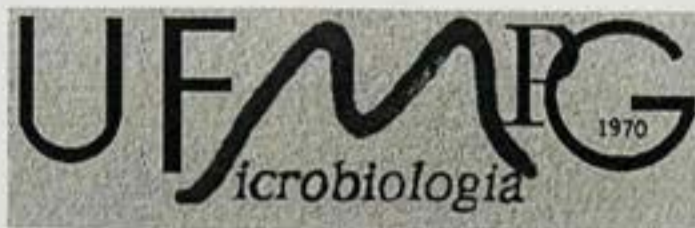
64 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristina Dutra Vieira.

Monografia de especialização apresentada ao Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Microbiologia.

1. Microbiologia. 2. Assistência à Saúde - Infecções. 3. *Acinetobacter baumannii*. 3. Anti-Infeciosos. 4. Terapêutica. 5. Resistência a Medicamentos. I. Vieira, Cristina Dutra. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 579



**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia**

Às 10:00 horas do dia 10 de dezembro de 2019 reuniu-se, no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG a Banca Debatedora constituída pela Drs(a) Simone Gonçalves dos Santos (Departamento de Microbiologia/ICB/UFMG), e a Profa. Cristina Dutra Vieira - Orientadora, para avaliar a Monografia intitulada "Avanços na terapia antimicrobiana em infecções causadas pela espécie *Acinetobacter baumannii*", da aluna **Josiane Patrícia Nogueira da Cunha**. Após a apresentação oral pública seguida de uma arguição, a aluna foi APROVADA, considerando as sugestões feitas pela Banca Debatedora. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que será assinada pelos membros da Banca. Belo Horizonte, 10 de dezembro de 2019.

Profa. Simone Gonçalves dos Santos

Simone Gonçalves dos Santos

Profa. Cristina Dutra Vieira - Orientadora

Cristina Dutra Vieira

Susana Johann
Profa. Susana Johann

Coordenadora do Curso de Especialização em Microbiologia
ICB/UFMG

Agradecimentos

A Deus, por sempre iluminar os meus caminhos e me permitir ir mais longe mesmo quando nem eu mesma acredito ser possível.

Ao meu esposo Leonardo por todo o incentivo, carinho, dedicação e compreensão.

À minha família, que mesmo distante, contribuiu com seu apoio para que eu concluísse mais essa jornada.

À minha professora e orientadora Cristina por todo conhecimento compartilhado, atenção, paciência e imensa generosidade.

A cada professor, por todos os ensinamentos transmitidos ao longo do curso.

Aos colegas de curso que fizeram parte dessa trajetória, dividindo momentos de angústia e de alegria, descontração e estudos.

RESUMO

A espécie *Acinetobacter baumannii* é frequentemente associada a Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), representando um sério problema de saúde pública, pois eleva o risco de morte em indivíduos criticamente doentes e imunocomprometidos. Essa espécie possui a habilidade de expressar resistência a múltiplos antimicrobianos, por meio de diferentes mecanismos dentre os quais a produção de enzimas β -lactamases de amplo espectro, superexpressão de bombas de efluxo e redução da permeabilidade de porinas. Os medicamentos geralmente empregados como β -lactâmicos e carbapenêmicos mostram-se pouco efetivos frente ao surgimento de espécies resistentes. Dessa forma, o estudo de novas abordagens terapêuticas tais como o uso combinado de antimicrobianos, de terapias com utilização de bacteriófagos e o desenvolvimento de novos fármacos apresenta-se como uma possível solução para este problema. Para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*, 11 novos potenciais antimicrobianos estão em estudo, sendo que três já obtiveram autorização de órgãos internacionais para comercialização, a omadaciclina, o cefidorocol e a eravaciclina. Esses antimicrobianos demonstraram em estudos *in vivo* serem eficazes diante desse patógeno de difícil tratamento. O sulbactam-durlobactam e o finafloxacino também são possíveis opções terapêuticas que estão em fases avançadas de desenvolvimento. No entanto, a maioria dos novos antimicrobianos em estudo está nas fases iniciais de testes e ainda precisa percorrer um longo caminho até chegar à aplicação clínica, porém apresentam boas perspectivas de se tornarem medicamentos eficazes no combate a infecções causadas por *A. baumannii*.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*, mecanismos de resistência, antimicrobianos, tratamento, infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS), novas terapias, novos antimicrobianos.

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is often associated to healthcare-associated infections, representing a serious public health problem, as it increases the risk of death in critically ill and immunocompromised patients. The species has the ability to express resistance to multiple antimicrobials, through different mechanisms such as broad-spectrum β -lactamase production, overexpression of efflux pumps and reduction of pore permeability. Antimicrobial agents commonly used such as β -lactams and carbapenems are not effective against the emergence of resistant species. Thus, the study of new therapeutic approaches, such as the use of combined antimicrobials, bacteriophage therapies, and the development of new drugs, presents themselves as a possible solution to enhance therapy and to overcome the difficulties. To treat infections caused by *A. baumannii*, 11 new potentials antimicrobials are under study, three of which have recently obtained authorization from international organizations, omadacycline, cefiderocol and eravacycline. These antimicrobials have been shown in *in vivo* studies to be effective against these difficult-to-treat pathogens. Sulbactam-durlobactam and finafloxacin are also possible therapeutical options that are in advanced stages of development. However, most of the new antimicrobials under study are in the early stages of research and have yet to go a long way to clinical application, but they have good prospects of becoming effective drugs to fight infections caused by *A. baumannii*.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, resistance, antimicrobials, treatment, healthcare-related infections (HAI), new therapies, new antimicrobials.

Índice de Ilustrações

Figuras

Figura 1 - Mecanismos de resistência aos antimicrobianos da espécie <i>A. baumannii</i>	20
Figura 2 - Bombas de efluxo encontradas na espécie <i>A. baumannii</i>	24
Figura 3 - Mecanismo de ação dos carbapenêmicos e a resistência observada em <i>A. baumannii</i>	28
Figura 4 - Etapas para a criação de um medicamento.	35
Figura 5 - Fago vBAb-M-G7 em linhagem de <i>Acinetobacter baumannii</i> G7 e após lise das células hospedeiras.	40
Figura 6 - Mecanismo de ação do cefiderocol contra bastonetes Gram negativos	46

Quadros

Quadro 1 - Fármacos em desenvolvimento para o tratamento de <i>A. baumannii</i>	42
--	----

Listas de Abreviaturas e siglas

ABC - *ATP-binding Cassette Superfamily*

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CarO - *carbapenem-associated outer membrane protein*

CIM - Concentrações Inibitórias Mínimas

CLSI - *Clinical Laboratory Standards Institute*

CVD - Cateter Vesical de Demora

EPS - substância polimérica extracelular ou exopolissacarídeo

ESBLs - β -lactamases de espectro estendido

ESKAPE-*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae*

Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa e Enterobacter spp

EUA – Estados Unidos da América

EUROCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

EMA- *European Medicines Agency*

FDA- *Food and drug administration*

IMP - imipenemase

IPCS - Infecções Primárias de Corrente Sanguínea

IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

ISC- Infecções de Sítio Cirúrgico

ITU - Infecção do Trato Urinário

LPS- Lipopolissacarídeo

MATE - *Multidrug and Toxic-compound Extrusion Family*

MBLs - metalo- β -lactamases

MFS - *Major Facilitator Superfamily*

NDM-1-type - New Delhi metallo- β -lactamase

OmpA- Proteína de Membrana Externa

OMV- Vesícula de Membrana Externa

OXA - Oxacilinase

PAV - Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

PBP- Proteínas de Ligação à Penicilina

RND - *Resistance Nodulation Division*

SIM - Seoul imipenemase

SMR - *Small Multidrug Resistance Family*

T1(2 e 5)SS - *Type 1 (2 e 5) secretion system*

UTI- Unidade de Tratamento Intensivo

VIM – Verona imipenemase

Sumário

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral.....	10
2.2 Objetivos específicos	10
3. METODOLOGIA	11
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
4.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).....	12
4.2 Características do gênero <i>Acinetobacter</i>	14
4.2.1 A espécie <i>Acinetobacter baumannii</i>	14
4.3 Principais fatores de patogenicidade intrínsecos	16
4.3.1 Porinas.....	16
4.3.2 Vesículas de membrana externa (OMVs)	17
4.3.3 Formação de biofilmes	17
4.3.4 Fosfolipases.....	18
4.3.5 Sistema de Secreção de Proteínas.....	19
4.4 Mecanismos de resistência aos antimicrobianos.....	20
4.4.1 Produção de β -lactamases	21
4.4.2 Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos.....	23
4.4.3 Bombas de efluxo.....	24
4.5 Principais antimicrobianos disponíveis para tratamentos	26
4.5.1 Carbapenêmicos e inibidores de β -lactamases.....	28
4.5.2 Aminoglicosídeos	29
4.5.3 Fluoroquinolonas.....	30
4.5.4 Polimixinas.....	31
4.5.5 Minociclina e tigeciclina	32
4.6 Avanços no tratamento.....	34
4.6.1 Terapias combinadas	36
4.6.2 Compostos naturais	37
4.6.3 Terapia com bacteriófagos	39
4.6.4 Novos antimicrobianos em estudo	41
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1. INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são um grave problema de saúde pública em diversos países devido à sua alta incidência e letalidade (SOARES, 2017). A cada 100 pacientes hospitalizados, sete em países desenvolvidos e 15 em países em desenvolvimento irão adquirir pelo menos uma IRAS (WHO, 2016). Estima-se que nos Estados Unidos da América (EUA), um em cada 25 pacientes atendidos em hospitais com Unidades de terapia intensiva (UTIs) tenha pelo menos um caso de IRAS durante sua internação (COSTA, 2016). No Brasil, a estimativa para as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde é em torno de 10% dos pacientes hospitalizados e 35% dos internados em UTI (ROCHA, 2017).

As IRAS são definidas como os eventos adversos mais frequentes durante procedimentos assistenciais, que acometem o indivíduo em âmbito hospitalar ou ambulatorial. As infecções podem acontecer pelo contato do paciente com a sua própria microbiota, com microrganismos de outros pacientes ou profissionais da saúde ou pelo contato com microrganismos presentes no ambiente hospitalar (ROCHA, 2017).

Os antimicrobianos tem sido o tratamento primário para infecções bacterianas nos últimos 70 anos, mas muitos microrganismos apresentam resistência crescente contra diversas classes destes fármacos. A prevalência destas bactérias é uma preocupação mundial, uma vez que no ambiente hospitalar há uma ampla gama de bactérias multirresistentes, que, quando associadas às IRAS elevam os custos da assistência devido ao aumento de demandas terapêuticas; ao uso de antimicrobianos mais específicos e de maior custo aumentam a permanência hospitalar, em número de dias e também em setores de maior complexidade; e, finalmente, contribuem para a elevação da morbimortalidade (SOARES, 2017; MARTIN, et al, 2019). Um grupo particular de patógenos nosocomiais multirresistentes causa preocupação. São incluídos no acrônimo ESKAPE, que engloba microrganismos Gram positivos e Gram negativos constituídos pelas espécies *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e o gênero *Enterobacter*. Estas bactérias são causas comuns de infecções nosocomiais com risco de morte entre

indivíduos criticamente doentes e imunocomprometidos e são caracterizadas por mecanismos potenciais de resistência a medicamentos (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016).

Uma bactéria Gram negativa de particular interesse nesse grupo é *Acinetobacter baumannii*. O gênero *Acinetobacter* pertence à família *Moraxellaceae*, sendo cocobacilos, imóveis, aeróbios estritos e não formadores de esporos. A espécie *Acinetobacter baumannii* é a de maior relevância, no gênero, do ponto de vista clínico (ROCHA, 2017).

Acinetobacter baumannii representa um patógeno nosocomial que nos últimos 40 anos deixou de ser um microrganismo considerado de baixa patogenicidade para ser um dos principais causadores de infecções resistentes aos antimicrobianos no mundo (MARTIN, et al, 2019). Tornou-se um problema nas unidades de terapia intensiva, sendo responsável por cerca de um milhão de infecções por ano no mundo com altas taxas de mortalidade, que podem atingir até 35% de acordo com o tipo de infecção (MOREIRA, 2017; WONG et al, 2016).

Dessa forma, *Acinetobacter baumannii* tem se tornado um grave problema no ambiente hospitalar, uma vez que pode adquirir resistência aos antimicrobianos por meio de fatores como redução da permeabilidade de porinas, produção de enzimas β -lactamases de espectro estendido (ESBL), modificação de enzimas contra aminoglicosídeos, alteração de sítios de ligação de fármacos e uma variedade de mecanismos de efluxo (TEWARI et al., 2018).

Devido à sua habilidade em apresentar resistência aos antimicrobianos, o tratamento para *A. baumannii* é um desafio. Medicamentos geralmente utilizados, como carbapenêmicos e polimixinas, mostram-se pouco efetivos frente ao surgimento de espécies resistentes, tornando-se necessário o desenvolvimento de novos protocolos e opções terapêuticas.

Devido à relevância mencionada na literatura da espécie *A. baumannii*, especialmente no âmbito dos serviços de saúde de alta complexidade e o desafio atual na prescrição de antimicrobianos que sejam efetivos no tratamento de infecções relacionadas ao microrganismo, o presente trabalho pretende levantar os principais mecanismos de resistência da espécie destacando os antimicrobianos mais indicados e os avanços na terapia antimicrobiana.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Caracterizar por meio de revisão da literatura os principais mecanismos de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* e destacar os avanços no tratamento com antimicrobianos.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Mencionar dados que indiquem a prevalência das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) no Brasil e no mundo.
- 2.2.2 Descrever as características fisiológicas do gênero *Acinetobacter* e da espécie *A. baumannii*.
- 2.2.3 Apresentar os principais fatores de patogenicidade intrínsecos.
- 2.2.4 Caracterizar os mecanismos de resistência aos antimicrobianos de maior relevância.
- 2.2.5 Descrever os principais antimicrobianos utilizados no tratamento bem como os avanços científicos e as perspectivas atuais.

3. METODOLOGIA

Como metodologia para este estudo, optou-se por uma revisão de literatura que foi realizada por meio da avaliação de trabalhos monográficos, artigos originais e artigos de revisão que apresentassem dados sobre mecanismos de resistência aos antimicrobianos e tratamentos utilizados no combate à espécie *Acinetobacter baumannii*.

Como instrumento foram consultadas as bases de dados, *Scielo*, *Google Acadêmico*, e *PubMed* mediante o emprego de combinações dos descritores “*Acinetobacter baumannii*”, “mecanismos de resistência”, “antimicrobianos”, “tratamento”, “novas terapias”, “novos antimicrobianos” e incluídos no estudo artigos publicados no período de 2014 a 2019 nos idiomas português, inglês e espanhol e que contemplaram o tema proposto.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) representam um grave problema de saúde pública visto que apresentam alta incidência, aumentam o tempo e os custos da internação, elevando a morbimortalidade (SOARES et al., 2017). Em países desenvolvidos, a prevalência de IRAS varia entre 3,5% a 12%. O Centro Europeu de Controle de Doenças informa uma prevalência média de 7,1% nos países europeus com estimativas de que 4 milhões de pessoas sejam afetadas todos os anos por episódios de IRAS. Nos EUA, em 2002, a taxa de prevalência foi de 4,5% afetando 1,7 milhões de pacientes. Nos países em desenvolvimento há dados limitados e de baixa qualidade em relação às IRAS, porém alguns estudos indicam uma prevalência entre 5,7% e 19,1%. (WHO, 2014).

No Brasil, a partir de 2010, a ANVISA passou a receber notificações de Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) através de formulários eletrônicos dos serviços de saúde públicos e privados com UTI neonatal, pediátrica e adulto que tivessem 10 ou mais leitos. A partir de janeiro de 2014, todos os serviços de saúde independente do número de leitos de UTI tornaram-se obrigados a notificar dados de IPCS em UTI e os fenótipos de resistência conforme marcadores adotados pelo sistema de vigilância como, por exemplo, *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina, *Acinetobacter spp.* resistente aos carbapenêmicos, dentre outros. Em 2017, além desses indicadores, foi incluída também a notificação dos indicadores de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) e de Infecção do Trato Urinário (ITU) associadas a cateter vesical de demora (CVD). Os dados nacionais referentes a 2017 publicados pela ANVISA evidenciaram a incidência de PAV em 11,5%, ITU associado a CVD em 4,7% e IPCS em UTI adulto, como sendo de 4,4% (ANVISA, 2017).

