

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

SILVANA MARIA ROSA DALMASIO

Aspectos epidemiológicos da espécie *Acinetobacter baumannii* no controle de infecções relacionadas à assistência à saúde: uma revisão da literatura.

Belo Horizonte

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - ICB

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

SILVANA MARIA ROSA DALMASIO

Aspectos epidemiológicos da disseminação da espécie *Acinetobacter baumannii* para controle de infecções relacionadas à assistência à saúde:
uma revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado 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.

Aluna: Silvana Maria Rosa Dalmasio

Orientadora: Dra. Cristina Dutra Vieira

Belo Horizonte

2018

AGRADECIMENTOS

Deus, sempre em primeiro lugar o meu agradecimento, pois sem a sua permissão nada é possível e que na sua grande sabedoria me deu perseverança para continuar apesar de tantos obstáculos. Tudo no momento certo no tempo d'Ele. A minha família sempre presente em todos os momentos de minha vida. Meus filhos que estão sempre ao meu lado apoiando e incentivando nessa minha caminhada, principalmente meu filho Welbert que está sempre ao meu lado nas correções durante a monografia. Ao meu amado esposo e companheiro Marcelo, meu porto seguro diante de tantas tempestades pelas quais passamos, mas, sobrevivemos e estamos realizando meu sonho que é resultado de muitos momentos de ausência e dedicação aos estudos, te amo. A minha orientadora Cristina pela dedicação, paciência e pelos ensinamentos passados. Deus coloca as pessoas certas nas nossas vidas e a professora Cristina, a qual foi o diferencial na minha monografia, obrigada por tudo principalmente por não ser apenas a orientadora, mas também pelo carinho e cuidado comigo. Aos meus colegas e amigos conquistados durante o curso de especialização, muitas conversas, risadas e cumplicidades durante o curso. Foi uma experiência fantástica que vai ficar guardada no meu coração, em fotos e contatos para sempre. Aos professores que mostraram novas formas de ver a microbiologia de maneira inovadora e com várias perspectivas de atuação no mercado de trabalho. Obrigado a todos.

“RENDA-SE, COMO EU ME RENDI. MERGULHE NO QUE NÃO CONHECE COMO EU MERGULHEI. NÃO SE PREOCUPE EM ENTENDER, VIVER ULTRAPASSA QUALQUER ENTENDIMENTO”

CLARISSE LISPECTOR.

RESUMO

Um grupo de bactérias se destaca pelo perfil de resistência a antimicrobianos bem como por seu papel nas infecções relacionadas à assistência à saúde que é denominado ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*). No referido grupo está inserida a bactéria *Acinetobacter baumannii*, que pode ser produtora de carbapenemase, resistente a vários antimicrobianos, com mecanismos que burlam as defesas do hospedeiro, com versatilidade nutricional e adaptáveis também aos ambientes hospitalares. Conhecer a sua taxonomia; os genes mais relevantes como *bla_{oxa-51}* e *bla_{oxa-23}*, sua habilidade de formar biofilme; os mecanismos de interação com o hospedeiro; as recomendações dos órgãos fiscalizadores e os tratamentos preconizados atualmente são essenciais para identificar maneiras mais eficientes de combater e controlar o referido microorganismo, que está entre as principais bactérias multirresistentes no mundo, tornando necessária a pesquisa e a descoberta de novos fármacos para tratamentos mais eficientes para os pacientes, principalmente aqueles pacientes assistidos em centros de tratamento intensivo. Assim, os serviços de saúde devem seguir as normas preconizadas pela ANVISA e pela Organização Mundial da Saúde, trazendo rotinas e protocolos que objetivam minimizar e controlar as bactérias multirresistentes no meio hospitalar, sendo essenciais para controle e tratamento adequado destas bactérias nos referidos ambientes.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*, resistência bacteriana, controle de infecções, ANVISA, tratamento com antimicrobianos.

ABSTRACT

A group of bacteria stands out for the profile of antimicrobial resistance as well as for its role in health care related infections which is called ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* spp). In this group, the bacterium *Acinetobacter baumannii*, which can be a producer of carbapenemase, is resistant to several antimicrobials, with mechanisms that defeat the host's defenses, with nutritional versatility and also adaptable to hospital environments. Know your taxonomy; the most relevant genes such as *bla_{oxa-51}* and *bla_{oxa-23}*, its ability to form biofilm; the mechanisms of interaction with the host; the recommendations of the monitoring agencies and the treatments currently advocated is essential to identify more efficient ways of combating and controlling the aforementioned microorganism, which is among the most important multiresistant bacteria in the world, making it necessary to research and discover new drugs for more efficient treatments for the patients, mainly the patients assisted in intensive care centers. Thus, health services must follow the norms advocated by ANVISA and the World Health Organization, bringing routines and protocols that aim to minimize and control multiresistant bacteria in the hospital environment, being essential for the proper control and treatment of these bacteria in said environments.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, bacterial resistance, cross infection control measures, ANVISA recommendations, antimicrobial treatments.

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA	20
Figura 2	HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AmpC- (3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico)

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CCIH - Comissão de Controle Infecção Hospitalar

EPIs - Equipamentos de Proteção Individual

ESKAPE - *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*

IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

LPS- lipossacarideo

OmpA- Proteína de Membrana Externa

OXA -Enzima oxacilinase

PBP - *penicillin-binding proteins* (proteínas de ligação da penicilina)

RDC-Resolução de Diretoria Colegiada

UTI- unidade de tratamento intensivo

Sumário

	Página
1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	13
2.1. OBJETIVO GERAL	13
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. METODOLOGIA	14
4. REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1. O GÊNERO <i>ACINETOBACTER</i>	15
4.1.1. CARACTERÍSTICAS DA ESPÉCIE <i>Acinetobacter baumannii</i>	16
4.1.2. TAXONOMIA E FISIOLOGIA <i>Acinetobacter baumannii</i>	16
4.1.3. FATORES DE PATOGENICIDADE COM AS CÉLULAS DO HOSPEDEIRO	18
4.1.4. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	20
4.1.4.1. BIOFILMES	21
4.1.4.2. BETA-LACTÂMICOS	22
4.2. A ESPÉCIE <i>Acinetobacter baumannii</i> E O AMBIENTE HOSPITALAR	24
4.3. PREVALÊNCIA NO MUNDO E NO BRASIL	25
4.4. RECOMENDAÇÕES DA ANVISA	26
4.5. TRATAMENTO COM USO DE ANTIMICROBIANOS	29
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

1 INTRODUÇÃO

A literatura, nacional e mundial, ressalta o aumento da resistência bacteriana e a considera extremamente preocupante e alarmante devido ao declínio de antimicrobianos com capacidade de agir com eficiência no tratamento das doenças causadas por bactérias multirresistentes. A bactéria *Acinetobacter baumannii* está inserida no grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*), que contém bactérias multirresistentes a vários fármacos e com enzimas que degradam antimicrobianos. O gênero *Acinetobacter* é composto por bactérias cocobacilares, Gram-negativas aeróbicas, não fermentadoras de glicose, catalase positivas, oxidases negativas, da família Moraxellaceae. *A. baumannii* é um agente patogênico oportunista que, ao longo dos anos, tem demonstrado capacidade de adquirir resistência a vários antimicrobianos. Apresenta vários mecanismos de resistência que podem ser enzimáticos, não enzimáticos ou genéticos. Atualmente há uma preocupação com sua habilidade de formação de biofilmes, pois estas estruturas podem formar-se em instrumentos de uso hospitalar e serem compostas por várias espécies e gêneros bacterianos com ampla gama de fatores de virulência. O mecanismo de resistência bacteriano mais importante e frequente é a degradação do antimicrobiano por enzimas que se localizam no espaço periplasmático, como exemplo, as β -lactamases que inativam os agentes beta- lactâmicos. São várias as classes de β -lactamases e as do tipo OXA são amplamente mencionadas em vários estudos no mundo. Um dos genes que codifica a produção de oxacilinasas (OXA), o *bla_{oxa51}*, é usado como marcador da espécie *A. baumannii*. Outros genes também são encontrados, como o *bla_{OXA-24/40}* e *bla_{OXA-58}* de relevância na resistência intrínseca desse gênero.

