



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Perfil epidemiológico e molecular de *Acinetobacter baumannii* resistente a polimixinas- revisão

Epidemiological and molecular profile of *Acinetobacter baumannii* resistant to polymyxins- review

Edlainny Araujo Ribeiro¹

¹ Biomédica, pós-graduanda “*Lato Sensu*” em Microbiologia Clínica- Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, São Paulo.

Resumo

A emergência de cepas de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes resulta na redução da disponibilidade de antibióticos que sejam realmente eficazes contra este patógeno. Consequentemente, ocorre o aumento de surtos e do índice de mortalidade associado a estas infecções. Logo, torna-se relevante o conhecimento dos aspectos epidemiológicos e moleculares, para que se possam propor medidas de controle e prevenção destas infecções. Diante disto, o objetivo desta pesquisa foi realizar uma revisão de bibliográfica sobre os aspectos epidemiológicos e moleculares relacionados à resistência de *A. baumannii* a polimixinas. Trata-se de um estudo do tipo revisão bibliográfica realizada nas bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE, PUBMED, BIREME e BVSALUD. Estudos recentes demonstraram que apesar das polimixinas serem as últimas opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por esta bactéria alguns estudos demonstraram que a resistência a estes medicamentos é cada vez maior. Torna-se relevante a realização de mais estudos de campo, para que seja possível conhecer a nível local o perfil de resistência desta bactéria e propor medidas de prevenção e controle de infecções e aumento de resistência.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*; Resistência microbiana a medicamentos; Epidemiologia; Polimixinas

Abstract

The emergence of multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* results in reducing the availability of antibiotics that are actually effective against this pathogen. Consequently, there is an increase in outbreaks and in the mortality rate associated with these infections. Therefore, it is relevant to know the epidemiological and molecular aspects, so that measures can be proposed to control and prevent these infections. In view of this, the objective of this research was to carry out a bibliographical review on the epidemiological and molecular aspects related to the resistance of *A. baumannii* to polymyxins. This is a bibliographic review of the SCIELO, LILACS, MEDLINE, PUBMED, BIREME and BVSALUD databases. Recent studies have shown that although polymyxins are the ultimate therapeutic options for the treatment of infections caused by this bacterium, some studies have shown that resistance to these drugs is increasing. It is relevant to carry out more field studies so that it is possible to know at a local level the resistance profile of this bacterium and to propose measures of prevention and control of infections and increase of resistance.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; Microbial resistance to drugs; Epidemiology; Polymyxins

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antibióticos é atualmente um dos problemas de saúde pública mais relevante a nível global, tendo em vista que este fato trás consequências clínicas e prejuízos econômicos, estando associada ao uso inadequado de antibióticos. Pode ser citado como principal consequência da resistência bacteriana o aparecimento de espécies bacterianas resistentes a todos os antimicrobianos, tornando impossível a cura de doenças que antes eram facilmente tratadas (MILLAN et al, 2012; GIACHELIN E PAIM, 2015; LOUREIRO et al 2016).

Organismos multirresistentes trouxeram grande preocupação para os profissionais de saúde, pois a assistência se apresenta comprometida, necessitando de medidas urgentes de prevenção e controle. Os pacientes internados em UTI possui maior probabilidade de aquisição de Infecções Relacionadas à Assistência Saúde (IRAS), pois estão expostos a fatores de risco como procedimentos invasivos, cirurgia complexa, drogas imunossupressoras, o uso de antibióticos, os cuidados da equipe de saúde e os fômites (BRITO e CORDEIRO, 2012; CARVALHO et al, 2015).

Segundo Cauduro (2015) há evidências de que pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos tem uma mortalidade atribuível maior que pacientes cuja cepa é sensível.

Devido à alta incidência de infecções causadas por cepas de *A. baumannii* multirresistentes e todos os prejuízos associados principalmente à saúde de pacientes internados em unidade de terapia de intensiva e, além disso, a resistência a colistina ser cada vez maior. Torna-se imprescindível o conhecimento dos aspectos epidemiológicos e moleculares, para que se possam propor medidas de controle e prevenção destas infecções.