As taxas de mortalidade relacionadas às IRAS variam segundo o sítio anatômico, doença de base, etiologia dentre outros fatores. Estima-se que a letalidade provocada por IRAS seja de 9 a 58%, podendo chegar a 40 % nos casos de infecções de corrente sanguínea (SOARES et al., 2017). Na Europa, 37 mil óbitos são atribuídos às IRAS anualmente, enquanto nos EUA este número pode chegar a

99 mil. Os recém nascidos possuem maior risco de adquirir IRAS principalmente em países em desenvolvimento nos quais estas infecções são responsáveis por 4% a 56% de todas as causas de morte no período neonatal em bebês nascidos nos hospitais (WHO, 2016).

As IRAS são definidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA - como eventos adversos associados à assistência a saúde mais frequentes, com alta morbidade e mortalidade e que repercutem diretamente na segurança do paciente e podem comprometer a qualidade dos serviços de saúde (ANVISA, 2016). Segundo Costa (2016), as IRAS podem levar a complicações na recuperação dos pacientes e também aumentar o tempo médio de internação. Um estudo do Centro para Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos demonstrou que as IRAS prolongam a permanência do paciente em pelo menos quatro dias no hospital (OLIVEIRA; SILVA; LACERDA, 2016)

Durante a hospitalização, o paciente é exposto a uma variedade de microrganismos, entretanto somente esse contato não resulta no desenvolvimento de doença. Outros fatores como as características do microrganismo incluindo a presença de genes de resistência a antimicrobianos, existência de fatores de patogenicidade e a quantidade de material infeccioso a que o paciente foi exposto, além das características do paciente como idade, imunidade e doença de base influenciam a frequência e a natureza das infecções nosocomiais (WHO, 2002). Essas infecções podem ser causadas por bactérias, fungos, vírus ou outros agentes através do contato direto ou indireto entre pacientes, visitantes, profissionais de saúde, objetos contaminados ou fontes ambientais (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016).

No ambiente hospitalar diversas bactérias podem ser associadas às IRAS e muitos desses microrganismos apresentam multirresistência aos antimicrobianos. Um grupo que apresenta alta frequência de multirresistência foi reunido sob o acrônimo ESKAPE, constituído pelas espécies *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e o gênero *Enterobacter* (NAVIDINIA, 2016). Esse grupo é responsável pela maioria das IRAS e possui habilidades que permitem escapar da ação dos agentes antimicrobianos (MULANI et al., 2019).

Neste contexto, o gênero *Acinetobacter* tem ganhado relevância pela notável capacidade de sobrevivência, a longo prazo, em superfícies e equipamentos hospitalares. Em superfícies secas, algumas linhagens desse microrganismo podem sobreviver por até 16 semanas. Tanto a tolerância a dessecação quanto a resistência a múltiplos antimicrobianos podem contribuir para a sua manutenção no ambiente hospitalar. Além disso, a pressão seletiva provocada pelos desinfetantes e a habilidade em utilizar uma ampla variedade de fontes de carbono para a nutrição podem ser fatores adicionais importantes (WENDT et al, 1997, JAWAD, et al, 1998, SIMCH; DRESCH; MACIEL, 2018). A espécie de maior importância do gênero é *Acinetobacter baumannii*, um patógeno oportunista que provoca surtos de infecções hospitalares, afetando principalmente as UTIs (VIEIRA; PICOLI, 2016). Esse microrganismo torna-se um desafio devido à sua habilidade em adquirir resistência à maioria dos antimicrobianos habitualmente utilizados (MOREIRA, 2017).

4.2 Características do gênero *Acinetobacter*

O gênero *Acinetobacter* pertencente à família *Moraxellaceae*, são cocobacilos aeróbios, não fermentadores de glicose, imóveis, catalase-positivos e oxidase-negativos. Algumas espécies do gênero estão intimamente relacionadas tornando-se difícil distinguir a taxonomia usando características fenotípicas e métodos quimiotaxonômicos, sendo o caso das espécies *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* e *Acinetobacter nosocomialis* que são referidas como o complexo *A. baumannii-calcoaceticus* (VIEIRA; PICOLI, 2016). De acordo com Euzéby (2019), existem atualmente 63 espécies classificadas dentro do referido gênero sendo *A. baumannii* o membro mais importante por estar associada às IRAS em todo o mundo.

4.2.1 A espécie *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii é um microrganismo oportunista associado às IRAS, causando grande preocupação em ambientes hospitalares por possuir a habilidade de desenvolver resistência aos principais antimicrobianos utilizados na terapêutica. A maioria das infecções ocorre em pacientes graves, internados em UTI

e representam até 20% das infecções nesses ambientes, em todo o mundo (LEE et al., 2017).

Esse microrganismo é capaz de colonizar uma variedade de superfícies como equipamentos de radiografia, colchões, estetoscópios, luvas, entre outros equipamentos e artigos por longos períodos, sob diversas condições ambientais. Possui a habilidade de aderir a plásticos, como cateteres e tubos endotraqueais tornando-se causa frequente de surtos de IRAS (MOREIRA, 2017).

A. baumannii pode causar diferentes tipos de infecções, tais como infecções do trato urinário, pneumonia, feridas e infecções de pele (SKARIYACHAN et al., 2019). A utilização de mecanismos como a formação de biofilmes por ação das proteínas de membrana é considerado um importante fator de patogenicidade. Além disso, essa espécie pode expressar resistência a uma ampla gama de antimicrobianos utilizados no tratamento, elevando a incidência de mortalidade (VIEIRA; PICOLI, 2016).

A resistência de *A. baumannii* aos antimicrobianos está relacionada ao fato de possuir diversos fatores genéticos intrínsecos e apresentar alta plasticidade genômica. Além disso, a espécie é hábil em adquirir mecanismos de resistência de outros gêneros Gram negativos importantes como *Escherichia*, *Salmonella* e *Pseudomonas*, tornando-se um patógeno resistente a múltiplos fármacos (SHIN; PARK, 2017).

4.3 Principais fatores de patogenicidade intrínsecos

A patogenicidade pode ser definida como a habilidade do microrganismo em produzir sintomas em maior ou menor proporção no hospedeiro infectado. Alguns microrganismos possuem alta patogenicidade, promovendo sinais e sintomas específicos de uma determinada doença na maioria dos hospedeiros infectados. Essa habilidade depende de vários fatores, tais como rapidez e grau de danos tissulares causados pela multiplicação do agente, possibilidade de produção de toxinas e susceptibilidade do hospedeiro (OPAS, 2010).

Já virulência é a habilidade em produzir sintomas graves ou fatais no hospedeiro. É o grau de patogenicidade. Uma alta virulência indica uma grande incidência desses tipos de casos (OPAS, 2010).

Análises genômicas e fenotípicas tem ajudado a identificar vários fatores de patogenicidade na espécie *A.baumannii*, que podem ser responsáveis por sua virulência (LEE et al, 2019).

4.3.1 Porinas

Porinas são proteínas componentes da membrana externa e estão associadas à modulação da permeabilidade celular. A alteração, modificação, redução da expressão de porinas estão relacionadas à resistência a antimicrobianos. A OmpA é uma das porinas mais abundantes em *A. baumannii*, sendo bem caracterizada como um fator de virulência da espécie (LEE et al., 2017). Essa proteína exibe diversas funções na patogênese bacteriana, incluindo indução de morte celular, se ligando a células do hospedeiro e liberando moléculas pró-apoptóticas, como o citocromo c, e fatores indutores de apoptose (SKARIYACHAN et al., 2019).

Mutações em genes da porina OmpA podem ocasionar redução da permeabilidade da membrana externa, provocando resistência a antimicrobianos como o cloranfenicol, aztreonam e ácido nalidixico (EICHENBERGER; THADEN, 2019). Além disso, a superexpressão do referido gene está relacionada clinicamente com o desenvolvimento de pneumonia, bacteremia e mortalidade do paciente (KWON et al., 2017).

A porina OmpA também facilita a motilidade superficial e a formação de biofilmes, o que melhora a sobrevivência e persistência de *A. baumannii*. Em infecções *in vivo*, é preferencialmente concentrada dentro de vesículas de membrana externa (OMV). Além de suas propriedades citotóxicas, essa porina também modula uma série de outros atributos de patogenicidade, incluindo resistência à morte mediada por complemento e promoção da adesão a proteínas da matriz extracelular incluindo fibronectina, que é importante para a colonização epitelial do pulmão (MORRIS, 2019).

4.3.2 Vesículas de membrana externa (OMVs)

As vesículas de membrana externa (Outer membrane vesicles - OMVs) são vesículas esféricas que medem de 20 a 200nm de diâmetro presentes na membrana de muitas bactérias patogênicas Gram negativas (MOREIRA, 2017). Essas vesículas são compostas por proteínas da membrana externa, lipopolissacarídeos, proteínas periplasmáticas, fosfolipídios e DNA ou RNA, e atuam como veículos de carregamento de fatores de virulência bacterianos para o interior da célula hospedeira. Muitas linhagens de *A. baumannii* secretam OMVs contendo vários fatores de virulência incluindo as OmpA, proteases e fosfolipases (LEE et al., 2017).

Além disso, essas vesículas atuam também na propagação de genes de resistência aos antimicrobianos através da transferência horizontal de genes conforme demonstrado em um estudo no qual linhagens de *A. baumannii* passaram a expressar o gene *bla*_{OXA-24}, após serem adicionadas a um meio contendo OMVs que carregavam o gene que é responsável por conferir maior resistência aos carbapenêmicos (MOREIRA, 2017). Estudos demonstraram que essas vesículas podem induzir a produção de resposta imune inata em células do hospedeiro tornando-a uma candidata a ser usada como vacina aumentando a imunidade contra infecções provocadas por *A. baumannii* (LEE et al., 2017).

4.3.3 Formação de biofilmes

O biofilme é composto por um grupo complexo de microrganismos onde é possível observar células bacterianas aderidas umas às outras e incorporadas em

uma matriz excretada de substância polimérica extracelular ou exopolissacarídeo – EPS (SKARIYACHAN et al., 2019).

A formação de biofilme está relacionada ao aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos, uma vez que ocorre o aumento da síntese de exopolissacarídeos criando um ambiente de proteção, de forma a dificultar a penetração dessas substâncias e a de outros biocidas. Além disso, as diferenças nos tipos celulares que compõem o biofilme e a habilidade de realizar trocas de genes facilitam a disseminação da resistência (BADAVE; DHANANJAY, 2015).

A formação de biofilme pela espécie *A. baumannii* está relacionada principalmente à presença de *pili* e a produção de EPS (SKARIYACHAN et al., 2019). Em um estudo realizado por Badave e Dhananjay (2015), 62,5% das amostras de *A. baumannii* isoladas de diferentes espécimes clínicos formavam biofilme, sendo que 90,3% destes biofilmes demonstraram resistência a mais de um tipo de antimicrobiano.

4.3.4 Fosfolipases

Fosfolipases são enzimas lipolíticas envolvidas no metabolismo dos fosfolipídeos, os principais lipídeos estruturais da membrana eucariótica. De acordo com o sítio de clivagem no substrato, as fosfolipases foram classificadas nos grupos carboxyl ester acil hidrolases, fosfolipases C e fosfolipases D. As carboxyl ester acil hidrolases incluem as fosfolipases A e B e lisofosfolipase A (LEE et al, 2017, SKARIYACHAN et al., 2019).

Acinetobacter baumannii codifica duas fosfolipases C e três fosfolipases D, todas com especificidade para a fosfatidilcolina, componentes da membrana eucariótica. Essas enzimas foram identificadas como fatores de patogenicidade nesse microrganismo. A degradação de fosfolipídeos afeta a estabilidade da membrana de célula hospedeira, e o grupo principal clivado pode interferir na sinalização celular e na resposta imune do hospedeiro (LEE, et al, 2017, MORRIS, et al 2019).

4.3.5 Sistema de Secreção de Proteínas

Os microrganismos possuem sistemas de secreção de proteínas que transportam substâncias do exterior para o interior de seu organismo, como também do interior para o exterior. Esses sistemas são um conjunto complexo que se localiza na membrana celular atravessando-a formando um canal.

Os sistemas de secreção *Type 1 secretion system (T1SS)*, *Type 2 secretion system (T2SS)*, *Type 5 secretion system (T5SS)* são os principais sistemas de secreção de proteínas identificados na espécie *A. baumannii*.

O T1SS é um sistema tripartite formado por transportador de ligação de ATP, proteína de fusão à membrana e componente de membrana externa. Atua entregando proteínas do citosol para o meio extracelular (MORRIS et al, 2019).

O T2SS é um complexo multiproteico, composto por 12 a 15 proteínas. Esse sistema transloca várias proteínas do espaço periplasmático para o meio extracelular (SKARIYACHAN et al., 2019).

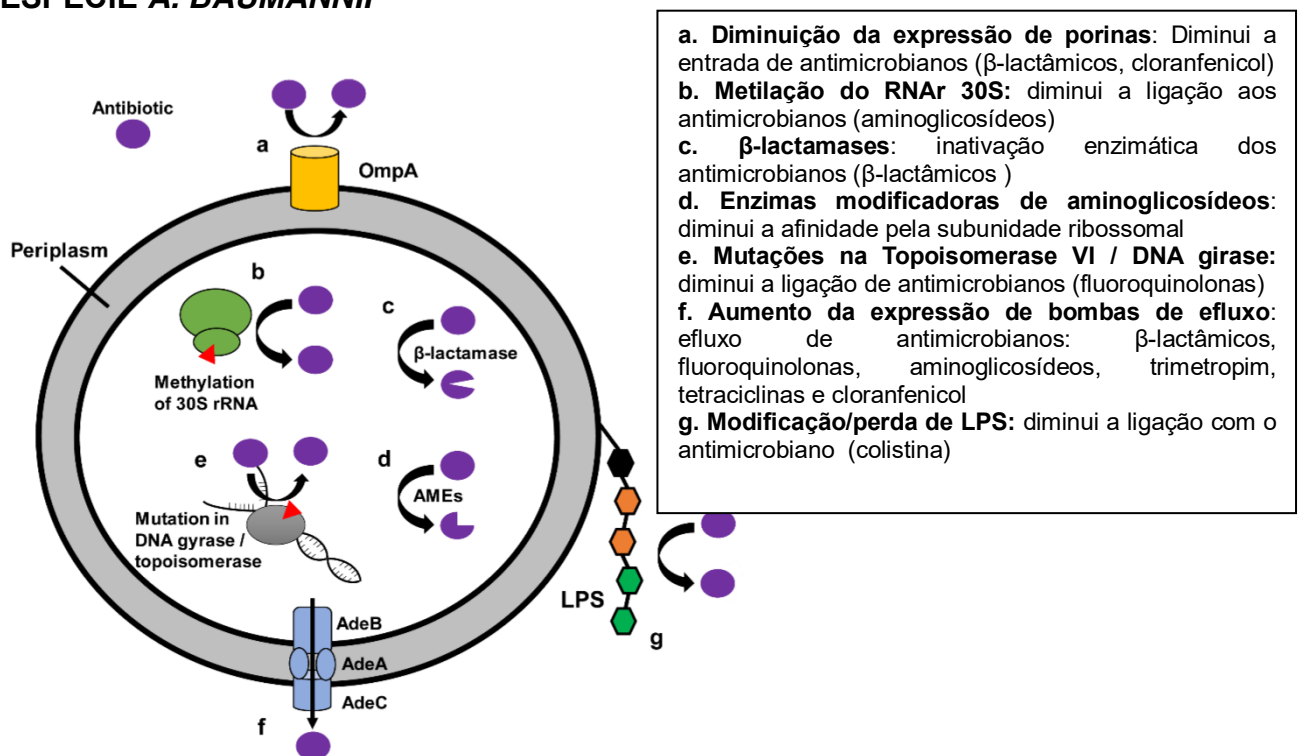
O T5SS é o sistema de secreção mais simples e mais difundido em microrganismos Gram negativos. É chamado de sistema de secreção autotransportador, uma vez que as proteínas têm a capacidade de segregar sem a necessidade de elementos acessórios ou qualquer outra forma de energia (SKARIYACHAN et al., 2019).

4.4 Mecanismos de resistência aos antimicrobianos

O surgimento de espécies de *Acinetobacter* resistentes é atribuído tanto à pressão seletiva provocada pelo uso de antimicrobianos de amplo espectro quanto à transferência de genes de resistência entre microrganismos associados às IRAS (TEWARI et al., 2018).

A resistência aos antimicrobianos pode ser adquirida através de uma mutação cromossômica, mas geralmente está associada com elementos de DNA extracromossômico móveis – plasmídeos, transposons e integrons – adquiridos de outras bactérias (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016). As células bacterianas podem expressar resistência aos antimicrobianos por diferentes mecanismos como produção de enzimas que os inativam, mudanças estruturais de proteínas de membrana ou redução da expressão dessas proteínas, expressão de bombas de efluxo e mutações em genes que codificam regiões alvo dos antimicrobianos (ROCHA, 2017).

