

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

GABRIEL FIOROT CRUZ SPERANDIO
EDUARDO EVANGELISTA VAZ DE FARIA

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIAS E OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA
Acinetobacter baumannii MULTIRRESISTENTE: REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA
2019

GABRIEL FIOROT CRUZ SPERANDIO
EDUARDO EVANGELISTA VAZ DE FARIA

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIAS E OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA
Acinetobacter baumannii MULTIRRESISTENTE: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Prof^a Dra Maria das Graças Silva Mattede

VITÓRIA
2019

GABRIEL FIOROT CRUZ SPERANDIO
EDUARDO EVANGELISTA VAZ DE FARIA

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIAS E OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA
Acinetobacter baumannii MULTIRRESISTENTE: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em _____ de _____ de 20_____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra Maria das Graças Silva Mattede
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
ORIENTADORA

Dr^a Lisa Francischetto Milleri
Residente de Dermatologia do
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - ES

AVALIADORA

Dr. Henrique Tommasi Neto
Farmacêutico- Químico
Laboratório Tommasi

AVALIADOR

Dedicamos esse trabalho e nosso curso a nossos pais que tanto batalharam e nos guiaram para que chegássemos até onde estamos agora, sem vocês esse sonho nunca teria sido possível. Gostaríamos de agradecer também a Prof^a Dra Maria das Graças Silva Mattede, a Dra Lisa Francischetto, e ao Dr. Henrique Tommasi Neto por terem nos direcionado na medicina e nesta obra.

Agradecemos primeiramente a Deus
por ter nos ajudado a chegar até aqui,
Pelo apoio de nossos pais e pelos
ensinamentos de nossos grandes mestres.

“Se cheguei até aqui foi porque me apoiei no ombro de gigantes.”

Isaac Newton

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão de literatura sobre os mecanismos de resistências e opções terapêuticas para *Acinetobacter baumannii* multirresistente. **Metodologia:** Qualitativa de revisão de literatura descritiva utilizando as seguintes bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library on Line), PubMed/MEDLINE, LILACS com 01 (um) trabalho na língua portuguesa e 18 (dezoito) trabalhos na língua estrangeira, no período de 2008 a 2019. **Resultado e discussão:** Dos 19 (dezenove) trabalhos analisados foram descritos diversos mecanismos de resistência de *Acinetobacter baumannii*, sendo a produção de carbapenemases um dos mais importantes destes, já que consiste em um mecanismo de ação contra o principal grupo de antimicrobianos usado na prática clínica para esta bactéria que são os betalactâmicos. Neste cenário os carbapenêmicos deixaram de ser a primeira opção no tratamento das infecções por *Acinetobacter baumannii*, sendo que atualmente primeira linha de tratamento mais utilizadas são as Polimixinas B e E (colistina) e como terapia de segunda linha os aminoglicosídeos, quinolonas e sulfas. **Considerações finais:** A *Acinetobacter baumannii* é considerado um patógeno frequente na pneumonia associada a ventilação mecânica e infecções que se disseminam pela corrente sanguínea. Pode levar a altas taxas de mortalidade. As infecções adquiridas na comunidade também são relatadas, porém raras. As cepas são multirresistentes aos antibióticos, com destaque para principalmente os betalactâmicos, e sensíveis as Polimixinas B e E (colistina). Porém, para instituir um tratamento efetivo, recomenda-se critérios de uso dos antimicrobianos associado a testes de sensibilidade *in vitro*.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*. Multirresistência. Antibióticos. Carbapenemases.

ABSTRACT

Objective: To perform a review of the literature on resistance mechanisms and therapeutic options for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Methodology: Qualitative review of descriptive literature using the following databases: SciELO (Scientific Electronic Library on Line), PubMed/MEDLINE, LILACS with 01 (one) work in Portuguese language and 18 (eighteen) works in the foreign language, which were published between 2008 and 2019. Results and discussion: Out of the 19 (nineteen) analyzed works, several mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii* have been described, being the production of carbapenemases one of the most important of these, since it consists of a defense mechanism against the main group of antimicrobials used in clinical practice for this bacteria, the beta-lactams. In this context, carbapenems were found to be no longer the first choice in the treatment of *Acinetobacter baumannii* infections, being Polymyxins B and E (colistin) now the first line of treatment for these infections, and aminoglycosides, quinolones and sulfas the second line therapy. Final considerations: *Acinetobacter baumannii* is considered a frequent pathogen in pneumonia associated with mechanical ventilation and infections that spread through the bloodstream. It can lead to high mortality rates. Infections acquired in the community are also reported, but rare. The strains are multiresistant to antibiotics, especially the beta-lactams, and are sensitive to Polymyxins B and E (colistin). However, it is possible to institute an effective treatment, it is recommended criteria of antimicrobial use associated with in vitro sensitivity tests.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*. Multirresistência. Antibióticos. Carbapenems.