Infelizmente tem sido relatada a resistência adquirida a várias classes de antimicrobianos, através de mecanismos enzimáticos mediados por plasmídeos (carbapenemases do tipo OXA, metalo-betalactamases, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e metilases ribossomais de rRNA 16S); alteração do alvo de ação de antimicrobianos (topoisomerasas, proteínas ribossomais e lipopolissacarídeos, o que confere resistência a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e colistina, respectivamente) e, perda de proteínas externas de membrana e regulação de bombas de efluxo que

podem conferir resistência a betalactâmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e tigeciclina.

Mundialmente tem-se registrado o aumento do número de casos de infecções nosocomiais por *A. baumannii* e vários estudos têm sido feitos devido à emergência de novas terapias. *A.baumannii*, é considerado um patógeno oportunista, nutricionalmente versátil, que se adapta bem ao ambiente hospitalar sendo bastante resistente, podendo sobreviver por vários períodos em objetos e superfícies no ambiente hospitalar. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA propõe orientações em manuais de procedimentos básicos em microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde, buscando atualizar informações nos temas considerados essenciais para o paciente com procedimentos preconizados para o controle de disseminação de bactérias multirresistentes. Antimicrobianos de amplo espectro de ação estão sendo prescritos para tratamento de infecções por *A. baumannii*, dentre eles, os beta-lactâmicos. As polimixinas formam um grupo de antimicrobianos ativos contra várias bactérias gram-negativas mesmo com sua alta toxicidade devido ao declínio de fármacos para combater essas bactérias sendo uma emergência mundial o controle e disseminação das bactérias multirresistentes.

Antimicrobianos da classe das colistinas ainda são considerados boas alternativas terapêuticas em infecções envolvendo bactérias multirresistentes, apesar de sua considerável toxicidade. Entretanto, seu uso tem elevado o número de linhagens resistentes às polimixinas B e polimixina E.

A resistência à polimixina B está sendo descrita em vários trabalhos pelo mundo e no Brasil com altas taxas de resistência de *A. baumannii*, devido ao uso de antimicrobianos no tratamento de infecção causada por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos, aumentando o uso da polimixina B e levando ao desenvolvimento de resistência por pressão seletiva exercida pelo antimicrobiano.

Estudos têm mostrado uma emergência de linhagens resistentes a polimixina B, considerada a opção terapêutica mais eficaz contra amostras de *A. baumannii* multi drogas resistentes (MDR). No estudo de Martins et al. (2014), a taxa de amostras de

A. baumannii, recuperadas da corrente sanguínea em hospitais de Belo Horizonte, resistentes à polimixina B, foi de 39%.

Esse microorganismo possui um metabolismo altamente versátil e pode sobreviver em condições adversas, como os ambientes secos, fator que favorece a transmissão e dispersão desse micro-organismo, principalmente no ambiente hospitalar. A presença da proteína de membrana externa (OmpA), que após a adesão na célula do hospedeiro pode induzir a apoptose celular, a capacidade de evasão do sistema imune através da produção de exopolissacarídeos e indução de resposta imune do hospedeiro, e a presença de cápsula polissacarídica que protege a célula bacteriana contra a fagocitose, lise e morte bacteriana. Estudos demonstram a correlação entre a formação de biofilme e a resistência a múltiplos antimicrobianos.

Embora seu potencial patogênico já tenha sido considerado baixo, atualmente, a espécie vem sendo descrita como uma das bactérias de maior relevância associada às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde - IRAS e em indivíduos saudáveis da comunidade, os patógenos oportunistas raramente são aptos a causar uma infecção devido a eficiência da resposta imune inata do hospedeiro.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Descrever aspectos fisiológicos e epidemiológicos da espécie *Acinetobacter baumannii*, destacando a sua relevância no controle da disseminação microbiana relacionados aos serviços de saúde e apresentando as recomendações da ANVISA para o controle das infecções causadas por essa bactéria.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Descrever as características e os aspectos fisiológicos da espécie *Acinetobacter baumannii*.

2.2.2. Apresentar alguns dos principais mecanismos de resistência a substâncias antimicrobianas.

2.2.3. Caracterizar a espécie no controle de infecção hospitalar.

2.2.4. Descrever as medidas de prevenção e controle no ambiente hospitalar.

3 METODOLOGIA

Este estudo teve por embasamento uma pesquisa de revisão de literatura, onde foram consultadas referências localizadas em base de dados virtuais, tais como BVS-Biblioteca Virtual em Saúde, *Scielo*, *Google Acadêmico Brasil*, e *PubMed*.

Foram utilizadas combinações das seguintes palavras chave: '*Acinetobacter baumannii*', 'marcadores moleculares de resistência', 'resistência a antimicrobianos', 'casos clínicos', 'infecções relacionadas à assistência à saúde', 'grupo SKAPE', 'prevalência', 'epidemiologia' e 'controle de infecção hospitalar'.

O período selecionado compreendeu artigos publicados no período de 1991 a 2018 e foram incluídos os estudos e revisões bibliográficas pertinentes ao tema, sendo excluídos aqueles que não contemplaram o tema proposto.

Os trabalhos encontravam-se nos idiomas: inglês, espanhol, português.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1. O gênero *Acinetobacter*

Os microorganismos do grupo ESKAPE são formados pelas bactérias *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* (SILVA, 2016). O acrônimo é baseado nas letras iniciais dos nomes de espécies e gêneros de microorganismos que possuem mecanismos de resistência, fazendo com que burlem a ação dos antimicrobianos existentes (RICE, 2008). Essas bactérias, em contato com pacientes imunossuprimidos, em unidades de tratamento intensivo, queimados, com ferimentos ou doenças de base graves, podem contaminar ou infectar os pacientes, trazendo agravos à saúde ou ainda contaminar ou infectar os ambientes e superfícies. No ambiente hospitalar, essas bactérias podem ser carregadas por instrumental e materiais da assistência clínica (SILVA, 2016).

O gênero *Acinetobacter* são compostos por bactérias cocobacilares, Gram-negativas aeróbias, não fermentadoras de glicose, catalase positivas, oxidase negativas da família *Moraxellaceae*, da ordem *Gammaproteobacteria*, possuindo quatro espécies de *Acinetobacter* compondo o complexo *A. baumannii-calcoaceticus* (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* e *Acinetobacter nosocomialis*). O complexo apresenta características fenotípicas semelhantes (VIEIRA; PICOLI, 2015). São bactérias encontradas em ampla escala no solo e na água, sendo adaptáveis em vários ambientes, sem muita exigência nutricional e metabólica e raramente são isoladas em tecido epitelial humano (MARTINS; BARTH; 2013).