FIGURA 1 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DA ESPÉCIE *A. BAUMANNII*



Fonte: Adaptado de EICHENBERGER; THANDEN, 2019

4.4.1 Produção de β -lactamases

A inativação de antimicrobianos β -lactâmicos por enzimas β -lactamases é um dos principais mecanismos de resistência da espécie *A. baumannii* (LEE et al., 2017). As β -lactamases são enzimas bacterianas que hidrolisam os antimicrobianos β -lactâmicos, sendo uma das principais causas do surgimento de bactérias patogênicas resistentes a antimicrobianos como penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos (JEON et al., 2015).

O grau de resistência bacteriana mediada pela produção de enzimas depende de vários fatores, dentre eles a quantidade de enzima expressa pelo microrganismo, a habilidade que a enzima possui de hidrolisar o antimicrobiano, além da velocidade de penetração do antimicrobiano na membrana externa da bactéria (ROCHA, 2017).

Dois sistemas de classificação para as β -lactamases estão atualmente em uso: o sistema de Ambler e o sistema de Bush-Jacoby-Medeiros. O sistema de Ambler classifica as enzimas conforme sequência proteica dividindo-as em quatro classes moleculares A, B, C e D conforme a homologia das sequências de nucleotídeos e aminoácidos. O sistema de Bush-Jacoby-Medeiros por sua vez, subdivide as enzimas considerando características funcionais e bioquímicas. Embora a classificação por esse sistema não seja tão simples e fácil quanto a molecular, ele oferece a oportunidade de relacionar uma determinada enzima ao seu papel clínico (AMBLER, 1980, BUSH; JACOBY, 2009).

As enzimas Classe A são β -lactamases de espectro estendido (ESBL) que possuem um resíduo de serina no sítio ativo e geralmente são inibidas pelo ácido clavulânico, um inibidor enzimático comum de β -lactamases (SHIN; PARK, 2017). Várias enzimas Classe A de Ambler foram detectadas em *A. baumannii* incluindo TEM, SHV, GES, CTX-M, SCO, PER, VEB, KPC, e CARB (LEE et al., 2017). Os genes que codificam as enzimas TEM e SHV tem altas taxas de mutação, elevando a variabilidade enzimática e dessa forma, aumentando a abrangência da resistência aos antimicrobianos (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016).

As β -lactamases Classe B são metalo- β -lactamases (MBLs) que precisam de zinco ou outro metal pesado como cofator para a atividade catalítica (LEE et al., 2017). Os microrganismos que produzem estas enzimas oferecem resistência a praticamente todos os β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas,

carbapenêmicos e inibidores de β -lactamases com exceção dos monobactâmicos (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016). A ocorrência de MBLs tornou-se mais evidente devido à preocupação global com o aumento de espécies de *A. baumannii* multirresistentes. As MBLs comumente expressas por *A. baumannii* são imipenemase (IMP), Verona imipenemase (VIM), Seoul imipenemase (SIM), e New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1). Por serem codificados em plasmídeos, os genes que codificam as MBLs são facilmente transmitidos entre os microrganismos (MOREIRA et al., 2017; SHIN; PARK, 2017;).

As β -lactamases de Classe C de Ambler possuem importantes enzimas cromossômicas incluindo penicilinases e cefalosporinas, tais como β -lactamases do tipo AmpC e são um problema terapêutico por conferir resistência às penicilinas, mesmo quando associadas com inibidores de β -lactamases (sulbactam, tazobactam, ácido clavulânico), cefalosporinas e monobactâmicos (MOREIRA, 2017).

As β -lactamases de Classe D chamadas de oxacilinases estão frequentemente presentes nos plasmídeos e conferem resistência às penicilinas e algumas enzimas também são capazes de hidrolisar cefalosporinas. A presença dessas enzimas são um dos principais mecanismos de resistência da espécie *A. baumannii* (SHIN; PARK, 2017). Mais de 400 tipos de oxacilinases já foram identificados. Essas enzimas podem ser constitutivas ou adquiridas. A espécie *A. baumannii* possui naturalmente as enzimas OXA-51, OXA-66, OXA-69. Porém outras enzimas já foram identificadas na espécie como as OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-58, OXA-64, OXA-65, OXA-68, OXA-70, OXA-71, OXA-72, OXA-79, OXA-80, OXA-82, e OXA-143 (LEE et al., 2017). O gene *bla*_{OXA-23} é disseminado em todo o mundo sendo alta a frequência de espécies de *A. baumannii* capazes de produzir a enzima OXA-23 (LEE et al., 2017). A expressão aumentada de OXA-23 é associada à presença de elementos de inserção, como o *ISAba1* que é um promotor para a superexpressão do gene *bla*_{OXA-23}. Nas linhagens de *A. baumannii* que não possuem esse gene, a resistência aos carbapenêmicos deve-se à superexpressão dos genes *bla*_{OXA-51} através dos elementos de inserção *ISAba1* (WONG et al., 2019).

Os carbapenêmicos incluindo meropenem, imipenem e doripenem são atualmente os antimicrobianos de escolha no tratamento de infecções por espécies do gênero *Acinetobacter* multirresistentes. No entanto, há um crescente aumento

nos relatos de microrganismos que são resistentes a tratamentos utilizando essa classe de antimicrobianos, sendo este um fator limitante, tornando necessário que clínicos e pesquisadores procurem por abordagens terapêuticas alternativas, dentre elas, o uso de antimicrobianos de outras classes como tigeciclina e polimixinas (MOREIRA, 2017; RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018).

Dentre os mecanismos de resistência aos carbapenêmicos estão a presença da porina CarO (*carbapenem-associated outer membrane protein*), que é um mecanismo intrínseco descrito em diversas amostras de *A. baumannii* e atua como canal seletivo na captação do imipenem (ROCHA, 2017). As enzimas do tipo OXA-23 são as mais difundidas promotoras de hidrólise de carbapenêmicos detectadas nessa espécie, ocasionando surtos de *A. baumannii* resistentes a essa classe de antimicrobianos (EICHENBERGER; THADEN, 2019). Outros mecanismos como a hiperexpressão de bombas de efluxo, redução da permeabilidade da membrana externa e alterações em proteínas ligantes de penicilinas atuam como fatores de resistência aos carbapenêmicos (MOREIRA, 2017).

Os medicamentos β -lactâmicos são os mais utilizados no tratamento de infecções bacterianas, atuando através da inibição da síntese de parede celular das bactérias, levando-as à morte. As β -lactamases hidrolisam o anel β -lactâmico através da quebra de uma ligação amida bloqueando assim o mecanismo de ação do antimicrobiano. O aumento da resistência aos antimicrobianos dessa classe por bactérias Gram positivas e Gram negativas têm se tornado uma ameaça à saúde pública (ROCHA, 2017).

4.4.2 Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos

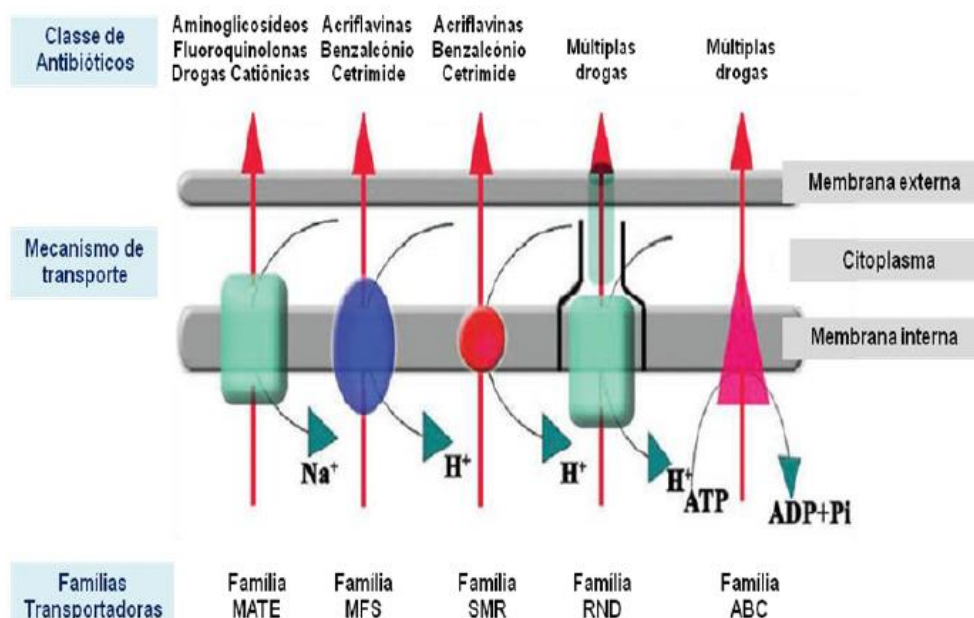
Os aminoglicosídeos são compostos utilizados no tratamento de bacilos Gram positivos e Gram negativos tais como *A. baumannii*. Vários agentes fazem parte desta classe como gentamicina, amicacina, tobramicina, estreptomicina, neomicina, canamicina, dentre outros, sendo os três primeiros os mais prescritos (MOREIRA, 2017). Seu mecanismo de ação se dá através da inibição ou interrupção da síntese proteica bacteriana pela sua ligação com a subunidade 30S do ribossomo bacteriano, interferindo no processo de tradução (ROCHA, 2017).

As enzimas modificadoras de aminoglicosídeos incluindo as acetiltransferases, nucleotidiltransferases e fosfotransferases podem ser adquiridas por meio de troca de plasmídeos, transposons ou integrons de classe 1. Estas enzimas podem atuar sozinhas ou em combinação com outros mecanismos de resistência aos antimicrobianos (EICHENBERGER; THADEN, 2019).

4.4.3 Bombas de efluxo

As bombas de efluxo são mecanismos importantes para a retirada de metabólitos intracelulares tóxicos, atuam na sinalização intracelular, auxiliam a homeostase celular e atuam como fatores de virulência. Cinco categorias de bombas de efluxo estão associadas à resistência aos antimicrobianos encontradas na espécie *A. baumannii* sendo divididas em: superfamília ABC (*ATP-binding Cassette Superfamily*), família RND (*Resistance Nodulation Division*), família MATE (*Multidrug and Toxic-compound Extrusion Family*), superfamília MFS (*Major Facilitator Superfamily*) e superfamília SMR (*Small Multidrug Resistance Family*) conforme representado na Figura 2 (TARTARI, 2016).

FIGURA 2 - BOMBAS DE EFLUXO ENCONTRADAS NA ESPÉCIE *A. BAUMANNII*



MATE: Multidrug And Toxic compound Extrusion; MFS: Major Facilitator Superfamily; SMR: Small multidrug resistance; RND: Resistance nodulation division and ABC: ATP-Binding Cassette transporters.

Fonte: Adaptado de BHARDWAJ; MOHANTY, 2012; TARTARI, 2016

A superexpressão do sistema de efluxo tripartido *adeABC*, composto por três genes agrupados e contíguos, *adeA*, *adeB* e *adeC* compõem respectivamente uma proteína transmembrana, um transportador e uma proteína de membrana externa pertencente à família RND, que permite resistência a diversas classes de antimicrobianos incluindo fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, trimetropim, tetraciclina e cloranfenicol. Em *A. baumannii* que possui enzimas oxacilinasas hidrolisadoras de carbapenêmicos, a superexpressão desse sistema promove intensificação da resistência a esses antimicrobianos (EICHENBERGER; THADEN, 2019).

Diversas bombas de efluxo da família MFS já foram descritas em *A. baumannii*, incluindo aquelas para extrusão de tetraciclina, cloranfenicol e eritromicina. Para tetraciclina, essas bombas são frequentemente encontradas em plasmídeos de linhagens patogênicas (SHIN; PARK, 2017).

4.5 Principais antimicrobianos disponíveis para tratamentos

Os antimicrobianos podem ser definidos como fármacos utilizados para o tratamento de doenças infecciosas que diferem uns dos outros quanto às suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas e no mecanismo e espectro de ação. De acordo com o mecanismo de ação podem inibir a síntese de parede celular, a síntese proteica, a síntese de ácidos nucleicos, desorganizar a membrana celular e interferir no metabolismo celular (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

Os microrganismos expressam resistência aos antimicrobianos quando se adaptam e multiplicam mesmo na presença desses agentes. A resistência está relacionada à frequência com que os antimicrobianos são usados. Como muitos medicamentos pertencem à mesma classe, a resistência a um antimicrobiano específico pode levar à resistência a toda uma classe relacionada. Outro agravante é o fato de a resistência desenvolvida por um microrganismo poder se espalhar de forma rápida e imprevisível, através, por exemplo, da troca de material genético entre diferentes agentes biológicos, o que pode afetar o tratamento de uma ampla gama de infecções e doenças (WHO, 2015).

Até a década de 1970, as infecções causadas por *A. baumannii* eram tratadas com aminoglicosídeos, ampicilina, carbenicilina ou ácido nalidíxico em monoterapia ou em associação. Porém, desde aquela época é notificado o surgimento de linhagens resistentes a estes e a outros antimicrobianos como cefalosporinas, quinolonas e tetraciclina dificultando a escolha de uma terapia adequada (GODOY, 2012). Em 1977, uma série de relatos demonstrou que pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica tratados inicialmente com antimicrobianos eficazes tiveram uma taxa de mortalidade de 14% contra uma taxa de 82% de mortalidade de pacientes infectados com linhagens resistentes à terapia padrão com β -lactâmicos que foram tratados inicialmente com antimicrobianos ineficazes (WONG et al, 2016).

Um fator determinante para a sobrevivência de um paciente portador de uma infecção causada por *A. baumannii* é o início precoce de uma terapia eficaz, o que nem sempre é possível visto que o patógeno pode apresentar diferentes mecanismos de resistência ao antimicrobiano utilizado e os testes laboratoriais utilizados para determinar a susceptibilidade ao fármaco geralmente são demorados. Um estudo em UTIs de um hospital brasileiro constatou que a infecção causada por

Acinetobacter spp. foi mais comumente tratada com terapia inicialmente ineficaz (88% versus 51%) comparada à infecção causada por outros patógenos encontrados (LEÃO et al., 2016).

Devido à possibilidade de expressar resistência aos antimicrobianos, as opções terapêuticas para o tratamento de *A. baumannii* são extremamente limitadas. Em um estudo conduzido em um hospital universitário em Belo Horizonte, Minas Gerais, 98,4% das amostras de *Acinetobacter baumannii* foram resistentes ao meropenem, 71%, a ceftazidime; e 61,3%, a ampicilina-sulbactam (FRANÇA et al., 2018). Os antimicrobianos β -lactâmicos são a classe de escolha preferida para o tratamento de linhagens sensíveis ao fármaco (WONG et al., 2016). Como alternativas, estão disponíveis as cefalosporinas de amplo espectro (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefepime), combinações de antibióticos β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases (ampicilina/sulbactam) assim como aminoglicosídeos (amicacina, tobramicina) e fluoroquinolonas (ciprofloxacino e levofloxacino) podem ser utilizados quando o microrganismo é susceptível (ASIF; ALVI; REHMAN, 2018).

Devido à sua efetividade e segurança, os carbapenêmicos (imipenem, meropenem e doripenem) também são considerados para o tratamento (LEE et al., 2017). Contudo, sua utilização torna-se cada vez mais crítica por causa da crescente resistência bacteriana, sendo o melhor preditor de eficácia o tempo em que as concentrações séricas de carbapenêmicos permanecerem acima das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM), o que pode ser conseguido com a infusão prolongada do fármaco para maximizar o tempo acima da CIM (WONG et al., 2016).

Antigos antimicrobianos como a colistina e a polimixina B e novos como a tigeciclina tem se mostrado como opções terapêuticas importantes às infecções causadas por *A. baumannii* multiresistentes. No estudo realizado por França et al. (2018), 98,4% das amostras de *A. baumannii* foram sensíveis à polimixina B e 48,4%, à tigeciclina. No entanto, o tratamento com esses medicamentos tem como fator limitante a toxicidade que eles apresentam.