Diante disto, o objetivo desta foi realizar uma revisão de bibliográfica sobre os aspectos epidemiológicos e moleculares relacionados à resistência de *A. baumannii* resistente a polimixinas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo revisão bibliográfica realizada nas bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE, PUBMED, BIREME e BVSALUD. Além de livros, dissertações e teses. Foram utilizados os seguintes descritores: “*drug resistance, microbial* (resistência microbiana a medicamentos)”, “*epidemiology* (epidemiologia)”,

“genes, bacterial (genes bacterianos)”, “*Acinetobacter baumannii*”, “polymyxins (polimixinas)”. Foram incluídos na pesquisa artigos disponíveis em texto completo, publicados no período de 2010 a 2017 que se apresentavam em português, inglês e espanhol e que tinha como abordagem central a resistência de *A. baumannii* à polimixinas. Foram excluídos todos os artigos que não se encaixavam nesses critérios.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Características do gênero *Acinetobacter*

O *Acinetobacter* pertencente à família *Maraxellaceae*, são características dessa bactéria apresentar-se como cocobacilo Gram-negativo, não fermentador de glicose, imóvel, aeróbico estrito, catalase positiva, oxidase negativa, não fastidiosa que cresce bem no Ágar Sangue e no Ágar MacConkey. Ela pode ser encontrada no meio ambiente em diversos habitats naturais, tendo sido isolado no solo, na água, em vegetais e em hospedeiros animais e humano (MARTINS, 2010).

Dentre os microrganismos mais frequentes isolados como causadores de IRAS está o *A. baumannii* do qual possui uma elevada versatilidade nutricional e metabólica, o que permite que esta bactéria utilize uma larga variedade de substratos como fonte de carbono, permanecendo assim por dias ou semanas no ambiente hospitalar, cabe ainda ressaltar que na maioria das vezes cepas isoladas apresentaram elevadas taxas de resistência microbiana aos medicamentos (ROCHA et al, 2015).

Esse fato pode trazer inúmeros prejuízos à saúde de pacientes e aumento de custos com internação. Além disso, a infecção hospitalar por esta bactéria está diretamente correlacionada com aumento da mortalidade. Outro agravante para infecções por esta bactéria é sua grande capacidade de formar biofilmes, habilidade de colonizar e invadir as células epiteliais humanas, de resistir à dessecação de superfícies abióticas e a facilidade em adquirir material genético de outros microrganismos e assim aumentar suas chances de evadir-se mediante pressão seletiva dos antimicrobianos (STEFFANI et al, 2010; CERQUEIRA E PELEG, 2011).

3.2 Resistência bacteriana

Para evadir-se da ação dos antimicrobianos as bactérias utilizam-se estratégias (figura 1), vários mecanismos podem produzir um acentuado aumento da resistência aos antimicrobianos. Essa resistência pode ser uma propriedade intrínseca de uma espécie bacteriana ou uma capacidade adquirida. Para adquirir resistência, a bactéria deve

alterar seu DNA, material genético. Os genes de resistência quase sempre fazem parte do DNA de plasmídeos extracromossômicos, que podem ser transferidos entre microrganismos. Alteração da permeabilidade, alteração do sítio de ação, bomba de efluxo e mecanismos enzimáticos são tipos de mecanismos de resistência (BRASIL, 2016).