4.1.1. Características da espécie *Acinetobacter baumannii*

A espécie *A. baumannii* é a mais importante do gênero *Acinetobacter* devido à sua patogenicidade. *A. baumannii* possui elevada versatilidade nutricional e metabólica permitindo a sua adaptação em múltiplos ambientes (PAGANO; MARTINS; BARTH, 2016). Em indivíduos saudáveis da comunidade, os patógenos oportunistas como *A. baumannii* raramente são aptos para causar uma infecção devido a eficiência da resposta imune inata do hospedeiro. Com o passar do tempo tornou-se mais resistente a antimicrobianos devido a fatores, como a alteração nos sítios de ligações a esses fármacos, produção de proteínas que hidrolisam e os modificam, alteração nas ligações proteicas com penicilinas, perdas de proteínas na membrana externa e a produção de β -lactamases, enzimas que tem a capacidade de hidrolisar antimicrobianos β -lactamâmicos (NUNES et al., 2016). Pode sobreviver em superfícies inanimadas e secas por vários meses, tem bom crescimento em altas temperaturas e variações de pH (NOVAK; PALUCHOWSKA, 2016). Bactérias do gênero *Acinetobacter* apresentam habilidade de crescimento em ambientes como solo e água, de formar biofilmes em instrumentos médicos, em destaque: estetoscópio, termômetro, torniquetes, nebulizadores, umidificadores, circuito de respirador dentre outros e superfícies como bancadas e leitos de centros hospitalares como unidades de tratamento intensivo - UTIs. No ambiente hospitalar e em pacientes imunocomprometidos que recebem tratamentos mais complexos, a prevalência da espécie *A. baumannii* é maior. (MAMPRIM et al., 2016).

4.1.2. Taxonomia e fisiologia *Acinetobacter baumannii*

A descoberta da espécie *Acinetobacter baumannii* teve início em 1911 com Beijerinck, microbiologista holandês quando o mesmo fez a descrição de um microorganismo, *Micrococcus calcoaceticus* isolado no solo. Nas décadas posteriores, outros microorganismos com características semelhantes foram descritos e atribuídos a gêneros e espécies diferentes (CASTILHO et al., 2013). Várias foram as espécies e gêneros listados na proposta de Brisou e Prévot, em 1954, para separar os microorganismos móveis dos imóveis no gênero *Achromobacter* (PELEG et al., 2008). Segundo Castilho e colaboradores (2013) antes mesmo de 1968, esta designação do gênero tornou-se mais amplamente aceita. Baumann e colaboradores publicaram, em 1968, uma pesquisa abrangente e concluiu que as diferentes espécies encontradas

pertenciam ao mesmo gênero, para o qual o nome de *Acinetobacter* havia sido proposto e que a subclassificação entre espécies diferentes com base em características fenotípicas ainda não era possível (PELEG et al., 2008). Com essas descobertas foi feito o reconhecimento oficial do gênero *Acinetobacter* que resultou no reconhecimento oficial do gênero pela Subcomissão sobre a Taxonomia da bactéria *Moraxella* e afins em 1971 e, em 1974, o gênero *Acinetobacter* foi descrito como uma única espécie (PELEG et al., 2008). Baseado em dados taxonômicos, propôs-se que membros do gênero *Acinetobacter* devem ser classificados na nova família Moraxellaceae dentro da ordem Gammaproteobacteria, que inclui os gêneros *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter* e são relacionados 2.688/5.000 microorganismos (ROSSAU et al., 1991). Com base em dados de Bouvet e Grimont, 1986, após vários anos e complicado avanço em estudos de hibridação de DNA, foram distinguidas 12 espécies de *Acinetobacter*. Atualmente estão citadas 57 espécies no gênero *Acinetobacter* e nenhuma subespécie, dentre as espécies, encontra-se *A. baumannii* (EUZÉBY; 2018).

Segundo Castilho e colaboradores (2013), muitos autores relatam pequenas diferenças genômicas entre as espécies do gênero *Acinetobacter* devido à dificuldade na separação destas espécies a partir de testes convencionais recebendo a denominação de complexo *A. baumannii-calcoaceticus*, que na grande maioria são acidificantes de glicose e responsáveis pelas infecções hospitalares e na comunidade, sendo *A. baumannii* a mais relevante desse complexo (PELEG et al., 2008).

Evidências crescentes demonstram que *A. baumannii* possui um gene intrínseco, o *bla*_{OXA-51}, relacionado à produção de carbapenemase e que pode ser utilizado para identificação da espécie. Com um grande número de variantes intimamente relacionadas as quais foram encontradas (com números OXA 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 75, 76, 77, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 94 e 95), sendo referidas coletivamente como genes "*bla*_{OXA-51-like}" e estão presentes em isolados de *A. baumannii*, mas não podem ser consistentemente encontrados únicos para essa espécie (TURTON, et al., 2006).

4.1.3. Fatores de patogenicidade com as células do hospedeiro

As interações da espécie *A. baumannii* são bastante relevantes, pois comprometem a absorção do ferro e outros nutrientes essenciais ao funcionamento celular do hospedeiro, causam a apoptose celular devido a adesão da bactéria às células epiteliais e também secretam enzimas formando produtos tóxicos que causam danos teciduais ao hospedeiro (PAGANO; MARTINS; BARTH, 2016). Sendo o ferro um dos nutrientes essenciais exigidos pelas bactérias para multiplicação e invasão das células do hospedeiro, *A. baumannii* desenvolveu mecanismos para absorção de ferro através da secreção de ferro de alta afinidade e baixo peso molecular denominados sideróforos e seu receptor específico na superfície celular, Proteínas de Membrana Externa Reguladas de Ferro (IROMPs), os quais são expressos em condições de restrição de ferro (GOEL e KAPIL; 2001).

A proteína OmpA atua na membrana externa da célula bacteriana, após a adesão na célula do hospedeiro podendo causar uma disfunção mitocondrial com a liberação do citocromo C, que tem a função de desencadear a apoptose celular (HOWARD et al., 2012). As porinas também representam um fator de patogenicidade. A proteína Omp33 tem função de formar um canal para a passagem de água através da superfície celular e quando liberada nas vesículas da membrana externa, induz a apoptose em células eucarióticas, além de modular a autofagia, agindo como um bloqueador do processo, com consequente acumulação de autofagossomos para evitar a degradação bacteriana (RUMBO et al., 2014; COSTA, 2017).

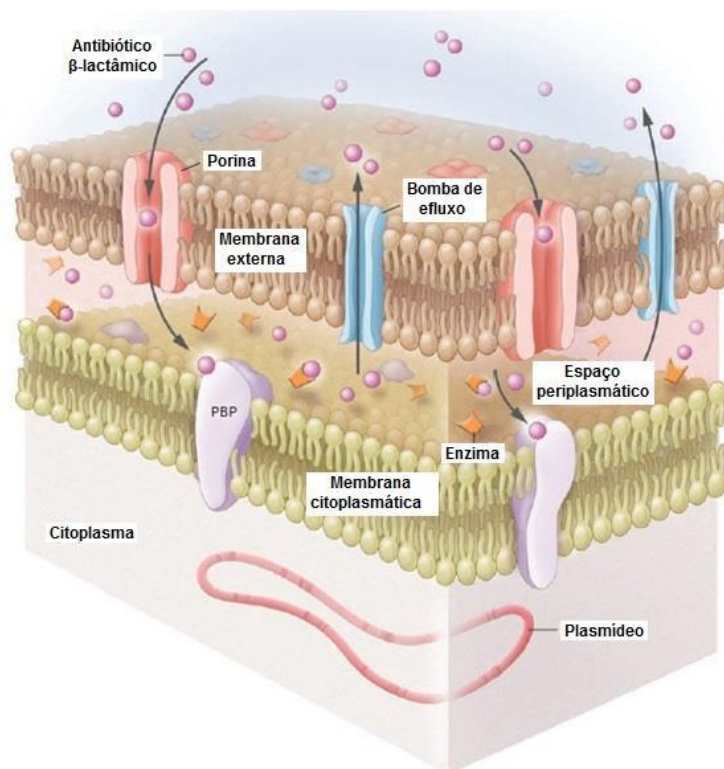
A secreção de enzimas por *A. baumannii* relacionadas ao lipopolissacarídeo (LPS), molécula central no desenvolvimento da septicemia, e com presença de endotoxinas que são determinantes na potencialização da resposta inflamatória, levando a exageros na resposta inata do hospedeiro tornando essa bactéria patogênica (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016). *A. baumannii*, com a presença de exopolissacarídeos, componentes da parede celular microbiana, é a melhor característica em relação à interação com o sistema imunológico. O LPS protege as bactérias das defesas do hospedeiro e também é identificado como o principal fator imunoestimulador reconhecido pelo sistema imunológico para potencialização da

resposta imune inata do hospedeiro, com produção de citocinas e fator de necrose tumoral (ABBOTT e PELEG, 2013; COSTA,2017).