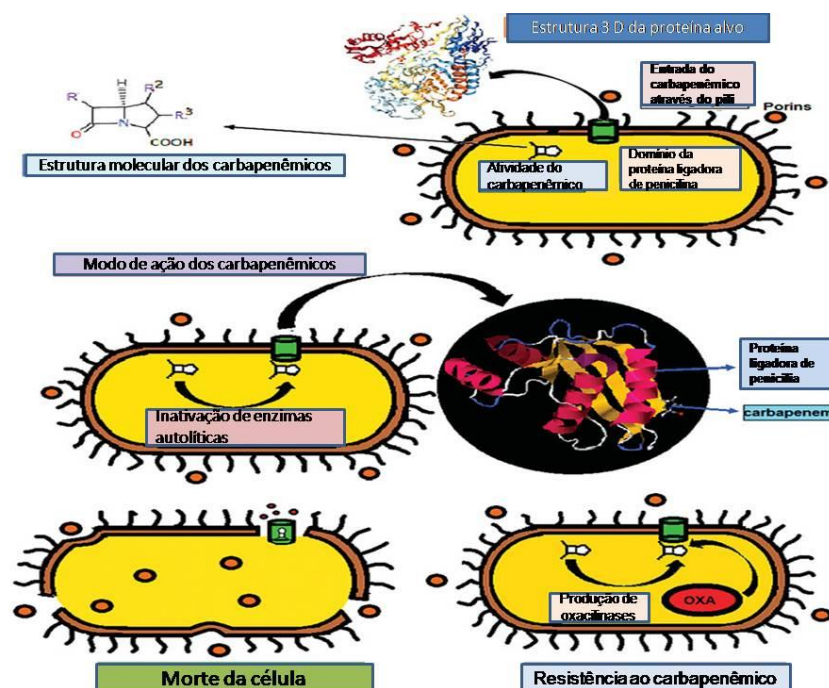
As dificuldades encontradas para a terapia em infecções causadas por *A. baumannii* exige a utilização de outras abordagens terapêuticas, dentre elas a combinação de antimicrobianos vem sendo extensivamente testada e muitos casos tem apresentado sinergismo. Desenvolvimento de novos fármacos e terapias alternativas com uso de bacteriófagos, compostos extraídos de plantas e

desenvolvimento de vacinas tem sido largamente estudados para que possam auxiliar no tratamento de infecções causadas por este patógeno.

4.5.1 Carbapenêmicos e inibidores de β -lactamases

Os carbapenêmicos são alternativas para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii* por sua atividade intrínseca contra esse microrganismo e sua segurança favorável (DOI; MURRAY; PELEG, 2015). Pertencem à família dos β -lactâmicos e atuam penetrando na parede celular da bactéria e se ligando às enzimas chamadas proteínas de ligação à penicilina (PBP) impedindo a inativação das enzimas autolíticas presentes na célula bacteriana (SKARIYACHAN et al., 2019).

FIGURA 3 - MECANISMO DE AÇÃO DOS CARBAPENÊMICOS E A RESISTÊNCIA OBSERVADA EM *A. BAUMANNII*



Fonte: SKARIYACHAN et al., 2019

No entanto, o declínio da susceptibilidade aos carbapenêmicos tem feito com que clínicos e pesquisadores busquem novas alternativas terapêuticas (DOI; MURRAY; PELEG, 2015). Atualmente, entre 8% e 26% das amostras de *A. baumannii* são sensíveis ao imipenem dependendo da região do mundo. Na América

do Norte e Europa os índices de resistência ficam entre 13% e 15%, enquanto na América Latina podem chegar a 40%. (ASIF; ALVI; REHMAN, 2018). Um estudo realizado por Ciello e Araújo (2016) em um hospital em Minas Gerais, encontrou uma prevalência de 60,5% de amostras de culturas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos.

Os inibidores de β -lactamases são utilizados para proteger os antimicrobianos β -lactâmicos da hidrólise enzimática promovida por microrganismos. Atualmente, existem três tipos de inibidores: ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. O sulbactam apresenta maior atividade frente ao *A. baumannii* do que os outros dois inibidores (FARIAS et al, 2018).

Sulbactam é um inibidor de β -lactamases para diversos patógenos, mas possui atividade antimicrobiana direta contra *Acinetobacter baumannii*, tendo uma afinidade intrínseca as proteínas ligantes de penicilina. O medicamento é utilizado em associação com a ampicilina (WONG et al, 2016). Essa combinação é efetiva no tratamento de bacteremias por *A. baumannii* resistente a múltiplos fármacos e a infecções de pele e tecidos moles (LEE et al, 2017). O sulbactam se mostrou eficaz no tratamento de diversas enfermidades como meningite, peritonite, pneumonia, infecções do trato urinário apresentando uma taxa de cura de aproximadamente 67,5% dos casos (DINC et al, 2015). Porém, nas últimas décadas há relatos de *A. baumannii* resistente a esse antimicrobiano. Um estudo realizado na China encontrou 39,7% de resistência a cefoperazona-sulbactam enquanto nos Estados Unidos da América, os dados indicam 41,2% de resistência a ampicilina-sulbactam (YANG et al, 2018). Em um estudo realizado em um hospital universitário em Belo Horizonte, com 48 amostras de *A. baumannii*, 61,3% foram resistentes à ampicilina/sulbactam, 71% apresentaram resistência à ceftazidima, 24% à gentamicina e 98,4% ao meropenem (MILANEZ et al, 2017).

4.5.2 Aminoglicosídeos

Quando não houver possibilidade de usar β -lactâmicos, uma opção em potencial são os aminoglicosídeos, porém estes não devem ser utilizados como terapia empírica, pois apresentam alta taxa de resistência. Dentre os aminoglicosídeos, a tobramicina e a amicacina são os mais prováveis de serem

efetivos no tratamento de infecções causadas pela espécie *Acinetobacter baumannii* (WONG et al, 2016). Essas opções são tipicamente utilizadas em combinação com outros antimicrobianos, porém em infecções do trato urinário podem ser empregados em monoterapia com taxa de efetividade em torno de 88% contra 64% das polimixinas (KARAIKOS et al., 2019).

Dentre as dificuldades encontradas para o tratamento com aminoglicosídeos estão os diferentes valores que determinam a resistência *in vitro* de um microrganismo estabelecidos pelos dois principais órgãos utilizados como parâmetro para a realização dos antibiogramas dos laboratórios clínicos. O CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) estabelece o valor mínimo de 16 mg/L para a amicacina e 4 mg/L para a gentamicina enquanto no EUROCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) cujos valores são de 8mg/L para a amicacina e 2mg/L para a gentamicina. (KARAIKOS et al., 2019). Além disso, muitas amostras de *A. baumannii* multirresistentes mantêm uma susceptibilidade intermediária à amicacina ou tobramicina (ALMASAUDI, 2018).

A administração de uma dose diária por um período de cinco a sete dias está associada a uma menor nefrotoxicidade quando comparada com esquemas terapêuticos com múltiplas doses diárias. Deve ser realizado um monitoramento terapêutico do medicamento evitando assim que este atinja níveis tóxicos (KARAIKOS et al., 2019).

Em microrganismos resistentes a múltiplos fármacos é comum encontrar enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, que interferem no mecanismo de ação destes medicamentos. Devido à alta toxicidade dos aminoglicosídeos, seu uso prolongado é evitado (WONG et al, 2016).

4.5.3 Fluoroquinolonas

Assim como os aminoglicosídeos, as fluoroquinolonas também são uma opção terapêutica na impossibilidade de uso dos β -lactâmicos. As principais são ciprofloxacino e levofloxacino. Seu mecanismo de ação se dá pela ligação à DNA girase e topoisomerase IV interferindo na síntese de DNA levando à morte celular (DOI; MURRAY; PELEG, 2015).

Esta classe apresenta alta taxa de resistência, que acontece por mutações nos genes cromossômicos *parC* e *gyrA* resultando em alterações fenotípicas na DNA girase e topoisomerase IV diminuindo a sua afinidade pelo medicamento. Além disso, *A. baumannii* é hábil em superexpressar bombas de efluxo promovendo uma expulsão ativa do antimicrobiano (ASIF; ALVI; REHMAN, 2018). Em um estudo realizado por Gomes et al (2016), 96% das amostras clínicas de *A. baumannii* apresentaram resistência ao ciprofloxacino.

4.5.4 Polimixinas

Devido às limitações de uso dos antimicrobianos não β -lactâmicos no combate às infecções por *Acinetobacter baumannii* multirresistente, as polimixinas tem se apresentado como uma última opção terapêutica, pois possuem alta taxa de nefrotoxicidade e neurotoxicidade (WONG et al, 2016).

As polimixinas foram descobertas há mais de 60 anos e são eficazes no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas. São antimicrobianos polipeptídeos que interagem com o lipopolissacarídeo (LPS) da membrana externa das bactérias Gram negativas retirando cálcio e magnésio que as estabilizam. Este processo resulta em aumento da permeabilidade da membrana com rápida perda de conteúdo celular e morte da bactéria. Além disso, possuem potente atividade antiendotoxinas se ligando ao lipídeo A do LPS neutralizando-o. Há apenas duas polimixinas disponíveis para uso clínico, a polimixina B e polimixina E ou colistina (GARG et al, 2017).

Uma limitação ao tratamento com polimixinas é a sua pouca penetração nos fluidos de revestimento epitelial dos pulmões. Uma solução é a realização de nebulizações que têm potencial de atingir concentrações muito altas minimizando a toxicidade. No entanto, a colistina pode ser tóxica ao tecido pulmonar e induzir broncoespasmos, além de poder ocorrer nefrotoxicidade com a dosagem acumulada (WONG et al, 2016).

A polimixina B está disponível para administração parenteral direta. No entanto, sua nefrotoxicidade limita a concentração do medicamento durante o tratamento. Apesar disso, ela se mostra como uma boa opção terapêutica em combinação com outros medicamentos minimizando a emergente resistência às

polimixinas. O aumento da dose de polimixina B eleva a resistência a esse antimicrobiano em *A. baumannii* (LEE, et al, 2017).

Com o aumento do uso da colistina para tratar infecções originadas por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, a resistência à colistina está surgindo. Em um estudo foram identificados 20 pacientes com microrganismos resistentes à colistina, sendo que dezenove deles eram anteriormente sensíveis e tinham recebido tratamento intravenoso ou por inalação para tratar infecções por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (QURESHI, 2015).

A resistência às polimixinas na espécie *A. baumannii* envolve dois mecanismos principais: a perda de lipídeo A ou a sua alteração através de enzimas. O primeiro mecanismo é devido à inativação de genes biossintéticos de lipídeo A. A perda desse lipídeo confere um alto nível de resistência à colistina, porém leva a um defeito de crescimento, atenuação da virulência e hipersensibilidade a outras classes de antimicrobianos. O segundo mecanismo ocorre por alterações genéticas no sistema regulador PmrAB levando a ativação *pmrA*, *pmrB* e *pmrC*, uma fosfotransferase que adiciona fosfoetanolamina ao lipídeo A. *A. baumannii* pode abrigar um gene do tipo *pmrC*, cuja expressão é aumentada em linhagens resistentes à colistina (CHARRETIER et al, 2018).

4.5.5 Minociclina e tigeciclina

Minociclina é um medicamento da classe das tetraciclinas de amplo espectro proposta para o tratamento de *Acinetobacter baumannii* devido ao seu alto grau de susceptibilidade a este antimicrobiano correspondendo a aproximadamente 80%. Porém, desde a introdução da minociclina, cerca de 20% das amostras de *A. baumannii* não é susceptível ao tratamento, o que é muitas vezes determinado pela presença de bombas de efluxo. Uma alternativa é a utilização da minociclina em terapia combinada com a colistina que se apresentam efetivas no tratamento de *A. baumannii* resistentes à minociclina (LEE et al, 2017).

A tigeciclina é o primeiro antimicrobiano da classe das glicilciclinas, um derivado semi-sintético da minociclina. Possui atividade bacteriostática através da ligação à subunidade ribossomal 30S inibindo a síntese bacteriana. A principal vantagem da tigeciclina em relação à minociclina é o fato dela não ser afetada pelos

dois principais mecanismos de resistência às tetraciclinas que são a bomba de efluxo e a proteção ribossomal conferindo a ela um espectro de ação mais amplo (FARIAS, et al, 2018).

A tigeciclina demonstra efeito sinérgico com medicamentos de várias classes como amicacina e colistina. Contudo, há algumas limitações no uso desse antimicrobiano. Devido à alta mortalidade pelo tratamento com tigeciclina, para infecções causadas por *A. baumannii* foi recomendado o uso de β -lactâmicos ou carbapenêmicos quando a CIM da tigeciclina for superior a 2mg/L (LEE et al, 2017).

4.6 Avanços no tratamento

As doenças infecciosas representam uma importante proporção de morte no mundo. O tratamento de muitas infecções encontra-se ameaçado pelo número crescente e distribuição cada vez maior de microrganismos resistentes aos antimicrobianos. O uso excessivo e indevido de antimicrobianos na medicina humana, veterinária e agricultura favoreceram a seleção e o surgimento de microrganismos resistentes (HUGHES; KARLÉN, 2014).

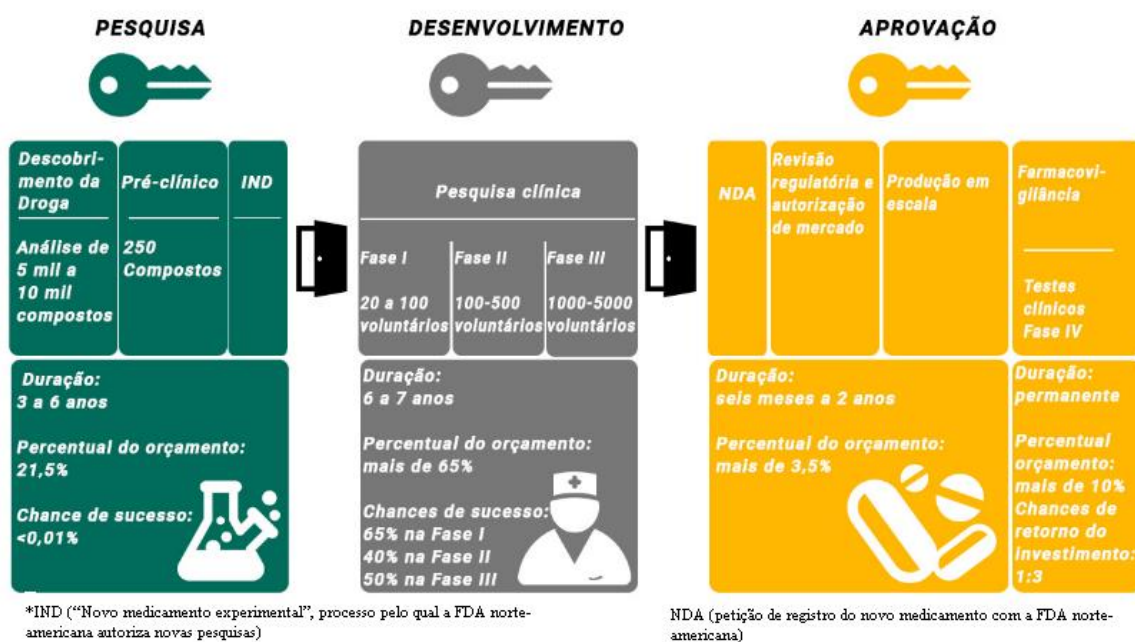
Em resposta a esse problema a Organização Mundial da Saúde elaborou uma lista de microrganismos prioritários resistentes aos antimicrobianos para orientar a pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos. Nesta lista, a espécie *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos aparece como possuindo uma prioridade crítica para o desenvolvimento de novos medicamentos (WHO, 2017).

Nos últimos 20 anos apenas três novas classes de antimicrobianos chegaram ao mercado. Isso se deve a fatores como desafio científico em descobrir novos compostos seguros e eficazes, dificuldades regulatórias para aprovação de um novo medicamento e pouca atratividade ao setor privado de retorno sobre o investimento. Em 1980 havia aproximadamente 25 grandes empresas farmacêuticas com programas de descobertas de novos antimicrobianos. Atualmente são apenas seis (AstraZeneca / MedImmune, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Roche e Sanofi) (ÅRDAL et al., 2018a).

Com a retirada de grandes indústrias farmacêuticas do campo de desenvolvimento de novos antimicrobianos devido ao baixo retorno financeiro e às dificuldades regulatórias, foram criados novos incentivos e iniciativas que financiam pesquisa e desenvolvimento para aumentar o interesse nessa área (PARISH, 2018). A maioria das pesquisas de novos antimicrobianos está sendo conduzida por pequenas empresas de biotecnologia. No entanto, uma vez descoberto um novo antimicrobiano por essas empresas, geralmente são necessárias parcerias com grandes indústrias farmacêuticas para financiar os ensaios clínicos em estágios avançados necessários à aprovação do medicamento ou para conduzir a campanha de marketing após a aprovação (BLASKOVICH; BUTLER; COOPER, 2017).