LISTA DE QUADROS

Página

QUADRO 1-Fatores físico-químicos envolvidos na formação do biofilme de <i>A.baumannii</i> -22	
QUADRO 2-Tipos de resistência frequentes nos bastonetes GRAM-negativos -----	23
QUADRO 3-Carbapenemases clinicamente relevantes -----	24
QUADRO 4-Medidas de prevenção e controle para <i>A.baumannii</i> -----	25

LISTA DE FIGURAS

Página

FIGURA 1 - Morfologia da <i>Acinetobacter baumannii</i>	16
FIGURA 2 - Surtos epidêmicos hospitalares de <i>A.baumannii</i> com resistência a carbapenemases.....	18
FIGURA 3 - Características biológicas da <i>Acinetobacter baumannii</i>	19
FIGURA 4 – Demonstração esquemática de porinas da <i>Acinetobacter baumannii</i>	20
FIGURA 5 – Representação do LPS da <i>Acinetobacter baumannii</i>	21
FIGURA 6 – Diferentes mecanismos de resistência para <i>A.baumannii</i>	26

LISTA DE SIGLAS

AbOmpA – Proteína de membrana externa de *A. baumannii*

BrCAST – Comitê Brasileiro de Avaliação a Susceptibilidade Antimicrobiana

CPS – Polissacarídeo capsular

CTI – Centro de terapia intensiva

EP – Bomba de efluxo

EPI – Equipamento de proteção individual

LPS – Lipopolissacarídeos

MDR- drogas multirresistentes

OMV – vesícula de membrana externa

PLD – Fosfolipase D

UTI – Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 OBJETIVOS.....	14
1.1.1 Objetivo Geral.....	14
1.1.2 Objetivos Específicos.....	14
1.2 JUSTIFICATIVA.....	14
2 METODOLOGIA UTILIZADA NA PESQUISA.....	15
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3.1 DESENVOLVIMENTO DO TEMA.....	17
3.2 BIOLOGIA E FATORES DE VIRULENCIA	18
3.2.1 PORINAS.....	19
3.2.2 LIPOPOLISSACARIDEOS E POLISSACARIDEOS.....	20
3.2.3 VESICULAS DE MEMBRANA EXTERNA	21
3.2.3.4 BIOFILME.....	22
3.3 RESISTENCIA.....	23
3.4 MEDIDAS DE PREVENCAO E CONTROLE DE INFECCAO.....	24
4 DISCUSSÃO.....	27
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

Acinetobacter baumannii é uma bactéria considerada patógeno oportunista nosocomial, encontrado principalmente em materiais médicos individuais, equipamentos de ventilação mecânica, lâminas de laringoscópio, cateteres urinários e vasculares, tubos endotraqueais, filtros de ar-condicionado, superfícies inertes como maçanetas e macas, associada a infecções principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI) e centro de terapia intensiva (CTI).^{1,2}

No meio ambiente pode ser encontrada no solo, esgoto, ambientes aquáticos e comidas.³

Possui capacidade de causar infecções respiratórias, sendo a pneumonia relacionada e ventilação mecânica a mais importante, mas, pode causar também infecções do trato urinário, sepse, endocardite, meningite, infecções de partes moles, osteomielite, atribuída a fatores dentre eles a resistência aos antimicrobianos e formação de biofilme.¹

Considerado patógeno de baixa virulência, a menos que seja isolado de pacientes de longa internação em CTI/UTI, pacientes com comorbidades como por exemplo recém-nascido com baixo peso ao nascer, idosos e portadores de doenças crônicas, como diabetes mellitus. No Oriente Médio foi encontrada alta prevalência de cepas de *Acinetobacter baumannii* produtoras de carbapenemases em pacientes diabéticos, um espectro de pacientes associado a infecções de difícil manejo terapêutico.⁴ Assim, pode estar relacionada a imunossupressão, idade avançada, uso de dispositivos intravasculares, ventilação mecânica, sepse, permanência em UTI e uso indevido de antimicrobianos de amplo espectro são fatores de risco importantes.⁵

Além da sua capacidade de sobreviver em diferentes tipos de ambientes e temperaturas, e persistir por longos períodos em superfícies, contribui para surtos de infecções hospitalares, uma vez que apresenta mecanismos de resistências e de aderências que facilitam sua colonização, os chamados biofilmes, pelas proteínas da membrana bacteriana externa A – OmpA.¹ Outro importante mecanismo de resistência do *A. baumannii* é a presença do gene blaOXA-51, capaz de produzir carbapenemases do tipo oxacilinase (Ambler D) que são subdivididas em 6 grupos: OXA-51 like, OXA-23 like, OXA-40/24 like, OXA-58 like, OXA-143 like, OXA-48 like.^{6,7}