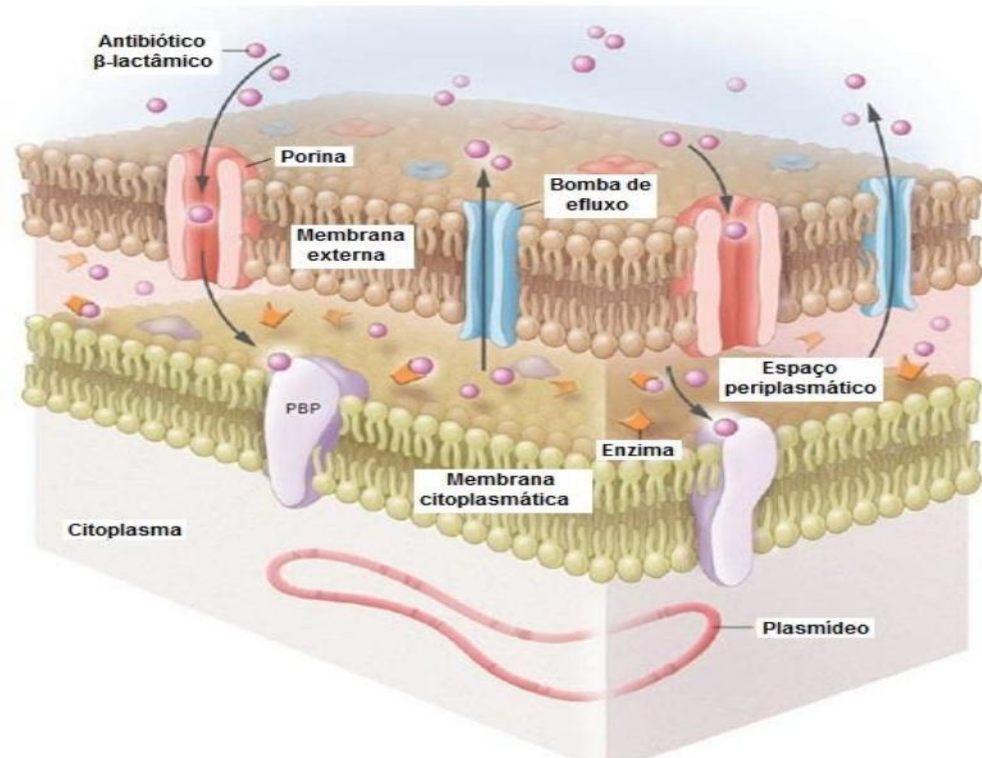


Figura 1. Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Acinetobacter*, ele apresenta uma membrana externa e uma membrana citoplasmática, entre as quais (espaço periplasmático) residem as β -lactamases (carbapenemases, AmpC β -lactamases e β -lactamases de espectro estendido). As *Penicillin-Binding Proteins* (PBPs), localizadas na membrana citoplasmática, constituem o alvo final dos β -lactâmicos. Fonte: Adaptado de Munoz-Price & Weinstein (2008).

Na pesquisa de Neves et al (2011) constatou-se que os principais mecanismos relacionados com fenótipos multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* em hospitais brasileiros são produção de metalobetalactamase (MBL) do tipo SPM-1, perda de porina *OprD* e superexpressão de bombas de efluxo, o que poderia explicar os altos índices de resistência a carbapenêmicos e aminoglicosídeos observados. Isolados com essas características são preocupantes e ocasionam grande impacto clínico, tendo em vista a escassez de terapias efetivas no tratamento de infecções por esse patógeno.

Em outro estudo realizado através de análise de amostras de isolados de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos foi observado que a *Klebsiella pneumoniae*

foi o microrganismo que obteve maior percentual de produção de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), contribuindo com 66% das amostras positivas (PINTO et al 2014).

Vários genes que configuram resistência a carbapenêmicos já foram descritos para o *A. baumannii*, como os genes *blaOXA-51*, *blaIMP-1* e *blaVIM-1*. Já os genes *blaIMP-2*, *blaVIM-2*, *blaOXA-23* e *blaNDM-1* estiveram presentes em 15, 6, 14 e 14 cepas isoladas em um estudo respectivamente. Os genes *blaKPC* e *blaSPM* também já foram descritos para esta bactéria. Diante disto, é imprescindível o acompanhamento e a realização de estudos de vigilância dos mecanismos de resistência adquiridos. Já a resistência a quinolonas pode estar associada a mutações no gene *gyrA* (gene responsável por codificar a ligação do aminoácido serina e leucina no códon 83) dos isolados de (SHAHCHERAGHI et al, 2011; NIRANJAN et al, 2013; AZIMI et al, 2015; ROCHA et al, 2015; HU et al, 2016).

O monitoramento rotineiro do perfil de sensibilidade de bactérias em ambiente hospitalar é de extrema utilidade para a escolha da terapêutica mais adequada, pois proporciona o conhecimento prévio dos antimicrobianos que apresentam boa eficácia favorecendo o uso racional de antimicrobianos o que pode levar a uma redução nos índices de resistência bacteriana (JUNIOR et al, 2013).

Visto isso o conhecimento sobre as consequências da resistência bacteriana no âmbito hospitalar e comunitário é de fundamental importância para os estudantes e profissionais da área da saúde. É de extrema necessidade a conscientização das equipes de saúde em relação ao tema e preconização da adoção de estratégias que visem à prevenção deste fato (PAIM e LORENZINI, 2014).

3.3 Epidemiologia de infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*

A emergência de cepas de *A. baumannii* multirresistentes tem se tornado um problema de saúde pública, pois resulta na redução da disponibilidade de antibióticos que sejam realmente eficazes contra este patógeno. Conseqüentemente, ocorre o aumento de surtos e do índice de mortalidade associado a estas infecções (VIEIRA e PICOLI, 2015).