Os custos de desenvolvimento de um novo medicamento são muito altos, com valores de 250 milhões a 1 bilhão de dólares. Além disso, a criação de um novo antimicrobiano demanda tempo. Desde a descoberta até o mercado a demora pode levar de 10 a 15 anos, sem que haja garantias de sucesso, pois 95% dos candidatos a um novo medicamento falham (ÅRDAL et al., 2018a). São necessárias muitas fases para pesquisa e desenvolvimento de um novo antimicrobiano (Figura 5). O processo inicia com a fase pré-clínica, na qual são selecionadas as substâncias candidatas a ser um novo medicamento, sendo estas testadas em células e em animais. A partir de daí são feitos os ensaios clínicos que tem o objetivo de testar a segurança e eficácia do medicamento em seres humanos. Na fase clínica I, o medicamento é testado em um pequeno grupo de pessoas saudáveis. Na fase II, o experimento ocorre em um pequeno grupo de pacientes. Na fase III amplia-se o número de pacientes, testando o medicamento em grandes e variados grupos com a finalidade de registrar o medicamento. Após o registro ocorre a fase IV, na qual há milhares de participantes da pesquisa, e a finalidade é a farmacovigilância e a avaliação de novas possibilidades de uso (ÅRDAL et al., 2018b).

FIGURA 4 - ETAPAS PARA A CRIAÇÃO DE UM MEDICAMENTO



Fonte: IFPMA, 2017

Novos antimicrobianos podem ser obtidos através de modificações nos antimicrobianos existentes, utilização de antimicrobianos conhecidos que foram

pouco empregados, pesquisa de novos usos terapêuticos para medicamentos já existentes, investigação de novas substâncias a partir de microrganismos de locais inóspitos, como a Antártica, desertos, vulcões, organismos marinhos, entre outros, produção de metabólitos bacterianos sob diferentes condições e síntese de novos compostos. A maioria dos novos antimicrobianos são melhorias nas classes existentes, nos quais são feitas modificações para melhorar a potência ou superar os mecanismos de resistência. Durante a “Era de Ouro” da pesquisa de antimicrobianos, nos anos 1950 a 1960, muitos compostos descobertos foram negligenciados. Na atualidade, o estudo desses compostos pode promover o descobrimento de novas formas de tratamento para microrganismos multirresistentes. A colistina é um exemplo de um medicamento descoberto na década de 1950, que era pouco utilizada em humanos, mas que agora é o único medicamento efetivo contra algumas linhagens de bactérias resistentes (BLASKOVICH; BUTLER; COOPER, 2017).

O problema da resistência aos antimicrobianos é complexo e demanda ações simultâneas, dentre as quais maiores investimentos em desenvolvimento de novos medicamentos, controle eficiente para evitar o uso indiscriminado de antimicrobianos, novas abordagens terapêuticas, incluindo desenvolvimento de alternativas ao uso dos antimicrobianos, utilização de combinações de fármacos e regimes posológicos que reduzam a seleção de microrganismos resistentes (HUGHES; KARLÉN, 2014).

4.6.1 Terapias combinadas

O desenvolvimento de um novo medicamento único é caro e demorado, por isso muitos estudos se concentram na utilização de terapias combinadas que podem atuar de maneira sinérgica contra *A. baumannii* resistentes a medicamentos. As vantagens da combinação de terapias estão na maior cobertura antimicrobiana, no sinergismo entre os diferentes compostos e na prevenção da resistência (SHIN; PARK, 2017).

A utilização de terapias combinadas tem como desafio a toxicidade de cada antimicrobiano, que mesmo em dosagens reduzidas, pode alterar a microbiota gastrointestinal normal, diminuindo os mecanismos naturais de defesa e tornando o

indivíduo susceptível a infecções por microrganismos simbióticos ou patógenos nosocomiais (SHIN; PARK, 2017). Certas combinações destinadas ao tratamento de infecções podem provocar efeitos ainda piores, uma vez que um medicamento pode induzir um mecanismo de resistência em um segundo antimicrobiano administrado promovendo um efeito antagonista (MULANI et al, 2019).

Nos últimos anos, a utilização de tigeciclina ou colistina em combinação com outros antimicrobianos tem sido alvo de estudos apresentando resultados promissores *in vitro* ou em estudos de coorte no tratamento de *A. baumannii* (MULANI et al, 2019). Combinações com colistina/minociclina, colistina/rifampicina, colistina/carpamenêmico, colistina/sulbactam, colistina/tigeciclina, colistina/ácido fusídico, colistina/teicoplanina apresentam sinergismo *in vivo* ou *in vitro* contra *A. baumannii*. A combinação entre colistina e rifampicina ou ácido fusídico tem se mostrado como mais efetiva no tratamento de linhagens de *A. baumannii* resistente a múltiplos antimicrobianos (LEE et al, 2017).

A colistina em monoterapia apresenta maior toxicidade do que quando utilizada em combinações. Em um estudo de coorte, Al-Omari (2017) avaliou o tratamento com colistina em monoterapia e em combinações com outros medicamentos e observou que a mortalidade era menor em pacientes tratados com colistina/tigeciclina (30% de mortalidade) do que os tratados apenas com colistina (75% de mortalidade).

A falta de ensaios clínicos controlados dificulta a elucidação do papel da terapia combinada para o tratamento de *A. baumannii*. Os dados disponíveis são provenientes de estudos de caso, ensaios em modelos animais e estudos *in vitro*. Alguns estudos apresentam resultados contraditórios para as mesmas combinações de antimicrobianos (FARIAS et al, 2018).

4.6.2 Compostos naturais

A ineficácia de antimicrobianos sintéticos frente ao surgimento de microrganismos resistentes levou ao interesse pela busca de compostos naturais com potencial efeito contra esses agentes. Diante disso, os extratos de plantas da medicina tradicional têm sido alvo de estudos, uma vez que podem possuir a

capacidade de reduzir os efeitos da resistência aos antimicrobianos (SHIN; PARK, 2017).

Compostos extraídos de plantas como o cravo-da-Índia (*Syzygium aromaticum*) e a canela (*Cinnamomum zeylanicum*) apresentam propriedades antimicrobianas contra microrganismos multiresistentes como *A. baumannii*, por conter o composto orgânico cinamaldeído que inibe a enzima aminoácido descarboxilase presente nas bactérias (SALEEM et al., 2015; SKARIYACHAN et al., 2019). O ácido oleanólico e o ácido ursólico encontrados em diversas plantas podem atuar em sinergismo com aminoglicosídeos aumentando a permeabilidade da membrana (SHIN; PARK, 2017).

O desenvolvimento de substâncias sintéticas quimicamente modificadas a partir de compostos ativos de plantas surge como uma nova possibilidade de tratamento para espécies de *A. baumannii* multiresistentes (SHIN; PARK, 2017). Algumas moléculas conhecidas como adjuvantes têm pouca ou nenhuma atividade antimicrobiana quando utilizadas sozinhas, porém quando combinadas com um medicamento que era ineficaz torna-o eficaz, pois são capazes de inibir o mecanismo de resistência, seja por aumentar a captação do antibiótico através da membrana bacteriana, bloquear bombas de efluxo, ou alterar a fisiologia da célula bacteriana (MULANI et al, 2019).

A Bulgecin A é um produto natural obtido da *Pseudomonas mesoacidophila* que atua como um inibidor da transglicosilase lítica, uma enzima de parede celular bacteriana. Esse composto se apresenta como um possível adjuvante para os carbapenêmicos, uma vez que restaura a eficácia do meropenem na supressão do crescimento de linhagens de *A. baumannii* resistentes a essa classe (SKALWEIT; LI, 2016; LEE et al, 2017).

O gálio é um semimetal pertencente ao grupo 13 da tabela periódica que se liga a compostos biológicos contendo Fe^{3+} e interrompe processos biológicos essenciais (LEE et al, 2017). A aquisição de ferro tem sido considerada um alvo alternativo de agentes antimicrobianos por desempenhar um papel crítico na fisiologia das bactérias. Dada a similaridade química do Fe^{3+} e do Ga^{3+} , os microrganismos não conseguem distinguir entre esses dois íons, de modo que o Ga^{3+} compete com o Fe^{3+} pela incorporação em proteínas e enzimas, porém em condições fisiológicas ele não pode ser reduzido a Ga^{2+} resultando na interrupção

dos processos biológicos. O gálio tem sido usado como um sal inorgânico ou orgânico simples ou complexado com outros compostos orgânicos, incluindo sideróforos bacterianos e porfirinas, como a protoporfirina IX. Estudos têm demonstrado, que compostos como o nitrato de gálio e gálio protoporfirina IX podem ser efetivos no tratamento de infecções por *A. baumannii* (ARIVETT et al., 2015; HIJAZI et al., 2018).

4.6.3 Terapia com bacteriófagos

Bacteriófagos são vírus que infectam e matam bactérias. O foco na terapia utilizando bacteriófagos tem aumentado devido ao crescente surgimento de microrganismos resistentes aos antimicrobianos. Esse tipo de terapia apresenta diversas vantagens como alta especificidade ao hospedeiro, o que evita danos à microbiota normal do paciente, pois os fagos não infectam as células eucarióticas e há necessidade de baixas dosagens para o tratamento, além da proliferação rápida dentro das bactérias infectadas, tornando essa terapia uma candidata ideal ao tratamento de infecções bacterianas multirresistentes (MULANI et al., 2019).

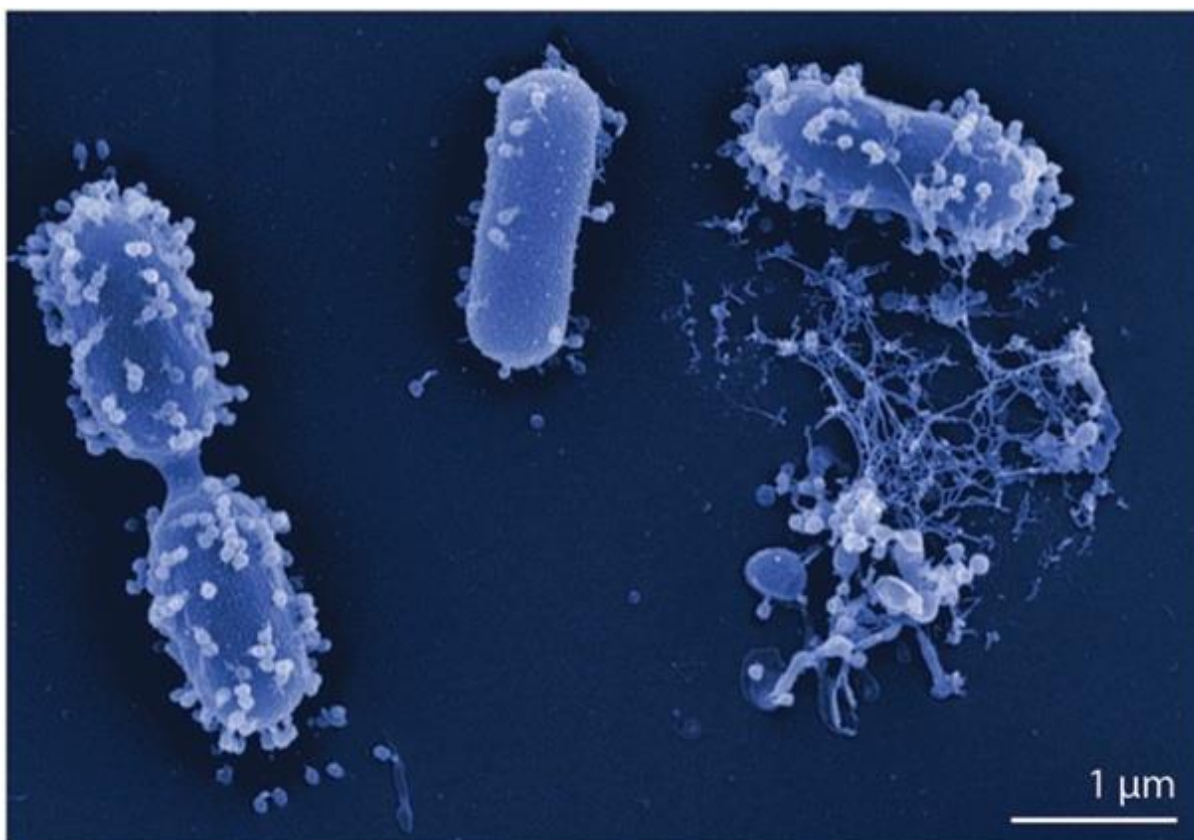
Um caso promissor de tratamento terapêutico utilizando bacteriófagos foi apresentado por Schooley et al. (2017), no qual um paciente diabético de 68 anos com pancreatite necrosante complicada por uma infecção com *A. baumannii* resistente a múltiplas drogas foi tratado com um coquetel contendo nove bacteriófagos com atividade lítica contra o patógeno do paciente. A administração foi feita por via endovenosa e percutânea e resultou na melhora clínica do paciente, eliminação da infecção e retorno à saúde.

Endolisinas são enzimas líticas codificadas em bacteriófagos capazes de degradar o peptidoglicano da parede celular de bactérias provocando uma lise osmótica, o que as tornam uma promissora classe de antimicrobianos (DEFRAINE et al., 2016). No entanto, a maioria das bactérias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* não são susceptíveis à ação dessas enzimas que são grandes demais para passar através da membrana externa desses microrganismos. Para solucionar esse problema, as endolisinas foram geneticamente modificadas com peptídeos desestabilizadores da membrana externa proporcionando a capacidade de penetrar por essas membranas. Essas enzimas

modificadas receberam o nome de “artilisinas” (DEFRAINE et al., 2016; LEE et al., 2017; SKARIYACHAN et al., 2019).

Em um experimento de Defraïne et al. (2016), foi testado o uso de uma “artilisina”, a ART-175 frente a um painel com 33 linhagens de *A. baumannii* de diferentes origens e diversos perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos. Essa enzima modificada foi capaz de inibir o crescimento de todas as linhagens testadas. Muitas “artilisinas” foram desenvolvidas para combater estirpes multirresistentes de *A. baumannii* e se mostraram altamente eficazes, sugerindo que as “artilisinas” possam ser uma opção de tratamento contra esse microrganismo (LEE et al., 2017).

FIGURA 5 - FAGO VBAB-M-G7 EM LINHAGEM DE ACINETOBACTER BAUMANNII G7 E APÓS LISE DAS CÉLULAS HOSPEDEIRAS



Fonte: ROHDE; WITTMANN; KUTTER, 2018

A alta especificidade dos fagos pode ser uma vantagem, mas também um fator limitante. O uso de bacteriófagos em monoterapia implica em testar *in vitro* a eficácia do fago diante da bactéria causadora da doença antes de submeter o paciente ao tratamento, o que se torna um dificultador para o processo. Uma solução para esse problema seria utilizar uma combinação de fagos contra

diferentes espécies bacterianas. Um coquetel de bacteriófagos ideal deve ser composto por diferentes famílias ou grupos, que possuem uma ampla gama de hospedeiros e alta capacidade de adsorção à estrutura de parede celular das bactérias. O uso desse coquetel pode reduzir o surgimento de populações bacterianas resistentes aos fagos (MULANI et al., 2019).

Outro fator limitante ao uso de bacteriófagos é a estabilidade e a forma de administração adequada para atingir o local de ação. As formulações de fagos são administradas por via oral, nasal ou tópica (MULANI et al., 2019). Porém parece ser possível experimentar formas farmacêuticas de aplicação, uma vez que os fagos são estáveis quando mantidos em valores de pH que não sejam muito ácidos ou básicos e não sejam congelados, aquecidos ou submetidos a forças de cisalhamento. Com o auxílio da genômica é possível empregar algoritmos como o PHAST e PhiSpy para encontrar sequências de profagos e informações sobre suas propriedades (ROHDE; WITTMANN; KUTTER, 2018).

A terapia com bacteriófagos é utilizada empiricamente e frequentemente com sucesso por 100 anos em muitos locais do mundo e é particularmente desenvolvida em países como França, Geórgia, Rússia e Polônia. Porém, é preciso ensaios clínicos rigorosamente definidos segundo os padrões ocidentais abordando diferentes alvos e microrganismos patogênicos para determinar sua eficácia e segurança (ROHDE; WITTMANN; KUTTER, 2018).

4.6.4 Novos antimicrobianos em estudo

Em 2019 aproximadamente 42 novos antimicrobianos com potencial para tratar infecções bacterianas graves estavam em desenvolvimento clínico. Dados históricos mostram que a taxa de sucesso de desenvolvimento do medicamento clínico é baixa, com apenas um em cada cinco medicamentos que foram testados em humanos nos ensaios clínicos de fase I, aprovados para uso em pacientes. Para o tratamento de infecções por *A. baumannii*, 11 fármacos encontravam-se em estudo, conforme descrito no quadro 1 (THE PEW CHARITABLE TRUSTS, 2019).