O aumento da resistência a carbapenêmicos pela produção de carbapenemases tem gerado um aumento significativo das infecções por *A. baumannii* pelo mundo, já que o aumento da resistência diminui muito o arsenal terapêutico contra o micro-organismo. É de grande importância o esclarecimento sobre uso correto dos antimicrobianos, e bem como elucidar as medidas de controle e prevenção para evitar surtos e aumento da resistência aos antimicrobianos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Demonstrar os principais mecanismos de resistências da *A. baumannii* bem como as opções terapêuticas da atualidade.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar os tipos de resistências em relação as opções terapêuticas, medidas de controle e prevenção da *Acinetobacter baumannii*;

Ampliar o conhecimento acerca do arsenal terapêutico contra *Acinetobacter baumannii*, evitando assim situações conflitantes na prática clínica;

Colaborar com as informações científicas sobre infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*.

1.2 JUSTIFICATIVA

A elevação mundial da incidência de resistência aos carbapenêmicos pela *Acinetobacter baumannii* é uma realidade, visto que medicamentos antes utilizados nas infecções contra este micro-organismo vêm diminuindo a efetividade do tratamento. Assim, a terapia de primeira linha se limita aos antibióticos de amplo espectro, que outrora não eram utilizados como as Polimixinas B e E (colistina) que agem na membrana celular, e aminoglicosídeos, como a tobramicina, gentamicina e sisamicina, além do advento do sulfametoxazol com trimetoprim.⁵

Dessa forma, este trabalho justifica-se por que pretende contribuir para a comunidade médica, fornecendo conhecimentos adicionais sobre as opções de antibióticos que existem e que podem ser usadas contra as infecções por *Acinetobacter baumannii*. Esse patógeno merece atenção, visto que cepas resistentes vêm emergindo no mundo inteiro, bem como os mecanismos que levam a esta resistência, fatores de virulência e medidas de prevenção e controle intra-hospitalar que possam diminuir a disseminação deste agente. Além de encorajar a comunidade científica a buscar novas terapias alternativas e combinações de drogas antimicrobianas, colaborando com o fortalecimento da medicina baseada em evidências e na discussão de novas abordagens terapêuticas.^{3, 8}

2 MATERIAL E MÉTODO

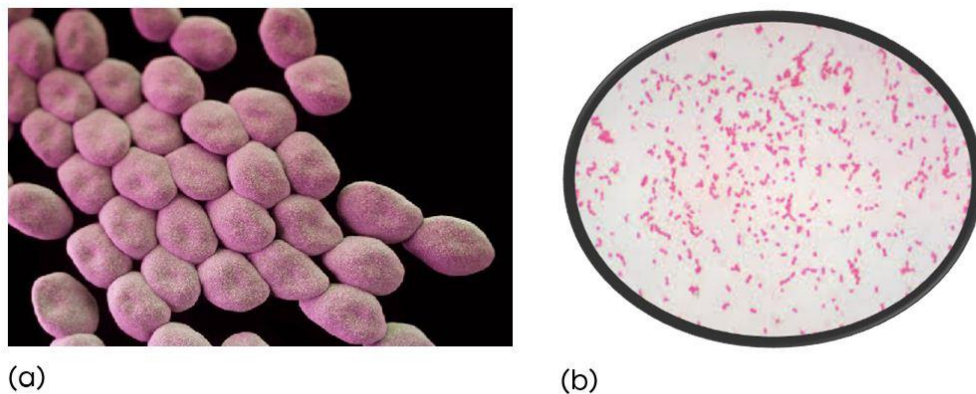
Para este estudo, foi realizada uma revisão descritiva da literatura, utilizando 1(um) trabalho na língua portuguesa e dezoito na língua inglesa, onde foram avaliados artigos originais e artigos de revisão. Os critérios de inclusão foram artigos que apresentassem dados sobre os mecanismos de resistência, epidemiologia, opções de tratamento em *Acinetobacter baumannii*. Foram consultadas bases de pesquisa de dados SciELO (Scientific Electronic Library on Line), PubMed/MEDLINE, LILACS, mediante o emprego dos descritores: *Acinetobacter baumannii*. Multirresistência. Antibióticos, Carbapenemases no período de 2008 a 2019. Como critério de exclusão, considerou-se duplicidade, não disponibilidade de artigo original sendo assim, selecionados 19 artigos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Acinetobacter baumannii é um cocobacilo Gram negativo imóvel, conforme a figura 1 (a e b). Pertence ao grupo dos micro-organismos não fermentadores, oxidase-negativos e catalase-positivos, da família *Moraxellaceae* da ordem Gammaproteobacteria. Foi isolada pela primeira vez, no solo em 1911, pelo bacteriologista holandês, Martinus Willem Beijerinck. Em 1986, os pesquisadores, Bouvet e Grimont, delinearam 12 grupos de DNA do gênero *Acinetobacter* usando hibridização DNA-DNA e descreveram 4 novas espécies.⁹