A produção da capsula polissacarídea contribui para a patogenicidade de *A. baumannii* pois esse envelope está associado a muitos determinantes de patogenicidade. Esse envelope é formado por camada de exopolissacarídeos proporcionando um revestimento que protege as células do ambiente externo, aumentando a resistência à fagocitose, desinfecção e dessecação, sendo essencial para sobrevivência no soro humano (COSTA ,2017).

4.1.4. Mecanismos de resistência

Figura 1. Perfil de resistência bacteriana



A Figura 1 mostra resumidamente alguns dos mecanismos de resistência aos antimicrobianos no gênero *Acinetobacter*. As características morfológicas do gênero acompanham as de células Gram-negativas, sendo formadas por uma membrana externa e uma membrana citoplasmática e, entre as membranas, está localizado o espaço periplasmático onde podem ser encontradas enzimas, tais como as β -lactamases (carbapenemases, AmpC β -lactamases e β -lactamases de espectro estendido). As *penicillin-binding proteins* (PBPs), são proteínas localizadas na membrana citoplasmática e constituem o alvo final dos antimicrobianos β -lactâmicos. Uma vez no espaço periplasmático, os β -lactâmicos se ligam às PBPs ou são ativamente expelidos da estrutura bacteriana através de bombas de efluxo. O gênero *Acinetobacter* pode ainda abrigar integrons e transposons, elementos genéticos no cromossomo bacteriano ou em plasmídeos, que podem carregar múltiplos genes de resistência que codificam a síntese de enzimas, como as β -lactamases de espectro estendido e as metalo β -lactamases (Munoz-Price; Weinstein, 200); CASTILHO et al., 2013).

A. baumannii é um agente patogênico oportunista e ao longo dos anos tem demonstrado capacidade de adquirir resistência a vários antimicrobianos (VILAS BOAS, 2013). Apresenta vários mecanismos de resistência que podem ser enzimáticos, não enzimáticos ou genéticos. Um dos mecanismos de resistência enzimáticos está relacionado com a produção de enzimas no meio intracelular da bactéria, nomeadamente as β -lactamases, como as cefalosporinases, hidrolisam a estrutura química dos antimicrobianos modificando assim a sua atividade sobre o microorganismo (VILAS BOAS, 2013). A permeabilidade da membrana externa é alterada pela perda de proteínas (OMPs) constituintes dos canais de porina no transporte de substâncias através da membrana externa (MAMPRIM et al., 2016). *A. baumannii* tem poucas porinas em comparação com outras bactérias Gram-negativas, o que pode explicar a resistência à passagem dos antimicrobianos para as estruturas internas dessa bactéria. Estas alterações na membrana associadas à produção de β -lactamases conferem resistência aos antibióticos β -lactâmicos (GORDON; WAREHAM, 2009). A alteração ao alvo dos antimicrobianos na membrana citoplasmática bacteriana como as proteínas de ligação à penicilina (PBP), as topoisomerasas e as frações ribossômicas, provocam mutações nas células alvo reduzindo a sua afinidade, diminuindo ou impedindo a ligação entre eles (GORDON; WAREHAM, 2009). Do ponto de vista genético, a resistência é conferida pela transferência horizontal através da troca de plasmídeos, podendo ocorrer entre microorganismos da mesma espécie ou entre espécies (PAGANO; MARTINS; BARTH, 2016). *A. baumannii* pode adquirir genes de resistência de outros microorganismos ou desenvolver ao longo do tempo mutações, propiciando o aparecimento de linhagens com capacidade de resistência aos antimicrobianos (CASTILHO et al., 2013). *A. baumannii* também possui a habilidade de formar biofilmes e permanecer em ambientes propícios à sua colonização, como os hospitalares (MAMPRIM et al., 2016).

4.1.4.1 Biofilmes

Biofilmes podem ser definidos por células que são irreversivelmente ligadas a superfícies bióticas ou abióticas e incorporadas em uma matriz hidratada de expolímeros, proteínas, polissacarídeos e ácidos nucleicos (CASTILHO et al., 2013). Está aderido a uma superfície e revestido com uma camada heterogênea de compostos extracelulares, definida como a matriz do biofilme (HENRIQUES;

VASCONCELOS; CERCA, 2013). A formação de um biofilme numa superfície envolve etapas de adesão inicial à superfície, seguida da ligação intercelular entre as bactérias, e a vários fatores que interferem na formação do biofilme como a disponibilidade de nutrientes, o pH e o metabolismo microbiano (CASTILHO et al., 2013). A fase de aderência das células a uma superfície é facilitada pelas adesinas associadas à parede celular, que são produtos de diferentes genes. Nesta etapa ocorre a liberação de auto indutores do sistema *quorum-sensing*, fenômeno baseado no fato de que os microorganismos utilizam a secreção de compostos metabólicos que vão agir como sinais de comunicação para o restante dos membros da comunidade do biofilme (HENRIQUES; VASCONCELOS; CERCA, 2013; CASTILHO et al., 2013). A aderência às superfícies poliméricas é aumentada na presença de proteínas de matriz, incluindo fibronectina e fibrinogênio. Na segunda etapa ocorre a multiplicação celular e a formação de uma estrutura madura que consiste em muitas camadas de células, ligadas entre si por polissacarídeos extracelulares. Na finalização do processo de maturação são observados os componentes extracelulares interagindo com as moléculas orgânicas e inorgânicas do meio favorecendo a produção de glicocálice, ocorrendo ligações iônicas e protegendo as células do biofilme (CASTILHO et al., 2013).

Atualmente há uma preocupação com a formação de biofilmes, pois podem formar-se em instrumentos de uso hospitalar e serem compostos por múltiplas bactérias que segregam uma ampla gama de fatores de virulência. A estrutura do biofilme torna o tratamento químico difícil e leva à resistência a antimicrobianos (TRINDADE et al., 2017).

4.1.4.2 Beta-lactâmicos

Este grupo de antimicrobianos é caracterizado pela presença, em sua estrutura química, do anel β -lactâmico, responsável pela sua ação antimicrobiana. A ligação do anel β -lactâmico com outros diferentes anéis, como anel tiazolidínico, nas penicilinas, ou o anel di-hidrotiazina, nas cefalosporinas, compõem as estruturas básicas que caracterizam as diferentes classes de β -lactâmicos, com atividade bactericida (ANVISA, 2007).

O mecanismo de resistência bacteriano mais importante e frequente é a degradação do antimicrobiano por enzimas. As β -lactamases hidrolisam a ligação

amida do anel beta-lactâmico, destruindo, assim, o local onde os antimicrobianos β -lactâmicos ligam-se às PBPs bacterianas e através do qual exercem seu efeito antibacteriano. Foram descritas numerosas β -lactamases. Essas enzimas são codificadas em cromossomos ou sítios extra cromossômicos através de plasmídeos ou transposons, podendo ser produzidas de modo constitutivo ou induzido. O referido mecanismo confere resistência às bactérias, tornando os antimicrobianos beta-lactâmicos não funcionais (ANVISA, 2007).

A alteração do local-alvo onde atua determinado antimicrobiano, impedindo a ocorrência de qualquer efeito inibitório ou bactericida, constitui um dos mais importantes mecanismos de resistência. Um gene transportado por plasmídeo ou por transposon codifica uma enzima que inativa os alvos ou altera a ligação dos antimicrobianos assim, as bactérias podem adquirir um gene que codifica um novo produto, substituindo o alvo original (ANVISA,2007).

O bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intra para o extracelular, isto é, o seu efluxo ativo, leva à resistência bacteriana a determinados antimicrobianos (ANVISA, 2007).

A permeabilidade limitada é uma propriedade da membrana celular externa composta por lipopolissacarídeos presentes nas bactérias Gram negativas e essa permeabilidade está intrinsicamente ligada à presença de proteínas especiais, as porinas, que estabelecem canais específicos pelos quais as substâncias podem passar para o espaço periplasmático, inserirem-se no interior da célula e com uma alteração na porina específica da membrana celular externa, levar à resistência (ANVISA,2007).

De acordo com o substrato alvo, as bactérias produtoras de β -lactamases são descritas como hidrolisantes de carbapenêmicos, que têm a função de mediar a passagem dos antimicrobianos através da membrana celular até o espaço periplasmático. O transporte é realizado pelas porinas transmembrana e, em presença da enzima, ocorre a diminuição ou inativação da função dos antimicrobianos. As enzimas acetilam as proteínas que se ligam a esses antimicrobianos resultando na inibição da formação do peptidoglicano e da renovação do envoltório bacteriano. (CARVALHO et al., 2011).

São várias as classes de β -lactamases e a do tipo OXA é a mais eficiente na hidrólise de carbapenems, o gene codificador *bla*_{OXA-23} é encontrado principalmente em plasmídeos. A espécie *A. baumannii* possui esse gene na sua estrutura e é possível, a partir dessa estrutura, ser direcionado a um plasmídeo que são compostos genéticos extra cromossômicos com capacidade de replicar-se. Os plasmídeos podem conter genes de resistência provenientes de espécies diferentes e podem, por meio de conjugação, serem transferidas a outras bactérias, difundindo o determinante de resistência (CARVALHO, et al.,2011). Outras classes de β -lactamases do tipo OXA, *bla*_{OXA51} que codifica as oxacilinas (OXA), usado como marcador da espécie *A. baumannii*, também são encontrados OXA-24/40 e OXA-58 de relevância na resistência intrínseca desse gênero.

4.2. A espécie *Acinetobacter baumannii* e o ambiente hospitalar

A. baumannii, é considerado um patógeno oportunista, pois essa bactéria e outros gêneros da espécie são encontrados na natureza, como no solo e água e não trazem riscos para pessoas saudáveis da comunidade em geral (MAMPRIM, et al, 2016). São bem versáteis nutricionalmente e se adaptam bem ao ambiente hospitalar sendo bastantes resistentes, podendo sobreviver por vários períodos em objetos e superfícies no ambiente hospitalar. Também possuem habilidade para formar biofilmes em superfícies e materiais usados por pacientes em UTIs, provavelmente regulada pela atividade de genes do *quorum-sensing*, facilitando a adesão dessa bactéria nos materiais de uso comum nos pacientes internados e imunossuprimidos favorecendo a colonização e conseqüentemente a infecção por *A. baumannii* (PAGANO; MARTINS; BARTH, 2016).

Outras fontes para contaminação e disseminação de bactérias multirresistentes nos centros de saúde estão relacionados tanto com os profissionais de saúde que são colonizados por essas bactérias e acessórios de uso comum entre pacientes como colchões, os quais são propensos a contaminação e tem potencial para serem reservatório de agentes patogênicos. As superfícies dos colchões podem ser contaminadas por microorganismos que colonizam a pele de um paciente, por fluidos corporais, como urina e exsudados de feridas, ou por fezes. Colchões com uma carga microbiana alta podem contribuir para transmissão horizontal de microorganismos entre pacientes e outros superfícies e cuidados com a desinfecção e medidas de

novas estratégias dos profissionais de saúde podem cooperar para diminuir a disseminação de bactérias multirresistentes e propagação das infecções relacionadas a saúde (VIANA et al.,2015).

Fatores relacionados à internação podem agravar a ocorrência de infecções por *A. baumannii*, como pneumonia associada à ventilação mecânica, bacteremias, meningites secundárias e infecções urinárias, devido ao tempo de internação e também a realização de cirurgias onde o sítio cirúrgico pode ser contaminado durante o procedimento (MARTINS; BARTH, 2013). Uma das atividades da Comissão de Controle Infecção Hospitalar – CCIH é atuar rastreando os microorganismos circulantes, incluindo bactérias multirresistentes, dentro desses ambientes, avaliando o uso adequado dos antimicrobianos de amplo espectro e, assim possibilitando o controle dessas bactérias, minimizando a circulação efetiva entre os pacientes internados. A presença e atuação de uma CCIH é fator determinante para o controle dessa bactéria e demais bactérias multirresistentes no ambiente hospitalar (KUPLICH, et al., 2011).

A aquisição de mecanismos de resistência aos antimicrobianos cada vez mais ascendentes e a habilidade de sobrevivência no ambiente hospitalar, tem permitido a prevalência de *A. baumannii*, como causador de importantes surtos hospitalares, principalmente nas unidades de tratamento intensivo (NUNES, et al.,2016).

4.4. Prevalência no mundo e no Brasil

A resistência bacteriana mundial a antimicrobianos tem levado a Organização Mundial de Saúde a um esforço global para controlar a resistência antimicrobiana, devido à emergência de espécies resistentes a diversas drogas, dentre elas *A. baumannii*, causando infecções nosocomiais que afligem vários países em Europa, Ásia, América Latina e outros continentes onde os surtos globais foram descritos (CASTILHO et al., 2017).

Segundo Vieira & Picoli (2015), a partir da década de 1970 tem aumentado o número de casos de infecções e também a incidência de linhagens multirresistentes desta bactéria, sendo associados a altos índices de mortalidade, limitando significativamente a gama de opções terapêuticas. No Brasil, o primeiro surto associado a linhagens multirresistentes desta bactéria ocorreu em 1999, em Curitiba,

com a identificação de linhagens que possuíam o gene codificador *bla*_{OXA-23} e *bla*_{OXA-18} (VIEIRA; PICOLI, 2015). Os referidos genes codificam enzimas de degradação que interferem na permeabilidade da membrana ou alteram o sítio de ligação dos antimicrobianos (CASTILHO et al., 2017).

Mundialmente tem-se registrado o aumento do número de casos de infecções nosocomiais por *A. baumannii* e vários estudos têm sido feitos devido a emergência de novas terapias (NUNES et al., 2017). As infecções causadas por *A. baumannii* são de alta relevância em relação a microorganismos multirresistentes, classificado pela Sociedade de Doenças Infecciosas da América entre os mais importantes em hospitais em todo o mundo (ANTUNES; VISCA; TOWNA, 2014). Foi observado em áreas de conflitos como Iraque e Afeganistão que devido a lesões adquiridas no decorrer dos conflitos, e também em áreas com desastres naturais, podem ser efeitos potencializadores de infecções por *A. baumannii* (ANTUNES; VISCA; TOWNA, 2014).