Em estudo realizado em um hospital de Quito no Equador demonstrou que houve um surto causado por esta bactéria sendo que cinco pacientes foram infectados e dois foram colonizados com a mesma cepa clonal. Além disso, foi isolado cepas em

estetoscópios da sala de isolamento verificando assim que o protocolo para desinfecção não foi utilizado ou era insuficiente (GESTAL et al, 2016).

Na tentativa de impedir e/ou reduzir surtos com este há normas e boas práticas que recomendam, por exemplo, identificar precocemente o paciente colonizado ou com infecção, respeitar as medidas de isolamento de contato preconizadas pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, ter precaução de contato com paciente, fazer a higienização das mãos com antissépticos, uso de todos os Equipamentos de Proteção Individual (EPI), a desinfecção com álcool a 70% (ou outro produto) a cada plantão, nos itens com os quais o paciente teve contato e superfícies ambientais inanimadas (estetoscópio, termômetro, torniquetes, nebulizadores, umidificadores, circuito de respirador e outros) (BRASIL, 2013).

Apesar disso, em pesquisas realizadas em hospitais no Brasil verificaram altos níveis endêmicos desta bactéria como agente causador de IRAS, como se observou em um estudo realizado em hospitais do sul do Brasil, no qual a maior taxa de infecção por esta bactéria (9.0 / 1.000 dias de internação) foi identificada em um hospital de trauma. O gene *bla* (tipo OXA-23) foi identificado em 99,0% de isolados resistentes a múltiplas drogas (MARTINS et al, 2012; PAGANO et al, 2015).

Estudo realizado com 100 isolados clínicos de *A. baumannii* – *calcoaceticus*, coletados de pacientes hospitalizados em dois hospitais da rede pública do município do Rio de Janeiro, identificaram a presença do gene *qacEΔ1*, e o associaram à resistência aos compostos quaternários de amônio (QACs). Foi possível verificar que um isolado apresentou todas as características fenotípicas e genotípicas de resistência aos antimicrobianos e foi capaz de sobreviver até o quadragésimo dia de incubação em condições totalmente adversas, ou seja, em um ambiente totalmente escasso de água (PEREIRA, 2013).

Em um estudo epidemiológico realizado na UTI médico-cirúrgica do Centro Clínico em Kragujevac, Sérvia, com o intuito de descrever os fatores de risco de infecções hospitalares por *A. baumannii* demonstrou que 137 pacientes desenvolveram infecções hospitalares causadas por esta bactéria. A média de idade dos pacientes foi de $59,65 \pm 16,08$ anos, sendo 99 (72,26%) do sexo masculino. Em 95 pacientes (69,35%), a infecção foi causada por cepas resistentes a carbapenêmicos. Alguns fatores de riscos verificados foram uso de ventilação mecânica, internação prévia em outro serviço,

internação em UTI por mais de um mês e uso prévio de carbapenem, aminoglicosídeos e metronidazol (DJORDJEVIC et al, 2016).

3.4 Resistência a polimixinas

As polimixinas são caracterizadas como polipeptídios catiônicos, são isolados a partir da cultura do microrganismo *Bacillus polymyxa*, um bacilo Gram-positivo aeróbio isolado do solo. Constituem um grupo de 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*. Somente as polimixinas B e E são utilizadas clinicamente, em virtude da grande toxicidade das demais (PARUSSOLO et al, 2014).

O seu mecanismo de ação antimicrobiana compreende em interagir com a molécula de polissacarídeo da membrana externa das bactérias gram-negativas, retirando cálcio e magnésio, necessários para a estabilidade da molécula de polissacarídeo. Esse processo é independente da entrada do antimicrobiano na célula bacteriana e resulta em aumento de permeabilidade da membrana com rápida perda de conteúdo celular e morte da bactéria. Elas apresentam também atividade antiendotoxina (BRASIL, 2016).

São utilizadas como última opção terapêutica em casos de infecções graves por bactérias em estudo demonstrou-se que a combinação de outro antimicrobiano com a polimixina B contribui para redução da mortalidade de pacientes com infecções por *A. baumannii* e *Pseudomonas Aeruginosa*. Porém a colistina pode estar associada a um maior risco de falência renal (MENDES e BURDMANN, 2009; BERGEN et al 2012; RIGATTO, 2015).