QUADRO 2- FÁRMACOS EM DESENVOLVIMENTO PARA O TRATAMENTO DE *A. BAUMANNII*

Nome do Fármaco	Fase de desenvolvimento	Fabricante	Classe do Fármaco	Alvo	Indicações potenciais
Nuzyra® Omadaciclina	Aprovado em 2 de outubro de 2018 (EUA FDA)	Paratek Pharmaceuticals	Tetraciclina	Subunidade 30S do ribossomo bacteriano	Pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, infecções bacterianas de pele, infecções do trato urinário.
Xerava® Eravaciclina	Aprovado em 27 de agosto de 2018 (EUA FDA)	Tetraphase Pharmaceuticals	Tetraciclina	Subunidade 30S do ribossomo bacteriano	Infecções intra-abdominais complicadas.
Fetroja® Cefiderocol	Aprovado em 14 de novembro de 2019 (EUA FDA)	Shionogi & Co. Ltd.	Sideróforo- β -lactâmico (cefalosporina)	Proteína ligadora de penicilina (PBP)	Infecções complicadas do trato urinário, pneumonias, infecções de corrente sanguínea e sepse.
Sulbactam-durlobactam (SUL- DUR) (ETX2514SUL)	Fase III	Entasis Therapeutics Inc	β -lactâmico (sulbactam) + Inibidor de β -lactamase (diazabicyclooctana)	PBP+ β -lactamase	Infecções complicadas do trato urinário, pneumonias hospitalares e associada à ventilação mecânica.
Finafloxacino	Fase II	MerLion Pharmaceuticals Pte Ltd.	Fluoroquinolona	Topoisomerase tipo II bacteriana	Infecções de pele, infecções intra-abdominais complicadas e infecções do trato urinário complicadas.
KBP-7072	Fase I	KBP BioSciences Pharmaceutical Technical Co. Ltd.	Tetraciclina	Subunidade 30S do ribossomo bacteriano	Pneumonias.
SPR206	Fase I	Spero Therapeutics	Polimixina	Membrana celular	Infecções do trato urinário complicadas, pneumonias hospitalares e associada à ventilação mecânica.
SPR741	Fase I	Spero Therapeutics	Polimixina	Membrana celular	Infecções bacterianas causadas por Gram negativos.
TP-271	Fase I	Tetraphase Pharmaceuticals	Tetraciclina	Subunidade 30S do ribossomo bacteriano	Pneumonia bacteriana adquirida na comunidade.
TP-6076	Fase I	Tetraphase Pharmaceuticals	Tetraciclina	Subunidade 30S do ribossomo bacteriano	Infecções bacterianas causadas por Gram negativos
WCK 5222 (cefepime + zidebactam)	Fase I	Wockhardt Ltd.	β -lactâmico (cefalosporina) + Inibidor de β -lactamase (diazabicyclooctana)	PBP+ β -lactamase	Infecções do trato urinário complicadas, pneumonias hospitalares e associada à ventilação mecânica

Fonte: Adaptado de THE PEW CHARITABLE TRUSTS, 2019

a) Eravaciclina

Eravaciclina (Xerava®) é uma fluorociclina sintética que foi desenvolvida para tratar infecções por microrganismos resistentes aos antimicrobianos. Apresenta similaridades com a tigeciclina no mecanismo de ação, estrutura e espectro de atividade antimicrobiana. Foi projetada através de uma modificação estrutural nos carbonos C-7 e C-9 das tetraciclinas com a finalidade de suprir dois dos principais mecanismos de resistência das tetraciclinas: proteção ribossomal, comum em microrganismos Gram positivos e efluxo ativo do fármaco, observado tanto em Gram positivos quanto em Gram negativos (LEE; BURTON, 2019).

O uso da eravaciclina foi aprovado pelo órgão regulador norte americano *Food and Drug Administration* (FDA) em 27 de agosto de 2018 para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas em pacientes com 18 anos ou mais. O *European Medicines Agency* (EMA) concedeu autorização para a comercialização do medicamento em 20 de setembro de 2018 válida para toda a União europeia. Outros países como Noruega e Islândia também aprovaram o uso da eravaciclina para infecções intra-abdominais complicadas. No entanto, o medicamento não foi lançado em outros países fora dos Estados Unidos (MONTRAVERS; ZAPPELLA; TRAN-DINH, 2019). No Brasil, este medicamento ainda não obteve aprovação da ANVISA para a comercialização.

O mecanismo de ação da eravaciclina ocorre pela inibição da síntese proteica bacteriana por ligação ao ribossomo 30S. Semelhante a outras tetraciclinas, a eravaciclina possui atividade bacteriostática, porém *in vitro* foi relatada atividade bactericida contra *A. baumannii*, *E. coli* e *K. pneumoniae* (MONTRAVERS; ZAPPELLA; TRAN-DINH, 2019).

A eravaciclina demonstra possuir atividade antimicrobiana contra microrganismos Gram negativos (exceto *Pseudomonas aeruginosa*), Gram positivos e bactérias anaeróbias, incluindo microrganismos multirresistentes. Comparado com a tigeciclina, esse novo medicamento se mostrou quatro vezes mais ativo contra *A. baumannii* (ZHANEL et al., 2018). Em um estudo realizado por Seifert et al. (2018) a eravaciclina foi comparada *in vitro* com outros antimicrobianos de referência (β -lactâmicos, aminoglicosídeos, colistina tetraciclina, fluoroquinolonas), contra 286 amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos associados à presença

de um gene OXA adquirido (*bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-40}, *bla*_{OXA-58}) ou a uma regulação positiva da enzima intrínseca do tipo OXA-51. Essas comparações demonstraram que a eravaciclina é mais potente, apresentando menor CIM. Não foi encontrada correlação entre os genes *bla*_{OXA} e as CIMs desse medicamento tornando-o um bom candidato ao tratamento de *A. baumannii* resistente as carbapenêmicos.

As vantagens em potencial da eravaciclina frente à tigeciclina são sua maior atividade *in vitro*, sendo duas a quatro vezes mais potente para cocos Gram positivos e duas a oito vezes mais potente para bacilos Gram negativos, possui ainda excelente biodisponibilidade oral, menor potencial para interações medicamentosas e maior atividade contra biofilmes (KARAIKOS et al., 2019). Além disso, esse antimicrobiano não requer ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou com comprometimento hepático de leve a moderado, requerendo ajustes apenas nos casos de insuficiência hepática grave. Isto torna a eravaciclina promissora para tratamento de pacientes críticos (LEE; BURTON, 2019).

Devido às opções limitadas de tratamento contra *A. baumannii*, a eravaciclina pode se tornar um medicamento proposto de primeira linha, principalmente em países em que há altos níveis de microrganismos multirresistentes na comunidade, ampliando assim, o painel terapêutico. Por possuir amplo espectro de atividade e boa segurança, esse medicamento apresenta-se como um bom candidato ao tratamento de Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde (MONTRAVERS; ZAPPELLA; TRAN-DINH, 2019).

b) Cefiderocol

Cefiderocol é um exemplo de sucesso de antimicrobiano híbrido, sendo uma cefalosporina contendo um sideróforo, que demonstrou possuir atividade potente *in vitro* contra a maioria dos microrganismos Gram negativos resistentes aos carbapenêmicos (JEAN et al., 2019). Sideróforos são pequenos compostos quelantes de ferro de alta afinidade produzidos por uma variedade de bactérias e fungos. O cefiderocol possui uma fração catecol que atua como um sideróforo formando um complexo quelante com o ferro (POULAKOU et al., 2018).

Seu mecanismo de ação ocorre pela inibição da síntese de peptidoglicano da parede celular das bactérias pela ligação preferencial à proteína de ligação à penicilina 3 (PBP3) causando a morte celular. A entrada do cefiderocol no espaço periplasmático celular é significativamente facilitado aproveitando o sistema de transporte de ferro bacteriano, aumentando a concentração do antimicrobiano dentro da célula (JEAN et al., 2019). Essa estratégia, referida como “cavalo de tróia”, cria uma alta concentração do medicamento no local da ação. Além disso, o cefiderocol apresenta estabilidade à hidrólise por quase todas as β -lactamases, o que propicia sua atividade antimicrobiana aprimorada quando comparado com carbapenêmicos, combinações de β -lactâmicos/inibidores de β -lactamases, e cefalosporinas (ZHANEL et al., 2018).

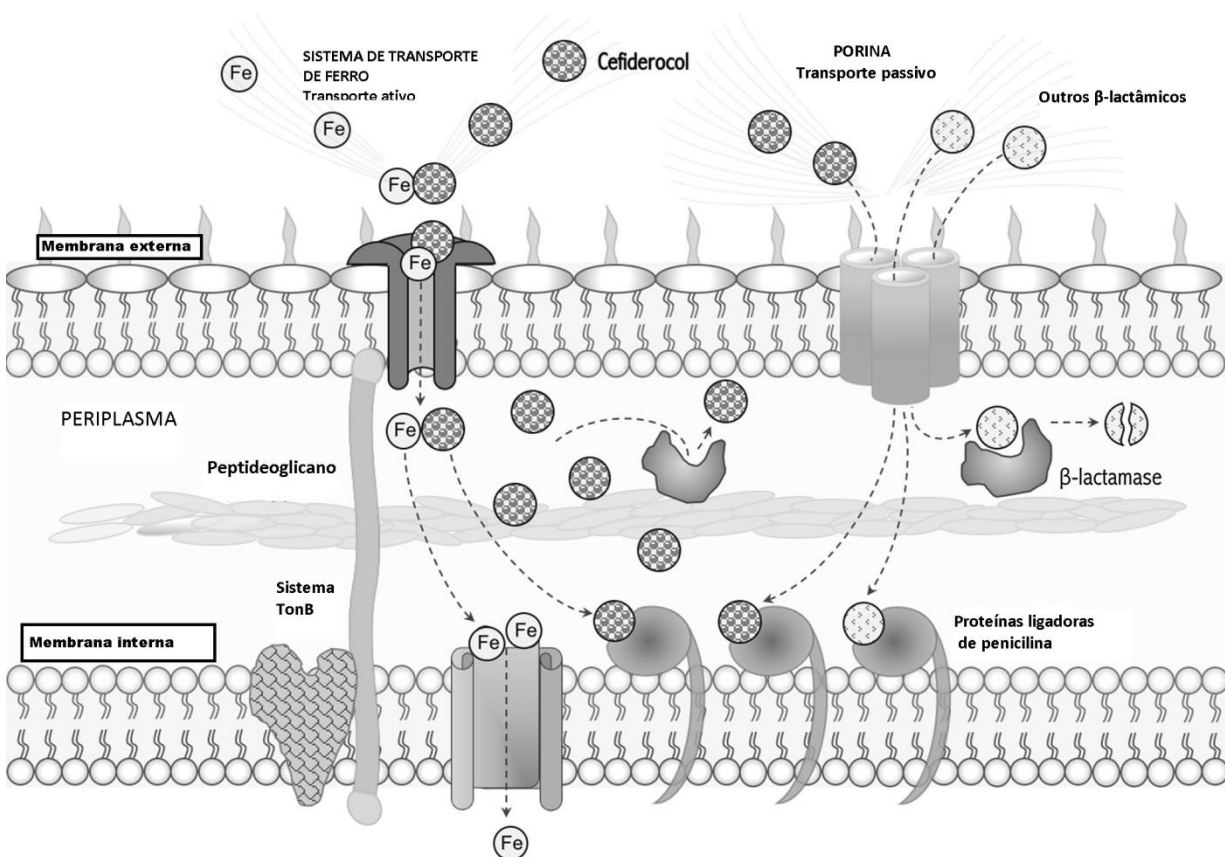
Os ensaios clínicos na fase III de desenvolvimento mostraram resultados promissores para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos Gram negativos, inclusive aqueles resistentes a múltiplos antimicrobianos (ZHANEL et al., 2018). Sua comercialização foi aprovada em 14 de novembro de 2019 pelo FDA com o nome comercial de FETROJA® (SHIONOGI & Co, Ltd).

O cefiderocol apresenta *in vitro* excelente atividade contra a maioria das espécies de *Enterobacteriaceae* hábeis em produzir β -lactamases classes A, B, C e D assim como em microrganismos Gram negativos não fermentadores da glicose incluindo *A. baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* (JEAN et al., 2019). Um estudo *in vitro* demonstrou que o cefiderocol é mais potente do que cefepime, ceftazidima-avibactam, ceftolozana-tazobactam, ciprofloxacino, e colistina quando testados contra espécies da família *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos, *A. baumannii* multirresistente, *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, *S. maltophilia* e *B. cepacia* que foram isolados de espécimes clínicos de diversos países (HACKEL et al., 2017). Modelos murinos são modelos animais empregados em diversos campos das pesquisas biológicas. Esses animais pertencem à subfamília *Murinae* que inclui camundongos e ratazanas. Num modelo murino com CIM $\leq 4\mu\text{g/mL}$, o cefiderocol atingiu 88% de efetividade contra isolados de *A. baumannii* (MONOGUE et al., 2017).

Treacarichi et al. (2019) fizeram o primeiro relato de caso do uso do cefiderocol, apresentando o caso de um paciente com influenza H1N1 grave complicada por pneumonia associada a ventilação mecânica e infecção de corrente

sanguínea associada a *Acinetobacter baumannii* multirresistente e *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase. Após sucessivas tentativas de tratamento com a terapia convencional, o paciente não obteve melhora, sendo então tratado com cefiderocol evoluindo para a cura da infecção confirmando a eficácia e segurança desse medicamento.

Figura 6 - Mecanismo de ação do cefiderocol contra bastonetes Gram negativos



Fonte: ZHANEL et al., 2018

O cefiderocol destaca-se como uma promissora opção de tratamento contra microrganismos Gram negativos resistente a múltiplos medicamentos, dentre eles, *Acinetobacter baumannii* que possui poucas opções terapêuticas disponíveis atualmente.

c) Omadaciclina

Omadaciclina é um derivado semi-sintético da minociclina, o primeiro membro da nova classe aminometilciclina, com administração oral e intravenosa em adultos. Possui atividade *in vitro* contra microrganismos Gram positivos, Gram negativos e anaeróbios, incluindo linhagens que expressam resistência à tetraciclina, pois possui mecanismos contra proteção ribossômica e contra o efluxo do medicamento (RODVOLD; PAI, 2019). Similar a outras tetraciclinas, a omadaciclina se liga à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos inibindo a síntese de proteínas. Esse medicamento apresenta atividade contra diversos microrganismos de difícil tratamento como *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), linhagens de *Enterobacteriaceae* que produzem β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e carbapenemases, *Acinetobacter* spp. e *Stenotrophomonas maltophilia* (PFALLER et al., 2018).

Ensaio clínico de fase III da monoterapia com omadaciclina demonstraram perfis de eficácia e segurança, sendo esta, aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em outubro de 2018, sob o nome comercial de Nuzyra® para o tratamento de adultos com infecções bacterianas agudas da pele e pneumonia bacteriana adquiridas na comunidade (RODVOLD; PAI, 2019).

Em um estudo realizado por Pfaller et al (2017), 2101 espécies do complexo *A.baumannii-A. calcoaceticus* foram testadas com a omadaciclina que inibiu 91,5% das espécies com um CIM $\leq 4\mu\text{g/ml}$. Em outro estudo com 441 isolados clínicos de 68 hospitais dos Estados Unidos, a inibição foi de 71,2% com um CIM $\leq 4\mu\text{g/ml}$ (PFALLER et al., 2018).

A principal vantagem da Omadaciclina é sua capacidade de contornar mecanismos de resistência que inibem a ação de tetraciclinas mais antigas, dentre eles a produção de bombas de efluxo e proteção ribossomal. Quando exposta à proteína de proteção ribossomal Tet (O), não ocorre inibição do mecanismo de ação da omadaciclina como acontece com a tetraciclina, dessa forma o medicamento continua efetivo para a inibição da síntese proteica bacteriana. Além disso, o gene Tet(B) que produz uma proteína de efluxo em microrganismos Gram negativos causando resistência à classe das tetraciclinas, não afeta a ação desse medicamento (BARBER et al., 2018).

A omadaciclina apresenta boas possibilidades de uso para o tratamento de infecções bacterianas. Possui um amplo espectro de ação incluindo microrganismos Gram positivos, Gram negativos, anaeróbios e atípicos, mesmo naqueles que apresentem alguns dos mecanismos de resistência comuns ao tratamento por tetraciclina. Outra vantagem é a possibilidade de uso tanto por via oral quanto intravenosa. Até o momento sua indicação é para infecções de pele e pneumonias bacterianas adquiridas na comunidade, mas pode ampliar os tipos de indicações, pois ensaios clínicos para infecções do trato urinário estão em andamento (DURÃES; SOUSA, 2019). Ainda há poucos estudos avaliando a eficácia da omadaciclina no tratamento em infecções por *Acinetobacter baumannii*, sendo necessários novos ensaios clínicos para definir o papel desse medicamento contra microrganismos multirresistentes.

d) Sulbactam-Durlobactam (ETX2514)

Durlobactam, também conhecido como ETX2514, é um novo inibidor de β -lactamase, com potencial para inibir as β -lactamases de classes A, C e D. *In vitro*, apresentou boa atividade contra espécies da família *Enterobacteriaceae*, mas foi pouco efetivo contra *A. baumannii*. Já o sulbactam é um inibidor de β -lactamase que apresenta atividade contra *A. baumannii*, porém o crescente aumento da resistência bacteriana impede seu uso em monoterapia. Sulbactam-durlobactam quando combinados, demonstraram atividade *in vitro* e *in vivo* potentes contra *A. baumannii*, incluindo os que são resistentes a múltiplos antimicrobianos (O'DONNELL et al., 2019).