4.5. Recomendações da ANVISA

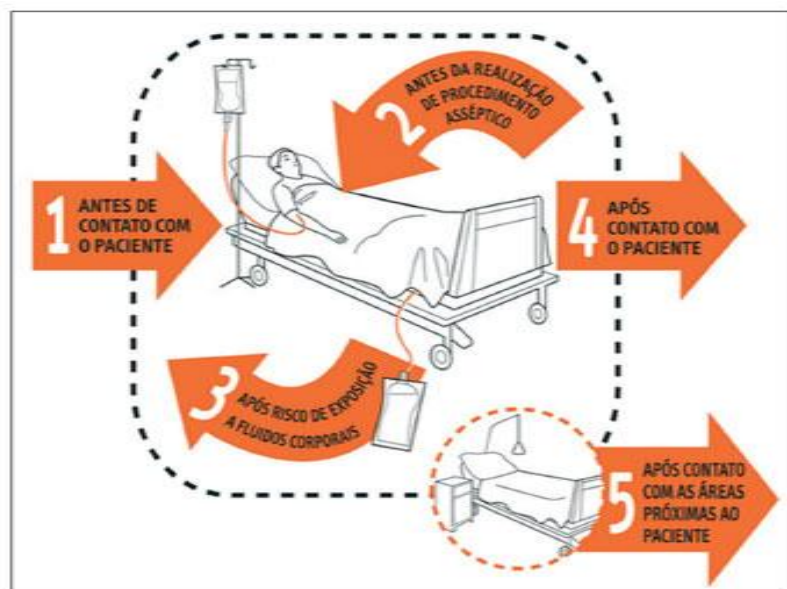
Segundo a ANVISA (2013) a resistência microbiana é um grave problema de saúde mundial, estando associada ao aumento do tempo de internação, dos custos do tratamento e das taxas de morbi-mortalidade dos pacientes. O uso indiscriminado e incorreto dos antimicrobianos na comunidade e no ambiente hospitalar é reconhecidamente um importante fator de risco para o aparecimento e a disseminação da resistência microbiana. Medidas de cuidados com os pacientes internados seguindo orientações dos órgãos regulatórios são essenciais para prevenção e diminuição das contaminações entre pacientes. Através de guias contendo protocolos, publicados em módulos, abordando diversos temas, a ANVISA propõe orientações de procedimentos básicos em microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde, buscando atualizar informações nos temas considerados essenciais para o paciente, incluindo procedimentos preconizados para o controle de disseminação de bactérias multirresistentes.

Medidas de controle de disseminação e controle de bactérias no ambiente hospitalar estão em protocolos da ANVISA juntamente com o Ministério da Saúde através de publicações de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), da qual a RDC 63, de 25 de novembro de 2011, cujo artigo 8º recomenda a lavagens das mãos

(Figura 2) em momentos durante a prestação de cuidados com pacientes que baseia em:

- antes e após tocar o paciente;
- antes da realização de procedimentos (limpos e assépticos);
- após contato com superfícies próximas ao paciente; e
- após a exposição a sangue e quaisquer outros líquidos corpóreos (ANVISA,2013).

Figura 2. HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS



Fonte: OPAS/OMS, Anvisa/MS. 2008

Inúmeros microorganismos vêm desenvolvendo o fenômeno da resistência, representando um constante desafio tanto para os pesquisadores quanto para as indústrias farmacêuticas, a resistência microbiana diminui a eficácia dos medicamentos, aumenta o tempo de internação, eleva o custo do tratamento, contribuindo para o aumento da morbimortalidade relacionada às infecções. Através de projetos da ANVISA/MS objetivou-se implementar medidas para limitar a emergência e disseminação da resistência microbiana nos serviços de saúde, por

meio da padronização de métodos para sua identificação e seu monitoramento, juntamente ao uso racional de antimicrobianos (ANVISA, 2013).

Segundo a ANVISA (2013), os serviços de saúde devem estabelecer ações para reduzir e eliminar a incidência de IRAS (Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde), com a educação dos profissionais da saúde, médicos e visitantes. Todos os profissionais devem abordar a higiene das mãos, uso adequado de equipamentos de proteção individual (EPIs), instituir barreiras de precauções (isolamentos), identificar micro-organismos multirresistentes, prover antibiótico profilaxia apropriada e realizar práticas adequadas de limpeza nos centros de atendimento ao paciente.

Para a prevenção e o controle da disseminação/propagação do agente infeccioso é recomendado:

Enfatizar a importância da higienização das mãos para todos os profissionais de saúde, visitantes e acompanhantes;

Disponibilizar continuamente insumos para a correta higienização das mãos, conforme a RDC nº 42/2010;

Disponibilizar continuamente o EPI (luvas e aventais) para o manejo do paciente e suas secreções, além da correta paramentação para lidar com o ambiente em torno do paciente, colonizado ou infectado (ANVISA, 2010);

Direcionar o cuidado do paciente (colonizado ou infectado) portador de agente produtor de carbapenemase a um corpo profissional exclusivo;

Disponibilizar equipamentos e utensílios para o uso individual do paciente, tais como estetoscópio, esfigmomanômetro, termômetro, talheres, copos e outros;

Reforçar a aplicação de precauções de contato, em adição às precauções-padrão para profissionais de saúde, visitantes e acompanhantes, quando do isolamento de microorganismos de importância epidemiológica definida, ou, de forma empírica, para pacientes sob risco de colonização pelos mesmos, até obtenção de resultados de testes de vigilância microbiológica;

Estabelecer uma área de isolamento do paciente ou coorte exclusiva para paciente colonizados/infectados pelo mesmo microorganismo multirresistente, bem

como a identificar a condição de isolamento, inclusive no prontuário e portas de acesso;

Avaliar a necessidade de implementar medidas de coorte em relação a profissionais de saúde e pacientes;

Avaliar a necessidade de implantar coleta de culturas de vigilância, de acordo com o perfil epidemiológico da instituição;

Enfatizar as medidas gerais de prevenção de IRAS no manuseio de dispositivos invasivos;

Enfatizar as medidas gerais de higiene do ambiente;

Aplicar, durante o transporte interinstitucional, as medidas de precauções de contato, em adição às precauções padrão, para os profissionais que entram em contato direto com o paciente, incluindo o reforço nas medidas de higiene do ambiente;

Comunicar, no caso de transferência interinstitucional, se o paciente é infectado ou colonizado por microorganismos multirresistentes (ANVISA, NOTA TÉCNICA Nº 01/2013).

4.6. Tratamento com uso de antimicrobianos

A. baumannii tem resistência a uma variedade de antimicrobianos e uma enorme capacidade para adquirir mecanismos de resistência a quase todos os antimicrobianos de uso comum e antimicrobianos a base de carbapenêmicos (por exemplo, Imipenem e Meropenem). Foram utilizados para tratar *A. baumannii* resistente a múltiplos fármacos e essa resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* pode ser mediada por um ou mais mecanismos, incluindo inativação enzimática, efluxo ativo, diminuição da permeabilidade da membrana e modificação dos sítios alvo de ligação aos antimicrobianos (ALHARBE; ALMANSOURA; KWONA, 2017).

Vários antimicrobianos estão sendo indicados para tratamento de infecções por *A. baumannii* portador *bla*_{OXA-23} produtor de carbapenemase. O referido gene é responsável pela morbidade em hospitais brasileiros e pelo mundo, associado a

fatores relacionados com infecções hospitalares causadas por bactérias resistentes a múltiplos fármacos, inclusive quando há uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro antes da realização de exames confirmatórios do agente infeccioso (TANITA, et al., 2013). As polimixinas formam um grupo de antibióticos ativos contra várias bactérias gram-negativas e são constituídas por cinco substâncias intimamente relacionadas, que receberam o nome de polimixinas A, B, C, D e E, sendo esta última chamada de Colistina, produzida pelo *Bacillus colistinus*, entretanto somente as polimixinas B e E são utilizadas clinicamente, em virtude da grande toxicidade das demais (MENDES; BURDMANN, 2009). O uso de Colistina, antimicrobiano a base de colistimetato de sódio tem sido uma das opções de tratamento para infecções agudas ou crônicas por *A. baumannii*, mas seu uso está associado a uma série de efeitos secundários não sendo adequado para tratar todos os tipos de infecções no trato respiratório (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014). Entretanto, o aumento do seu uso tem elevado o número de linhagens resistentes às polimixinas B e polimixina E, pois essas polimixinas estão sendo as últimas alternativas de terapia devido a eficiência de atuação em infecções graves por *A. baumannii*, já que o surgimento dessa espécie está relacionado com a pressão seletiva do meio e uso de antimicrobianos de amplo espectro gerando preocupação devido à falta de opções terapêuticas (GENTELUCI et al., 2016).