Pesquisa realizada com pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria no Rio Grande do Sul demonstrou que apesar das cepas de *A. baumannii* apresentarem altas taxas de resistências à maioria dos antimicrobianos testados não foi encontrada nenhuma resistência à polimixina B, sendo a mesma indicada para tratamentos de infecções nosocomiais. Outro estudo realizado em Juiz de Fora, Minas Gerais também constatou que a Polimixina B foi o único medicamento eficaz (SANTOS et al, 2014; DIAS et al, 2016).

Porém, apesar de serem consideradas as opções terapêuticas mais eficazes para esta bactéria, várias pesquisas descrevem a presença de resistência a essas drogas, como verificado em um estudo realizado com 92 isolados clínicos de dois hospitais públicos do Rio de Janeiro no qual a maioria dos isolados foi resistente à polimixina B, 81,5% (n = 75) tornando assim cada vez limitadas as opções terapêuticas. Outra pesquisa também realizada no Rio de Janeiro com a análise de 60 amostras de *A. baumannii* coletadas em um hospital da rede pública demonstrou que 68% das cepas isoladas eram resistentes à polimixina B (GENTELUCI et al, 2016; GOMES et al, 2016).

Em outra pesquisa foi realizada a análise dos mecanismos de resistência de dois isolados clínicos de *A. baumannii*, respectivamente, susceptíveis (A027) e resistentes (A009) à polimixina B antes e após a exposição a este antimicrobiano, foi possível demonstrar a diversidade de mecanismos de resistência à polimixina B entre essas cepas, confirmando a complexidade desses mecanismos, que podem variar dependendo do fundo de cada estirpe. Em outro estudo realizou-se métodos genéticos e bioquímicos para definir o envolvimento do operon *pmrCAB* na resistência à polimixina e verificaram que alterações específicas na sequência desse operon são responsáveis pela resistência a polimixinas em *A. baumannii* (ARROYO et al, 2011; GIRARDELLO et al, 2017).

Park e Ko (2015) realizaram um estudo com o objetivo de identificar genes envolvidos na resistência à colistina, encontraram seis genes associados à resistência à colistina em *A. baumannii* dos quais todos relacionados à biossíntese de lipopolissacarídeos ou a alterações eletrostáticas na membrana celular bacteriana, Lipopolissacarídeo poderia ser um dos principais modos de aquisição da resistência à colistina em algumas cepas (KIM et al, 2015).

Já outro estudo realizado com 86 cepas de *A. baumannii* resistentes a colistina/ carbapenem isoladas de 1228 espécimes clínicos coletados em um hospital terciário grego da Grécia Central, verificou-se que a resistência ao carbapenem foi associada à presença de *bla_{oxa-23}*, enquanto a resistência à colistina provavelmente se correlacionou com as substituições de aminoácidos *G54E* e *R109H* em *PmrA* e *PmrC*, respectivamente. Pesquisa realizada em pacientes com traumatismos graves demonstrou que todos os isolados resistentes à colistina apresentavam mutações no operon *pmrCIAIB*. Quatro mutações foram identificadas em *PmrB* (S17R, T232I,

R263L e Y116H), e 1 foi identificado em *PmrA1* (LESHO et al, 2013; OIKONOMOU et al, 2015).

O conhecimento sobre o perfil de suscetibilidade desta bactéria é fundamental para que medidas de prevenção e controle das infecções hospitalares sejam implantadas corretamente, assim como as estratégias de tratamento com antimicrobianos, podendo até impedir falhas com a terapia empírica (CIELLO e ARAÚJO, 2016).

Podem ser citadas como medidas para controle de infecções hospitalares e multirresistência bacteriana a educação, o treinamento, o comprometimento e a conscientização da equipe médica e colaboradores, quanto à importância do uso diário das normas preconizadas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), além disso, destaca-se também o uso racional de antimicrobianos como, por exemplo, escolha fundamentada na individualidade do paciente, nas noções de infecção, grupos bacterianos, microbiota habitual humana e características dos antibióticos, além de acompanhamento de culturas, perfis de resistência e vigilância de cepas isoladas dos hospitais (MOTA et al, 2010; ABEGG e SILVA et al, 2011; BAPTISTA et al, 2015).

CONCLUSÃO

Através desta revisão foi possível verificar a relevância do conhecimento sobre o perfil de suscetibilidade do *A. baumannii* frente a antimicrobianos, pois se trata de um microrganismo com alta taxa de virulência, além disso, apresenta também elevada capacidade de adquirir resistência a antimicrobianos como foi verificado na literatura, tornando assim o tratamento de infecções causadas por esta bactéria mais difícil e conseqüentemente aumentando os índices de mortalidade associada e maiores gastos com internações.