Em um estudo com 98 amostras de *A. baumannii* isoladas de hospitais, que foram testadas com sulbactam-durlobactam ou sulbactam sozinho, a combinação sulbactam-durlobactam foi mais efetiva, restaurando a eficácia do sulbactam frente a isolados de *A. baumannii* resistentes aos antimicrobianos. O CIM₉₀, que é a concentração inibitória mínima necessária para inibir 90% das amostras, do sulbactam foi reduzido de 32 mg/L sozinho para 2 mg/L quando associado ao durlobactam (BARNES et al., 2019).

O durlobactam, que pertence à nova classe diazabiciclooctenona, da qual faz parte o inibidor de β -lactamase avibactam e outros em fase de desenvolvimento

(relebactam, vaborbactam), representa um avanço nas possibilidades terapêuticas, podendo ocasionar diferentes combinações eficazes de β -lactâmicos-inibidores de β -lactamases direcionados a microrganismos de difícil tratamento. A combinação Sulbactam-durlobactam demonstrou potente atividade antibacteriana contra 1.300 amostras clínicas de *A. baumannii*, incluindo linhagens resistentes aos carbapenêmicos e à colistina, eficácia clínica em modelo murino e segurança pré-clínica. Este novo medicamento surge como possibilidade de grandes benefícios aos pacientes com infecções por *A. baumannii* de difícil tratamento (DURAND-RÉVILLE et al., 2017).

e) Finafloxacino

Finafloxacino é uma nova fluoroquinolona que exibe boa atividade bacteriana sob condições ácidas e na presença de determinantes de resistência às fluoroquinolonas existentes. Resultados *in vitro* indicam que esse medicamento atinge a atividade ideal em condições ácidas, semelhantes às encontradas na urina infectada. Com isto, o finafloxacino torna-se uma boa opção ao tratamento de Infecções do Trato Urinário (ITUs) (VOULGARIS; VOULGARI; FALAGAS, 2019).

O mecanismo de ação das fluoroquinolonas é através da inibição da atividade das topoisomerasas do tipo II bacteriana, isto é, DNA girase e topoisomerase IV. O finafloxacino tem boa atividade contra microrganismos Gram positivos, Gram negativos e anaeróbios, apresenta um alto nível de excreção na urina e potência elevada em pH ácido (WAGENLEHNER et al., 2018).

Finafloxacino foi aprovada em dezembro de 2014 pelo FDA, para o tratamento de otite externa aguda causada por *P. aeruginosa* e *S. aureus*, sob a forma farmacêutica de suspensão otológica, com o nome comercial de Xtoro®. Atualmente está em desenvolvimento para a utilização em ITUs, com a fase II dos ensaios clínicos concluída. Pode ser administrado por via oral, duas vezes ao dia ou intravenosa em dose única. *In vitro*, apresenta atividade bactericida contra *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *E. cloacae* (VOULGARIS; VOULGARI; FALAGAS, 2019). Em um estudo *in vitro*, ficou demonstrada a atividade superior do finafloxacino quando comparado ao ciprofloxacino em condições ácidas contra amostras de *A. baumannii* resistentes ao ciprofloxacino (HIGGINS et al., 2010).

f) Medicamentos em Fase I de desenvolvimento

O SPR741 e SPR206 são compostos derivados da polimixina em desenvolvimento na fase clínica I para o tratamento de infecções por microrganismos Gram negativos como *Acinetobacter baumannii*, inclusive em linhagens multirresistentes.

O SPR741 é um peptídeo antimicrobiano derivado da polimixina B que atua como adjuvante potencializando o efeito de outros antimicrobianos contra microrganismos Gram negativos. Apresentou resultados favoráveis nos ensaios clínicos fase I, sobre a segurança e tolerabilidade em indivíduos saudáveis. Esse adjuvante apresenta baixa atividade contra Gram negativos se utilizado sozinho, mas pode aumentar a permeabilidade da membrana externa facilitando a entrada de outros medicamentos (DOMALAON et al., 2018). Foi relatado que o SPR741 diminui a CIM de vários antimicrobianos para bactérias como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, e *A. baumannii* em cem vezes ou mais (VAARA et al., 2010). Ele pode ser usado efetivamente para potencializar o espectro de ação com vários antimicrobianos com alvos e mecanismos diferentes, sendo capaz de reduzir o CIM₉₀ do ácido fusídico e da rifampicina em 512 e 256 vezes respectivamente, assim como do meropenem com redução de quatro vezes (CORBETT et al., 2017).

Em estudos *in vitro* e *in vivo*, SPR206 apresentou resultados similares ou superiores aos principais medicamentos utilizados no tratamento de infecções por *A. baumannii*. Em estudo realizado por Arends et al. (2018), a potência desse medicamento foi comparada com a polimixina B e colistina frente a 185 isolados de *A. baumannii* obtidos de diversos países. SPR206 demonstrou ser duas a quatro vezes mais potente que a polimixina B, com CIM_{50/90}, 0,12/0,25 mg/L, enquanto a polimixina apresentou CIM_{50/90}, 0,25/1-2 mg/ mg/L) e quatro a 32 mais potente que a colistina que obteve um CIM_{50/90}, 0,5/4-8 mg/L. Quando avaliado *in vivo* em modelos murinos, o SPR206 apresentou eficácia igual ou superior a polimixina B, com valores de CIM de 0,13 mg/L e 0,25 mg/L respectivamente (GROSSER et al, 2018).

Novos medicamentos da classe das tetraciclina estão em fase clínica I de desenvolvimento, surgindo como possíveis candidatos ao tratamento de infecções por *A. baumannii*. Os medicamentos KBP 7072, TP 271 e TP 6076 são tetraciclina que sofreram modificações em sua síntese química tornando-as mais potentes e

eficazes. Esses medicamentos têm como sítio de ação a subunidade ribossômica bacteriana 30S.

KBP 7072 é um novo antimicrobiano derivado da tetraciclina que exibe amplo espectro de ação contra microrganismos Gram positivos e negativos (KAMINISHI et al., 2018). A atividade desse medicamento foi testada frente a 531 isolados de *A. baumannii*, incluindo 38 resistentes à colistina, cinco que produziam β -lactamase de espectro estendido (ESBL) e cinco linhagens produtoras de metalo- β -lactamase (MBL). KBP 7072 demonstrou potente atividade *in vitro*, sendo capaz de inibir 99,2% das linhagens com um CIM_{50/90} \leq 2 mg/L (HUBAND, 2019).

TP271 é uma tetraciclina que sofreu modificação na posição C9 do núcleo naftaceno da molécula, o que a deixou de 10 a 100 vezes mais eficaz que a tetraciclina (KAMINISHI et al., 2018). O uso desse composto está planejado para o tratamento oral e intravenoso de pneumonias bacterianas moderadas ou graves adquiridas na comunidade e outras infecções respiratórias graves causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos (GROSSMAN et al., 2017a). Em um estudo *in vivo* em camundongos, TP271 demonstrou eficácia contra quatro linhagens de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (NEWMAN et al., 2017). Em outro estudo, o CIM_{50/90} para 54 linhagens de *A. baumannii* foi 0,13/1 μ g/mL, indicando que esse medicamento exibe boa atividade contra esse microrganismo (GROSSMAN et al., 2012).

TP6076 é uma fluorociclina sintética que inibe a síntese de proteínas bacterianas. Quando comparado com os principais medicamentos utilizados no tratamento de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos apresentou maior atividade, com valores de CIM_{50/90} de 0,06/0,25 mg/L. Comparativamente, valores de CIM_{50/90} de doxiciclina, eravaciclina, minociclina e tigeciclina foram $32 \text{ /} > 32$, 0,5 / 1, 4/8 e 1/2 mg/L, respectivamente (SEIFERT, 2019). Dados semelhantes foram obtidos em 121 isolados de *A. baumannii* de um hospital da Grécia, em que os valores de CIM_{50/90} foram 0,03/0,06 μ g/ml (FALAGAS et al., 2018). A atividade desse composto foi pouco afetada pelas bombas de efluxo de tetraciclina, sendo potente contra isolados de *A. baumannii* que expressavam os genes de bomba de efluxo tetA e tetB. Além disso, TP6076 indicou ser bactericida em modelo de pneumonia por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos em camundongos com redução de 3 log₁₀ em 24 horas (GROSSMAN, 2017b).

WCK5222 é uma combinação de zidebactam e cefepime. O zidebactam potencializa a atividade *in vitro* do cefepime contra microrganismos Gram negativos quando comparado ao cefepime sozinho. Além disso, inibe as β -lactamases classe A e C de Ambler, e possui atividade intrínseca contra espécies da família *Enterobacteriaceae* e de *Pseudomonas aeruginosa*, através da inibição da proteína ligadora de penicilina 2 (PBP2). Sozinho, o zidebactam não possui atividade contra *A. baumannii*, mas em combinação com o cefepime, torna-se bactericida. Como o zidebactam inibe a PBP2 e o cefepime as proteínas ligadoras de penicilina 1 e 3 (PBP 1 e PBP3), ocorre sinergismo das atividades (AVERY; ABDELRAOUF; NICOLAU, 2018). WCK5222 se mostrou eficaz em peritonite e infecção pulmonar em modelo murino contra linhagens multirresistentes de *A. baumannii* que expressavam OXA-23 e OXA-51 (PAPP-WALLACE et al., 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii* é um desafio, tornando crítico o desenvolvimento de novos medicamentos que sejam eficazes contra esse patógeno. As linhagens de *A. baumannii* possuem vários mecanismos de resistência como inativação dos antimicrobianos através da ação de enzimas β -lactamases, expulsão do fármaco através de bombas de efluxo, alteração do sítio de ligação do fármaco, entre outros. Dessa forma, esse microrganismo emergiu como extremamente resistente aos medicamentos rotineiramente empregados no tratamento, como β -lactâmicos, carbapenêmicos, tigeciclina e até mesmo a colistina que era pouco utilizada devido à sua alta toxicidade.

Devido às limitadas opções terapêuticas, o tratamento de infecções por *A. baumannii* deve combinar diversos mecanismos, como prescrição racional do medicamento de forma a evitar seleção de microrganismos resistentes, uso de terapias combinadas e utilização de novos medicamentos aprovados que sejam comprovadamente ativos contra linhagens resistentes de *A. baumannii*. Embora os antimicrobianos sejam eficazes no tratamento das infecções, terapias alternativas tais como terapias com bacteriófagos, endolisinas, e compostos naturais podem oferecer novas opções ao tratamento e à pesquisa de novos compostos.

Novos medicamentos foram aprovados para uso clínico no tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*. Eravaciclina, cefiderocol e omadaciclina são três destes medicamentos que já podem ser comercializados em alguns países. Ambos apresentaram potência igual ou superior aos medicamentos tradicionalmente utilizados. Outros compostos estão em desenvolvimento inicial, mas apresentam boas perspectivas se tornarem novos e eficazes medicamentos para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMASAUDI, Saad B. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. **Saudi Journal Of Biological Sciences**, [s.l.], v. 25, n. 3, p.586-596, mar. 2018.

AL-OMARI, Awad et al. Colistin monotherapy versus colistin-based combination therapy in the treatment of extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A retrospective cohort study. **Saudi Critical Care Journal**, [s.l.], v. 1, n. 3, p.87-94, 2017.

AMBLER, R.P. The structure of β -lactamases. **Phil. Trans. R. Soc. Lond.** v. 289, p.321-331, Londres, 1980.

AVERY, Lindsay M.; ABDELRAOUF, Kamilia; NICOLAU, David P.- Assessment of the In Vivo Efficacy of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in the Neutropenic Murine Lung Infection Model. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 62, n. 11, p.948-953, 4 set. 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 17: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana do ano de 2017**. Nº 17, 2017. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiZTFiOGRhOTYtYzZjOS00NmZmLWE5MWUtN2RkNDhiZGJiOGE1IiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>> Acesso em: 22 Jun 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2016-2020)** Brasília: ANVISA; 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074175/PNPCIRAS+2016-2020/f3eb5d51-616c-49fa-8003-0dcb8604e7d9?version=1.1>>. Acesso em: 15 Jul 2019.

ÅRDAL, Christine et al. Revitalizing the antibiotic pipeline: Stimulating innovation while driving sustainable use and global access. **Drive-ab Report**, [si], v. 1, n. 1, p.1-137, jan. 2018a.

ÅRDAL, Christine et al. Insights into early stage of antibiotic development in small- and medium-sized enterprises: a survey of targets, costs, and durations. **Journal Of Pharmaceutical Policy And Practice**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.1-10, 5 abr. 2018b.

ARENDS, SJR et al. In Vitro Activity Evaluation of a Next-Generation Polymyxin, SPR206, against Non-Fermentative Gram-Negative Bacilli Responsible for Human Infections. . Abstr. **ASM/ESCMID 2018**. September, Lisboa, Portugal, 2018.

ARIVETT, Brock A. et al. Antimicrobial Activity of Gallium Protoporphyrin IX against *Acinetobacter baumannii* Strains Displaying Different Antibiotic Resistance Phenotypes. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 59, n. 12, p.7657-7665, 28 set. 2015.

ASIF, Muhammad; ALVI, Iqbal Ahmad; REHMAN, Shafiq Ur. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. **Infection And Drug Resistance**, [s.l.], v. 11, p.1249-1260, ago. 2018.

BADAVE, Gitanjali Kailas; DHANANJAY, Kulkarni. Biofilm Producing Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Challenge. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research**, [s.l.], p.8-10, 2015. JCDR Research and Publications.

BARBER, Katie E. et al. Omadacycline Enters the Ring: A New Antimicrobial Contender. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [s.l.], v. 38, n. 12, p.1194-1204, 15 nov. 2018.

BARNES, Melissa D. et al. Targeting Multidrug-Resistant *Acinetobacter spp.*: Sulbactam and the Diazabicyclooctenone β -Lactamase Inhibitor ETX2514 as a Novel Therapeutic Agent. **Mbio**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.159-174, 12 mar. 2019.

BHARDWAJ, A. K.MOHANTY, P. Bacterial efflux pumps involved in multidrug resistance and their inhibitors: rejuvenating the antimicrobial chemotherapy. **Recent Pat Antiinfect Drug Discov**, v.7, n.1, p.73-89. 2012.

BLASKOVICH, Mark a.t.; BUTLER, Mark s.; COOPER, Matthew A. Polishing the tarnished silver bullet: the quest for new antibiotics. **Essays In Biochemistry**, [s.l.], v. 61, n. 1, p.103-114, 28 fev. 2017.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated Functional Classification of Beta - Lactamases. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 54, n. 3, p.969-976, 7 dez. 2009

CHARRETIER, Yannick et al. Colistin Heteroresistance and Involvement of the PmrAB Regulatory System in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 62, n. 9, p.1-11, 18 jun. 2018.

CIELLO, G; ARAÚJO, M.C. Perfil epidemiológico do *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos num hospital do interior mineiro. REFACS, Uberaba, MG, v. 4, n. 3, p. 201-207, 2016.

CORBETT, David et al. Potentiation of Antibiotic Activity by a Novel Cationic Peptide: Potency and Spectrum of Activity of SPR741. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 61, n. 8, p.200-217, 22 maio 2017.

COSTA, Anderson Luiz Pena da; SILVA JUNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de

literatura. **Estação Científica (unifap)**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.45-57, 23 ago. 2017. Universidade Federal do Amapá.

COSTA, Magda Machado de Miranda. **Efeitos de um ciclo de melhoria da qualidade nacional aplicado à estruturação das ações de prevenção das infecções relacionadas à assistência à saúde em hospitais brasileiros**. 2016. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Profissional Gestão da Qualidade em Serviços da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal (RN), 2016.

DEFRAINE, Valerie et al. Efficacy of Artilysin Art-175 against Resistant and Persistent *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 60, n. 6, p.3480-3488, 28 mar. 2016. American Society for Microbiology.

DINC, Gokcen et al. Antimicrobial efficacy of doripenem and its combinations with sulbactam, amikacin, colistin, tigecycline in experimental sepsis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **New Microbiologica**, [si], v. 1, n. 38, p.67-73, jan. 2015.