Estudos recentes têm mostrado uma emergência de linhagens resistentes a polimixina B, considerada a opção terapêutica mais eficaz contra amostras de *A. baumannii* multidrogas resistentes (MDR). No estudo de Martins et al. (2014), a taxa de amostras de *A. baumannii*, recuperadas da corrente sanguínea em hospitais de Belo Horizonte, resistentes à polimixina B, foi de 39% dessas cepas.

Há necessidade de novas pesquisas e do desenvolvimento de novos fármacos para fazer frente ao aumento da resistência bacteriana. A seleção de microorganismos resistentes está estreitamente relacionada ao uso excessivo de antimicrobianos em pacientes com doenças infecciosas e outros quadros clínicos; ao uso empírico em longo prazo de antimicrobianos; à presença de dispositivos invasivos; à duração da permanência nos hospitais, incluindo a admissão em UTI; pacientes em extremos de idade; presença de choque séptico e comorbidades e também à gravidade da doença de base (TANITA, et al., 2013). O uso da polimixina B tem sido preconizado devido à sua atuação primariamente nas membranas externa e

citoplasmática, com ação semelhante a detergentes catiônicos simples. A droga liga-se a componentes da membrana externa como os lipopolisacárides (LPS) e também aos fosfolípidios, deslocando competitivamente os íons Ca e Mg que agem como estabilizadores da membrana, provocando sua ruptura e levando à perda do conteúdo celular, ocasionando morte da bactéria (MENDES; BURDMANN, 2009).

A polimixina B tem efeitos colaterais graves como nefrotoxicidade, podendo causar insuficiência renal aguda, caracterizada por elevação dos níveis de ureia e creatinina séricas (MENDES; BURDMANN, 2009). A neurotoxicidade induzida pelas polimixinas tem como sintomas: fraqueza, parestesias periféricas e faciais, oftalmoplegia, dificuldade de deglutição, ataxia, ptose palpebral, podendo ocorrer bloqueio muscular com insuficiência respiratória e necessidade de suporte ventilatório (MENDES; BURDMANN, 2009).

A nota técnica da ANVISA Nº 01/2013, formula orientações terapêuticas para infecções por bactérias Gram negativas multirresistentes e recomenda a utilização de polimixina B ou polimixina E (Colistina) em associação com um ou mais dos antimicrobianos listados abaixo:

- Aminoglicosídeos (gentamicina ou ampicacina)
- Carbapenêmicos (meropenem ou doripenem)
- Tigeciclina

Recomenda usar sempre associações de dois ou três antimicrobianos, sendo um deles a polimixina B ou a polimixina E (colistina). Deve-se evitar a utilização de monoterapias pelo risco de rápida resistência a antimicrobianos. A escolha do(s) antimicrobiano(s) de associação com polimixina B ou E deve se basear, preferencialmente, no perfil de susceptibilidade esperado aos referidos medicamentos das bactérias Gram negativas resistentes detectadas no hospital ou, na ausência de dados locais, na região. Deve-se considerar igualmente o local de infecção e a penetração esperada do antimicrobiano na escolha da droga a ser utilizada na combinação.

Apesar do alto nível de toxicidade, a polimixina B permanece sendo utilizada e sinaliza a necessidade de pesquisas para a descoberta de novos alvos terapêuticos

uma vez que esses microorganismos possuem um arsenal contra os antimicrobianos já existentes. Assim, as polimixinas tornaram-se a última opção para tratamento de infecções por bacilos Gram-negativos multirresistentes, incluindo *A. baumannii*. Atualmente o conhecimento dos mecanismos de resistência às polimixinas tornou-se essencial para manter a viabilidade dessa droga até que novas opções terapêuticas estejam prontas para serem utilizadas e com efeitos colaterais menos prejudiciais (GIRARDELLO; GALES, 2012).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após o exposto no trabalho identificando a origem e a taxonomia da bactéria *A. baumannii*; sua versatilidade nutricional; sua elevada habilidade de adaptação, especialmente em superfícies de ambientes clínicos tais como superfícies fixas, materiais e equipamentos médicos de uso comum em pacientes; sua habilidade de formar biofilmes nesses materiais, elevando a colonização e a ocorrência de infecções por essa bactéria; fica evidente a necessidade de revisões bibliográficas sobre o tema, ressaltando a importância da atualização constante do profissional de saúde. A comprovação de resistência a múltiplos antimicrobianos, com produção de enzimas que interferem na permeabilidade da membrana, alteram o sítio de ligação de fármacos, ou ainda hidrolisam os antimicrobianos da classe dos carbapenêmicos (carbapenemases), ressaltam a importância de estudos de novos fármacos que façam frente a estes microorganismos uma vez que tem-se o arsenal terapêutico é pequeno e com graves efeitos colaterais. Os antimicrobianos atualmente disponíveis, são citotóxicos, mas têm sido prescritos como única alternativa para tratamento de infecções por microorganismos Gram negativos multirresistentes. Há necessidade de produção de novos fármacos, mas devido a vários fatores na área de pesquisa, como custo e tempo elevados, necessidade de regulamentação por órgãos específicos, novas drogas demoram para ser lançadas para uso. Uma importante medida para se controlar e minimizar os agravos causados por microorganismos nos ambientes dos serviços de saúde é seguir as normas preconizadas pela ANVISA e pela Organização Mundial da Saúde. Os manuais publicados orientam como minimizar e controlar as bactérias multirresistentes no meio hospitalar e são essenciais para controle e tratamento adequado nesses ambientes.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, I. et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.11, n.4, p. 395-409, Abr. 2013.

ALHARBE, R; ALMANSOUR, A; KWON, D H. Antibacterial activity of exogenous glutathione and its synergism on antibiotics sensitize carbapenem-associated multidrug resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 307, n. 7, p. 409–414, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2017.07.009>>.

ANTUNES, L C S; VISCA, P; TOWNER, K J. *Acinetobacter baumannii*: **Evolution of a global pathogen**. *Pathogens and Disease*, v. 71, n. 3, p. 292–301, 2014.

ANVISA (BRASIL). **Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes**. Anvisa 1, p. 1–21, 2007.

ANVISA (BRASIL). **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Módulo 1: Biossegurança e Manutenção de Equipamentos em Laboratório de Microbiologia Clínica. v. 1, p. 44, 2013.

ANVISA (BRASIL). **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, p. 80, 2013. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>.

ANVISA (BRASIL). **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde - módulo 3: Principais Síndromes Infecciosas**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, p. 154, 2013.

ANVISA (BRASIL). **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Módulo 5 - Tecnologias em Serviços de Saúde: Descrição dos Meios de Culturas Empregados nos exames Microbiológicos. p. 100, 2013.

ANVISA (BRASIL). **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde**. Módulo 9: Infecções Virais. p.1–150, 2013.

ANVISA (BRASIL). **Manual De Microbiologia Clínica Para O Controle Assistência À Saúde** Módulo 7: Detecção e Identificação de Microbactérias de Importância Médica. 2012.

ANVISA (BRASIL). **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, v. 1º, p. 1–154, 2010.

BRASILEIRO, X Congresso; HOSPITALAR, Epidemiologia. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde**. Manual de

Microbiologia Comemorativa do IX congresso Brasileiro de Controle de Infecção Hospitalar, v. único, p. 01–381, 2004.

BOUVET, P. J. M.; GRIMONT, P. A. D. *Taxonomy of the Genus Acinetobacter with the Recognition of Acinetobacter baumannii sp. nov., Acinetobacter haemolyticus sp. nov., Acinetobacter johnsonii sp. nov., and Acinetobacter junii sp. nov. and Emended Descriptions of Acinetobacter calcoaceticus and Acinetobacter lwoffii. International Journal of Systematic Bacteriology*, v. 36, n. 2, p. 228–240, 1986. Disponível em: <<http://ijs.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/00207713-36-2-228>>.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. *Resolução de diretoria colegiada - RDC Nº 63*, p. 10, 2011.