Contudo verificou-se ainda que apesar das polimixinas serem as últimas opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por esta bactéria vários estudos demonstraram que a resistência a estes medicamentos é cada vez maior e que os principais genes envolvidos são *operon pmrCAB*, *PmrA* e *PmrB*. Diante disso, torna-se relevante a realização de mais estudos de campo, para que seja possível conhecer a nível local o perfil de resistência desta bactéria e propor medidas de prevenção e controle de infecções e aumento de resistência.

REFERENCIAS

ABEGG, P. T. G. M; SILVA, L. L. Controle de infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva: estudo retrospectivo. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 32, n. 1, p. 47-58, jan./jun. 2011.

ARROYO, Luis A. et al. The pmrCAB Operon Mediates Polymyxin Resistance in *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 and Clinical Isolates through Phosphoethanolamine Modification of Lipid A. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 55, n.8, p. 3743–3751, 2011.

AZIMI, Leila. et al. Characterization of Carbapenemases in Extensively Drug Resistance *Acinetobacter baumannii* in a Burn Care Center in Iran. *Int. J. Mol. Cell. Med.* Winter, v.4, n.1, p.46-53, jan, 2015.

BAPTISTA, Anderson Barbosa. et al. Diversidade de bactérias ambientais e de pacientes no Hospital Geral de Palmas-TO. *J. Bioen. Food Sci*, v.2, n.4, p.160-164, 2015.

BERGEN, Phillip J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ‘old’ polymyxins: what is new?. *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 74, n.3, p. 213–223, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária -(ANVISA) Programa nacional de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde /Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Anvisa, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude /controle/rede_rm/cursos/rm_controle /opas_web/modulo3/mecanismos.htm. Acesso em 10 de setembro de 2016.

BRITO, M. A; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. *J Bras Patol Med Lab*, v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012.

CARVALHO, M. R. et al. Incidência de bactérias multirresistentes em uma unidade de terapia intensiva. *R. Interd.* v. 8, n. 2, p.75-85, 2015.

CAUDURO, L. L. N. Mortalidade bruta e atribuível às infecções hospitalares causadas pela bactéria *Acinetobacter baumannii* resistente a antimicrobianos carbapenêmicos: uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. 2015. 77 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.

CERQUEIRA, G. M; PELEG, A. Y. Insights into *Acinetobacter baumannii* Pathogenicity. *UBMB Life*, v. 63, n.12, p.1055–1060, 2011.

CHANG, Y. et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a Chinese teaching hospital. *Front. Microbiol*, v. 6, n. 1, p. 1- 9, 2015.

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

DIAS, Vanessa Cordeiro. et al. Epidemiological characteristics and antimicrobial susceptibility among carbapenem-resistant non-fermenting bacteria in Brazil. *J Infect Dev Ctries*, v.10, n.6, p.544-553, 2016.

DJORDJEVIC, Zorana M. et al. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Dev Ctries*, v. 10, n.10, p. 1073-1080, 2016.

GENTELUCI, G. L. et al. Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro. *J Bras Patol Med Lab*, v. 52, n. 2, p. 91-95, 2016.

GESTAL, Mónica Cartelle. et al. Early detection and control of an *Acinetobacter baumannii* multi-resistant outbreak in a hospital in Quito, Ecuador. *J Infect Dev Ctries*, v. 10, n. 12, p. 1294- 1298, 2016.

GIACHELIN, T; PAIM, R. S. P. Resistência bacteriana e o uso indiscriminado de antimicrobianos. In: III Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG, Flores da Cunha-RS, 2015, Anais, 15 a 17 de Setembro de 2015, p. 808-810.

GIRARDELLO, R; VISCONDE, M; CAYÔ, R; FIGUEIREDO, R. C; MORI, M. A; LINCOPAN, N; GALES, A. C. Diversity of polymyxin resistance mechanisms among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 87, n.1, p.37-44, 2016.

GOMES, Daniela Betzler Cardoso. et al. *Acinetobacter baumannii* multirresistentes: emergência de resistência à polimixina no Rio de Janeiro. *Vigil. sanit. debate*, v.4, n.3, p. 28-34, 2016.

HU, F. P. et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005–2014. *Clin Microbiol Infect*, v.22, n. 9, p. 9- 14, 2016.