DOI, Yohei; MURRAY, Gerald L.; PELEG, Anton Y. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of Antimicrobial Resistance - Treatment Options. **Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 36, n. 01, p.085-098, 2 fev. 2015.

DOMALAON, Ronald et al. Antibiotic Hybrids: the Next Generation of Agents and Adjuvants against Gram-Negative Pathogens? **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 31, n. 2, p.77-117, 14 mar. 2018.

DURÃES; SOUSA. Omadacycline: A Newly Approved Antibacterial from the Class of Tetracyclines. **Pharmaceuticals**, [s.l.], v. 12, n. 2, p.63-72, 21 abr. 2019.

DURAND-RÉVILLE, Thomas F. et al. ETX2514 is a broad-spectrum β -lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including *Acinetobacter baumannii*. **Nature Microbiology**, [s.l.], v. 2, n. 9, p.1-10, 30 jun. 2017

EICHENBERGER, Emily M.; THADEN, Joshua T. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. **Antibiotics**, v. 8, n. 2, p.37-58, 6 abr. 2019.

EUZÉBY, Jean P. **List of prokaryotic names with standing in nomenclature**. Disponível em: <bacterio.net/acinetobacter.html>. Acesso em: 20 Nov. 2019.

FALAGAS, Matthew E. et al. Activity of TP-6076 against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected from inpatients in Greek hospitals. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 52, n. 2, p.269-271, ago. 2018.

FARIAS, Roberto Barletta et al. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. **Medisur**, Cienfuegos , v.16, n. 2, p. 322-334, abr. 2018.

FRANÇA, Rafaela O. et al. Molecular association of pathogenicity and resistance to multiple antimicrobials in *Acinetobacter baumannii* strains recovered from patients with diverse infectious diseases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 54, p. 288-295, 2018.

GARG, Suneel Kumar et al. Resurgence of Polymyxin B for MDR/XDR Gram-Negative Infections: An Overview of Current Evidence. **Critical Care Research And Practice**, [s.l.], v. 2017, p.1-10, 2017.

GODOY, Cássia Silva de Miranda. **Infecções por *Acinetobacter baumannii* em adultos admitidos em unidades de terapia intensiva (UTIs) de Goiânia e Aparecida de Goiânia**. 2012. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

GOMES, Daniela Betzler Cardoso et al. *Acinetobacter baumannii* multirresistentes: emergência de resistência à polimixina no Rio de Janeiro. **Vigilância Sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 3, p.28-34, 30 ago. 2016.

GROSSER, L. et al. *In Vivo* Efficacy of SPR206 in Murine Lung and Thigh Infection Models Caused by Multidrug Resistant Pathogens *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. **ASM ESCMID 2018**. Lisboa, Portugal, 2018.

GROSSMAN, Trudy H. et al. TP-271 is a potent, broad-spectrum fluorocycline with activity against community-acquired bacterial respiratory and biothreat pathogens. Abstr 52th **Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother**, abstr F-1525, June, 2012

GROSSMAN, Trudy H. et al. The Fluorocycline TP-271 Is Efficacious in Models of Aerosolized *Francisella tularensis* SCHU S4 Infection in BALB/c Mice and Cynomolgus Macaques. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 61, n. 8, p.448-465, 30 maio 2017a.

GROSSMAN, Trudy H. et al. TP-6076 is efficacious in a mouse pneumonia model with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) and retains potency against common tetracycline resistance mechanisms, abstr P-1310. Abstr 27th **Eur Cong Clin Microbiol Infect Dis**, Vienna, Austria, 22 to 25 April 2017b.

HACKEL, Meredith A. et al. *In Vitro* Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Carbapenem-Nonsusceptible and Multidrug-Resistant Isolates of Gram-Negative Bacilli Collected Worldwide in 2014 to 2016. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 62, n. 2, p.1-13, 20 nov. 2017.

HIGGINS, P. G. et al. Activity of the Investigational Fluoroquinolone Finafloxacin against Ciprofloxacin-Sensitive and Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 54, n. 4, p.1613-1615, 25 jan. 2010.

HIJAZI, Sarah et al. Antimicrobial Activity of Gallium Compounds on ESKAPE Pathogens. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [s.l.], v. 8, p.1-11, 10 set. 2018.

HUBAND, Michael D. et al. Activity of KBP-7072 against recent and molecularly characterized *Acinetobacter baumannii* isolates. Abstr. **ASM/ESCMID** 2019. September, Boston, Massachusetts, 2019.

HUGHES, Diarmaid; KARLÉN, Anders. Discovery and preclinical development of new antibiotics. **Upsala Journal Of Medical Sciences**, [s.l.], v. 119, n. 2, p.162-169, 19 mar. 2014.

IFPMA - International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. **The Pharmaceutical industry and global healthy- Facts and Figures 2017**. Disponível em < <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>>. Acesso em: 14 de novembro de 2019.

Jawad, A. et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. **Journal of clinical microbiology**, v. 36, n.7 p. 1938-1941, 1998.

JEAN, Shio-shin et al. Cefiderocol: a promising antibiotic against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. **Expert Review Of Anti-infective Therapy**, [s.l.], v. 17, n. 5, p.307-309, 4 maio 2019.

JEON, Jeong Ho et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 5, p. 9654–9692, 2015.

KAMINISHI, Tatsuya et al. The third-generation tetracycline, KBP-7072, exploits and reveals a new potential of the primary tetracycline binding pocket. **Biorxiv**, [s.l.], p.1-14, 31 dez. 2018.

KARAIKOS, Ilias et al. The “Old” and the “New” Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. **Frontiers In Public Health**, [s.l.], v. 7, p.1-25, 11 jun. 2019.

KWON, Hyo Il et al. Outer membrane protein A contributes to antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* through the OmpA-like domain. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 11, p. 3012–3015, 2017.

LEÃO, Aline C. Q. et al. *Acinetobacter spp.* are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. **Bmc Infectious Diseases**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.386-394, 9 ago. 2016.

LEE, Chang-Ro et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. March, 2017.

LEE, Young Ran; BURTON, Caitlin Elizabeth. Eravacycline, a newly approved fluorocycline. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [s.l.], v. 38, n. 10, p.1787-1794, 7 jun. 2019.

MARTIN, Sara E. et al. Small Molecule Potentiation of Gram-Positive Selective Antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. **Acs Infectious Diseases**, [s.l.], v. 5, n. 7, p.1223-1230, 19 abr. 2019.

MILANEZ, Guilherme Luiz, et al. Nosocomial-acquired Non-fermenting Gram-negative Bacilli: Impact on Morbidity and Mortality in a Brazilian University Hospital. **Journal of Advances in Medicine and Medical Research**, v. 22, p. 1-10, 2017

MONOGUE, Marguerite L. et al. Efficacy of Humanized Exposures of Cefiderocol (S-649266) against a Diverse Population of Gram-Negative Bacteria in a Murine Thigh Infection Model. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 61, n. 11, p.1-10, 28 ago. 2017.

MONTRAVERS, Philippe; ZAPPELLA, Nathalie; TRAN-DINH, Alexy. Eravacycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections. **Expert Review Of Anti-infective Therapy**, [s.l.], p.1-13, 29 out. 2019.

MOREIRA, Mirna Giselle. **Avaliação de métodos moleculares para detecção de *Acinetobacter baumannii* multidroga resistentes recuperados de pacientes com suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica**. 2017. 96 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós Graduação em Microbiologia, Departamento de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

MOREIRA, Mirna Giselle et al. Rapid detection of the New Delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1) gene by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). **Journal Of Clinical Laboratory Analysis**, [s.l.], v. 32, n. 4, p.1-5, 28 set. 2017.

MORRIS, Faye C. et al. The Mechanisms of Disease Caused by *Acinetobacter baumannii*. **Frontiers In Microbiology**, [s.l.], v. 10, p.1-20, 17 jul. 2019.

MULANI, Mansura S. et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 1 abr. 2019.

NAVIDINIA, Masoumeh. The clinical importance of emerging ESKAPE pathogens in nosocomial infections. **Journal Of Paramedical Sciences (jps)**, [s.l.], v. 7, n. 3, p.43-58, summer 2016.

NEWMAN, J.V et al. The Novel Fluorocycline TP-271 is Efficacious in a Murine *A. baumannii* Pneumonia Model. **ASM Microbe**. New Orleans, June 2017.

O'DONNELL, John et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Durlabactam and Sulbactam in Subjects with Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 63, n. 9, p.1-9, 15 jul. 2019.

OLIVEIRA, H.M.; SILVA, C. P. R; LACERDA, R. A. Políticas de controle e prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde no Brasil: análise conceitual. **Rev Esc Enferm USP**, v. 50, n. 3, p. 505–511, 2016.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde - **Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades**. Módulo 2: Saúde e doença na população / Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; Ministério da Saúde, 2010.

PAPP-WALLACE, Krisztina M. et al. Strategic Approaches to Overcome Resistance against Gram-Negative Pathogens Using β -Lactamase Inhibitors and β -Lactam Enhancers: Activity of Three Novel Diazabicyclooctanes WCK 5153, Zidebactam (WCK 5107), and WCK 4234. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 61, n. 9, p.4067-4086, 7 abr. 2018.

PARISH, Tanya. Steps to address anti-microbial drug resistance in today's drug discovery. **Expert Opinion On Drug Discovery**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.91-94, 22 nov. 2018.

PFALLER, Michael A. et al. Surveillance of Omadacycline Activity against Clinical Isolates from a Global Collection (North America, Europe, Latin America, Asia-Western Pacific), 2010-2011. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 61, n. 5, p.1-7, 21 fev. 2017.

PFALLER, Michael A. et al. Surveillance of Omadacycline Activity Tested against Clinical Isolates from the United States and Europe as Part of the 2016 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 62, n. 4, p.1-7, 29 jan. 2018.

POULAKOU, Garyphallia et al. New treatments of multidrug-resistant Gram-negative ventilator-associated pneumonia. **Annals Of Translational Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 20, p.423-445, nov. 2018.

QURESHI, Zubair A. et al. Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Beyond Carbapenem Resistance. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 60, n. 9, p.1295-1303, 28 jan. 2015.

ROCHA, Igor Vasconcelos. **Identificação de mecanismos de resistência antimicrobiana de bactérias Gram negativas prevalentes em superfícies e hemoculturas de unidades de terapia intensiva em Caruaru-PE**. 2017. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia em Saúde) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2017.

RODRÍGUEZ, Carlos Hernán; NASTRO, Marcela; FAMIGLIETTI, Angela. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 50, n. 3, p. 327–333, 2018.

RODVOLD, Keith; PAI, Manjunath P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral and Intravenous Omadacycline. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.16-22, 1 ago. 2019.

ROHDE, Christine; WITTMANN, Johannes; KUTTER, Elizabeth. Bacteriophages: A Therapy Concept against Multi-Drug-Resistant Bacteria. **Surgical Infections**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.737-744, dez. 2018.

SALEEM, Muhammad et al. Bioanalytical evaluation of Cinnamomum zeylanicum essential oil. **Natural Product Research**, [s.l.], v. 29, n. 19, p.1857-1859, 21 jan. 2015.

SANTAJIT, Sirijan; INDRAWATTANA, Nitaya. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 1–8, 5 maio 2016.

SCHOOLEY, Robert T. et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 61, n. 10, p.1-14, 14 ago. 2017.

SEIFERT, Harald et al. In-vitro activity of the novel fluorocycline eravacycline against carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii*. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 1, n. 51, p.62-64, jan. 2018.

SEIFERT, Harald et al. In vitro activity of the novel fluorocycline TP-6076 against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Int J Antimicrob Agents**. Out, 2019.

SHIN, Bora; PARK, Woojun. Antibiotic resistance of pathogenic *Acinetobacter* species and emerging combination therapy. **Journal of Microbiology**, v. 55, n. 11, p. 837–849, 2017.

SHIONOGI & CO, Ltd. **U.S. FDA Advisory Committee Recommends Approval of Cefiderocol for Treatment of Complicated Urinary**. 2019. Disponível em: <<https://www.shionogi.com/u-s-fda-advisory-committee-recommends-approval-of-cefiderocol-for-treatment>>. Acesso em: 07 nov. 2019.

SIMCH, Bruna; DRESCH, Fabíola; MACIEL, Mônica Jachetti. Análise microbiológica de um centro de material esterelizado hospitalar: identificação e resistência a antibióticos. **Revista Contexto & Saúde**, [s.l.], v. 18, n. 35, p.95-103, 20 dez. 2018.

SKALWEIT, Marion J; LI, Mei. Bulgecin A as a β -lactam enhancer for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates containing various resistance mechanisms. **Drug Design, Development And Therapy**, [s.l.], v. 10, p.3013-3020, set. 2016

SKARIYACHAN, Sinosh et al. Recent perspectives on the virulent factors and treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Critical Reviews in Microbiology**, p. 1–19, 23 abr. 2019.

SOARES, Sara Gabrielly de Sousa Costa et al. Characterization of the infections related to health care in a teaching hospital in the Northeastern of Brazil. **Revista de Enfermagem da UFPI**, v. 6, n. 2, p. 37–43, 2017.

TARTARI, Daniela Cristina. **Rastreo, identificação e caracterização de *Acinetobacter spp.* isolados de ambiente hospitalar**. 2016. 130 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

TEWARI, Rachna et al. Antimicrobial susceptibility patterns of an emerging multidrug resistant nosocomial pathogen: *Acinetobacter baumannii*. **Malaysian Journal of Medical Sciences**, v. 25, n. 3, p. 129–134, 1 jun. 2018.

THE PEW CHARITABLE TRUSTS - **Antibiotics Currently in Global Clinical Development**, Set 2019. Disponível em:< <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>>. Acesso em: 12 de novembro de 2019.

TRECARICHI, Enrico Maria et al. Successful treatment with cefiderocol for compassionate use in a critically ill patient with XDR *Acinetobacter baumannii* and KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case report. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 74, n. 11, p.3399-3401, 1 ago. 2019.

VAARA, M. et al. A Novel Polymyxin Derivative That Lacks the Fatty Acid Tail and Carries Only Three Positive Charges Has Strong Synergism with Agents Excluded by the Intact Outer Membrane. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 54, n. 8, p.3341-3346, 17 maio 2010.

VIEIRA, P.B; PICOLI, S.U. *Acinetobacter baumannii* Multirresistente: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 19, n. 2, p. 151–156, 25 mar. 2016.

VOULGARIS, Georgios L.; VOULGARI, Maria L.; FALAGAS, Matthew E. Developments on antibiotics for multidrug resistant bacterial Gram-negative infections. **Expert Review Of Anti-infective Therapy**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.387-401, 27 maio 2019.

WAGENLEHNER, F. et al. Explorative Randomized Phase II Clinical Study of the Efficacy and Safety of Finafloxacin versus Ciprofloxacin for Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 62, n. 4, p.1-9, 16 jan. 2018.

WENDT, C. et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. **J Clin Microbiol.**, v. 35, p. 1.394-1.397, 1997.

WHO, World Health Organization. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. 2015. Disponível em: <http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf>. Acesso em 20 Jun. 2019.

WHO, World Health Organization. **Health care without avoidable infections: The critical role of infection prevention and control**. 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246235/1/WHO-HIS-SDS-2016.10-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em 10 Jun. 2019.

WHO, World Health Organization. **Health care-associated infections Fact Sheet**. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf>. Acesso em: 15 Jun. 2019.

WHO, World Health Organization. **Prevention of hospital-acquired infections – A practical guide**. 2nd edition. 2002. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16355e/s16355e.pdf>>. Acesso em 10 Mai. 2019.

WHO, World Health Organization. **Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis**. Geneva: World Health Organization; 2017

WONG, Darren et al. Clinical and Pathophysiological Overview of Acinetobacter Infections: a Century of Challenges. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.409-447, 14 dez. 2016.

WONG, Marcus Ho-yin et al. Over-Expression of ISAb₁-Linked Intrinsic and Exogenously Acquired OXA Type Carbapenem-Hydrolyzing-Class D-β-Lactamase-Encoding Genes Is Key Mechanism Underlying Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Frontiers In Microbiology**, [s.l.], v. 10, p.1-9, 4 dez. 2019.

YANG, Y. et al., Molecular epidemiology and mechanism of sulbactam resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates with diverse genetic backgrounds in China. **Antimicrob Agents Chemother**. V. 62, n. 3, 23 Fev. 2018.

ZHANEL, George G. et al. *In vitro* activity of eravacycline against 2213 Gram-negative and 2424 Gram-positive bacterial pathogens isolated in Canadian hospital laboratories: CANWARD surveillance study 2014–2015. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, [s.l.], v. 91, n. 1, p.55-62, maio 2018.