CARVALHO, K R. *et al. Occurrence of bla OXA-23 gene in imipenem-susceptible Acinetobacter baumannii*. v. 106, n. June, p. 505–506, 2011.

CASTILHO, S R A., *et al. Acinetobacter baumannii strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. PLoS ONE*, v. 12, n. 5, p. 1–13, 2013.

DIENSTMANN, R. *et al. Avaliação fenotípica da enzima Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. J Bras Patol Med Lab. v. 46. n. 1. p. 23-27. fevereiro 2010.*

EUZÉBY, J. P. Classification of domains and phyla – hierarchical classification of prokaryotes. *List of prokaryotic names with standing in nomenclature: 2018*. Disponível em: <http://www.bacterio.net/-classifphyla.html#Proteobacteria>. Acesso em: 30 de jan de 2018.

FURTADO, G H C, *et al. Incidência de Enterococcus resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil. Revista de Saude Publica*, v. 39, n. 1, p. 41–46, 2005.

GENTELUCI, G. L. *et al. Emergência de Acinetobacter baumannii resistente a polimixina B em hospitais do Rio de Janeiro. J. Bras. Patol. Med. Lab. v.52, n.2, Rio de Janeiro, Mar./Apr. 2016.*

GIRARDELLO, R; GALES, A C. **Resistência às Polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêuticas Polymyxins resistance: old antimicrobials, last therapeutic options. Rev Epidemiol Control Infect**, v. 2, n. 2, p. 66–69, 2012.

GOEL, Vikas Kumar; KAPIL, Arti; Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of Acinetobacter baumannii are bactericidal, **BMC Microbiology**, 2001.

GONÇALVES, D C P S., *et al.* Detecção de metalo-beta-lactamase em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes hospitalizados em Goiânia, Estado de Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 4, p. 411–414, 2009.

GUIMARÃES, P. D. C.; VIEIRA, F. O. **A *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC): Bactérias multirresistentes.** Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix, 2013.

GORDON, NC.; WAREHAM, DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 35, n. 3, p. 219–226, 2010.

HARADA, M. D. J. E PEDREIRA, M. **Assistência Segura: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática. Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde**, p. 41–55, 2013. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro1-Assistencia_Segura.pdf>.

HENRIQUES, A; VASCONCELOS, C; CERCA, . **A importância dos biofilmes nas infecções nosocomiais - o estado da arte.** *Arquivos de Medicina*, v. 27, n. 1, p. 27–36, 2013.

HOWARD, A., *et al.* ***Acinetobacter baumannii*. Virulence**, v. 3, n. 3, p. 243–250, 2012. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.19700>>.

JAHN, C., *et al.* Detecção molecular de metalo-beta-lactamase em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes hospitalizados em um hospital do interior do Rio Grande do Sul. 2016. *Grupo 4 - Resistência de Bactérias a Antibióticos (1)*. . [S.l: s.n.], [S.d.]

KUPLICH, N. M. *et al.* **Política de Prevenção da Disseminação de Germes Multirresistentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** *Rev. HCPA*, v. 31, n. 1, p. 80–89, 2011.

LABORATORIAIS, **Procedimentos. Microbiologia Clínica Para O Controle De Infecções Relacionada À Assistência À Saúde.** *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, v. 9, p. 100, 2013.

MAMPRIM, A R, *et al.* *Acinetobacter baumannii* multirresistente: uma realidade hospitalar. **Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde**. v.6, n.1, 2016.

MARTINS, A F; BARTH, A L. ***Acinetobacter* multirresistente – um desafio para a saúde pública Multidrug-resistant *Acinetobacter* – a challenge for public health.** *Scientia Medica*, v. 23, n. 1, p. 56–62, 2013. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/12563>>.

MARTINS et al., Resistance Markers and Genetic Diversity in *Acinetobacter baumannii* Strains Recovered from Nosocomial Bloodstream Infections **International Journal of**

Environmental Research and Public Health, v.11, p.1465-1478,2014.

MENDES, C A C; BURDMANN, E A. *Polimixinas*: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 752–759, 2009.

MUNOZ-PRICE, LS; Weinstein, RA. *Acinetobacter* infection. *The New England journal of medicine*, v 358, n°12, 1271-1281p., 2008.

NOWAK, P; PALUCHOWSKA, P. ***Acinetobacter baumannii*: Biology and drug resistance — role of carbapenemases.** *Folia Histochemica et Cytobiologica*, v. 54, n. 2, p. 61–74, 2016.

NUNES, L E., *et al.* **Infecções por *Acinetobacter* spp. – um oportunista nosocomial multirresistente.** Segundo congresso brasileiro de ciências da saúde. n. 1, [S.d.]. Campina Grande, PB. 2017.

PAGANO, M; MARTINS, A F; BARTH, A L. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 47, n. 4, p. 785–792, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.06.005>>.

PELEG, A Y.; SEIFERT, H; PATERSON, D L. ***Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 21, n. 3, p. 538–582, 2008.

PICOLI, Ulrich. *carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar.* p. 23–27, 2010.

COSTA, Priscila Simão; **CARACTERIZAÇÃO DA PATOGENICIDADE DE *Acinetobacter baumannii* SOB CONCENTRAÇÃO SUBINIBITÓRIA DE POLIMIXINA B,**2017.

RICE, L B. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. ***The Journal of Infectious Diseases***, v. 197, n. 8, p. 1079–1081, 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/533452>>.

ROSSAU, R. et al. Taxonomy of *Moraxellaceae* fam. nov., a New Bacterial Family To Accommodate the *Genera Moraxella, Acinetobacter, and Psychrobacter* and Related Organisms. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 41, n. 2, p. 310–319, 1991. Disponível em: <<http://ijs.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/00207713-41-2-310>>.

RUMBO, C. et al. The *Acinetobacter baumannii* Omp33-36 Porin Is a Virulence Factor That Induces Apoptosis and Modulates Autophagy in Human Cells. *Infect Immun*, v.82, n.11, p.4666-80, Nov. 2014.

SANTOS, A L., et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 6, p. 413–423, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442007000600005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

SANTOS, Tuthe Aline da Silva, *Caracterização Molecular de Acinetobacter baumannii em um hospital público de Dourados/MS. Dourado, MS. 2016*

SILVA, D M, *Perfil de susceptibilidade e prevalência de bactérias do grupo ESKAPE em um hospital público do Distrito Federal. CEILÂNDIA, DF 2016.*

TANITA, M T., et al. Parenteral colistin for the treatment of severe infections: a single center experience. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 4, p. 297–305, 2013. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20130051>>.

TRINDADE, M., et al. Dynamic of Biofilm Formation on Surgical Clamps by *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* Strains. **British Journal of Medicine and Medical Research**, v. 19, n. 7, p. 1–9, 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedomain.org/abstract/17587>>.

Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by Detection of the blaOXA-51-like Carbapenemase Gene Intrinsic to This Species. **Journal of Clinical Microbiology**, v.44, n.8, p.2974-2976, 2006.

VIANA, R. H. et al. Recovery of resistant bacteria from mattresses of patients under contact precautions. *Am J Infect Control*. v.44, n.4, p. 465-9, 2016

VIEIRA, PB; PICOLI, SU. *Acinetobacter baumannii* Multirresistente: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 19, n. 2, p. 151–156, 2015. Disponível em: <<http://periodicos.ufpb.br/ojs/index.php/rbcs/article/view/23055/15063>>.

VILAS BOAS, D P A. **Avaliação dos mecanismos de interação entre hospedeiro e fago em biofilmes**. Escola de Engenharia Brasil, outubro, p. 121, 2013.