JÚNIOR, José Dionísio de Paula. et al. Identificação e perfil de sensibilidade de bactérias em garrotes de uso hospitalar. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, v. 34, n.2, p.269-273, 2013.

KIM, Yoonjung. et al. In Vivo Selection of Pan-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* during Antibiotic Treatment. *Yonsei Med J*, v.56, n.4, p.928-934, 2015.

LESHO, Emil. et al. Emergence of Colistin-Resistance in Extremely Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Containing a Novel *pmrCAB* Operon During Colistin Therapy of Wound Infections. *J Infect Dis*, v. 208, n.7, p.1142-1151, 2013.

LOUREIRO, Rui João. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, v.34, n.1, p.77–84, 2016.

MARTINS, A. F. Caracterização epidemiológica e molecular de isolados de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos na cidade de Porto Alegre. 2010. 174 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

MARTINS, Andreza F. et al. High endemic levels of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitals in southern Brazil. *American Journal of Infection Control*, v. 40, n.1, p.108-12, 2012.

MENDES, C. A. C; BURDMANN, E. A. Polimixinas- revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Rev Assoc Med Bras*, v.55, n.6, p. 752-759, 2009.

MILLAN, Lincoln Saito. et al. Infecções de corrente sanguínea por bactérias multirresistentes em UTI de tratamento de queimados: experiência de 4 anos. *Rev Bras Cir Plást*, v.27, n.3, p.374-378, 2012.

MOTA, Letícia M. et al. Uso racional de antimicrobianos. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v.43, n.2, p.164-72, 2010.

NEVES, P. R. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *J Bras Patol Med Lab*, v. 47, n. 4, p. 409-420, 2011.

NIRANJAN, D. K. et al. Multiple carbapenem hydrolyzing genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Indian Journal of Medical Microbiology*, v. 31, n. 3, p. 237-241, 2013.

OIKONOMOU, O. et al. Rapid dissemination of colistin and carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Central Greece: mechanisms of resistance, molecular identification and epidemiological data. *BMC Infectious Diseases*, v.15, n.559, p. 2-6, 2015.

PAGANO, Mariana. et al. High Endemic Rates of OXA-23-Producing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates Caused by the Persistence of Major Clones in Hospitals in a Brazilian City 5 Years After an Outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v.1, n.1, p.1-2, 2015.

PAIM, R. S. P; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. *Rev Cuid*, v.5, n.2, p.757-764, 2014.

PARK, Y. K; LEE, J.-Y; KO, K. S. Transcriptomic analysis of colistin-susceptible and colistin-resistant isolates identifies genes associated with colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*, v.21, n. 8, p. 765-767, 2015.

PARUSSOLO, L; GARCIA, L. B; TOGNIM, M. C. B. Polimixinas: Essenciais na era das bactérias multirresistentes. *Revista Biociências, Taubaté*, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2014.

PEREIRA, D. C. R. Caracterização da resistência de isolados clínicos de *Acinetobacter Baumannii* a antimicrobianos e desinfetante hospitalar. 2013. 104f. Dissertação (Mestre em Vigilância Sanitária), Fundação Oswaldo Cruz, 2013.

PINTO, Fábio de Moura. et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. *Clin Biomed Res*, v.34, n.1, p.47-52, 2014.

RIGATTO, M. H. S. P. Nefrotoxicidade de polimixinas: fatores de risco e comparação entre Polimixina B e colistina. 2015. 149 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.

ROCHA, Igor Vasconcelos. et al. Resistência de bactérias isoladas em equipamentos em unidade de terapia intensiva. *Acta Paul Enferm*, v.28, n.5, p.433-439, 2015.

SANTOS, S. O; BREZOLIN, D; HÖRNER, R. Acinetobacter spp. e Pseudomonas aeruginosa resistentes aos carbapenêmicos no Hospital Universitário de Santa Maria, Rio Grande do Sul. Sci Med, v.24, n.2, p.150-155, 2014.

SHAHCHERAGHI, F. et al. Isolation and genetic characterization of metallo- β lactamase and carbapenamase producing strains of Acinetobacter baumannii from patients at Tehran hospitals. IRAN. J. MICROBIOL, v. 3, n. 2, p.68-74, 2011.

STEFFANI, Jovani Antônio. et al. Identificação de micro-organismos em profissionais e superfícies de uma unidade de terapia intensiva. RBM, v.69, n.11, p. 1-4, 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, 2015.