Atualmente existem 26 espécies classificadas, sendo que dessas, 9 espécies genômicas estão frequentemente citadas e a *A. baumannii* é a mais importante clinicamente. Sua importância vem crescendo desde a década de 80, pelo número de casos clínicos e achados laboratoriais atribuindo a espécie, a etiologia de doenças em pacientes hospitalizados.¹⁰

Figura 1- Morfologia da *Acinetobacter baumannii*



Fonte: Pragma R et al, 2015.⁹

As infecções por *A. baumannii* tem grande importância na morbidade e mortalidade nos pacientes que estão hospitalizados, principalmente pacientes que possuem fatores de risco como idosos, imunodeprimidos, neoplasias, pós-operatório de cirurgias abdominais. Sua grande capacidade de adquirir resistência aos antimicrobianos e de sobreviver em vários meio-ambientes, somado a isso o uso indiscriminado de antibióticos, vem aumentando o número de infecções por este micro-organismo nos últimos anos, gerando assim altos custos de tratamento hospitalar.

3.1 ESPÉCIES DE ACINETOBACTER

Este gênero compreende 26 espécies nomeadas e nove espécies genômicas, sendo que quatro espécies de *Acinetobacter* (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* e *Acinetobacter nosocomialis*) são referidas como complexo a *A. baumannii-calcoaceticus* por apresentarem características fenotípicas análogas e serem mais comuns. Sendo *Acinetobacter baumannii* a mais relevante clinicamente.^{5,6}

As espécies documentadas até hoje são as seguintes: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. calcoaceticus*, *A. gernerii*, *A. grimontii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. parvus*, *A. radioresistens*, *A. schindleri*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A. ursingii*, *A. venetianus*.

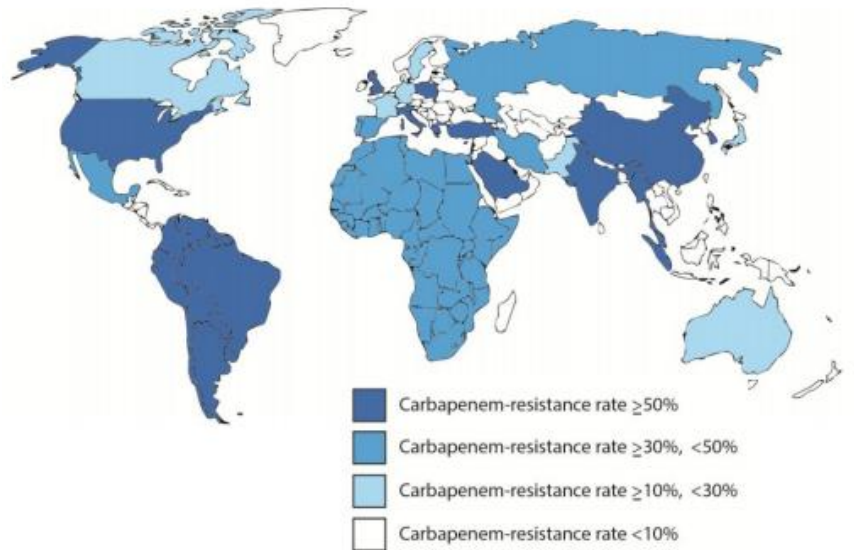
3.1.1 Importância clínica

A importância clínica de *A. baumannii* vem sendo relatada na literatura desde os anos 80. Acredita-se que o aumento na incidência de deste micro-organismo se deve aos avanços nos procedimentos médicos, que aumentam a susceptibilidade da população de pacientes.¹¹ Foi notado também que a partir dos anos 70 cresceram os casos de resistência antimicrobiana. As infecções são mais comuns em pacientes que portam alguma patologia, foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, sofreram algum trauma, idosos, prematuros, longos períodos de internação, terapia antimicrobiana, ventilação mecânica, cateteres intravasculares e urinários, drenagem com a utilização e penetração de tubos intracorpóreos.¹²

Esta bactéria contribui em cerca de 2 a 10 % das infecções hospitalares, principalmente nos pacientes em estado grave internados em UTI/CTI, sendo a pneumonia e a bacteremia as principais afecções.¹³ O aumento na incidência de infecções por *A.baumannii* também é um reflexo da admissão/internação dos pacientes em hospitais de emergência via Pronto Socorro, levando ao uso de medidas de precaução e controle de infecções de forma inadvertida, consequentemente facilitando a disseminação de *A.baumannii*.⁸ Assim, o cocobacilo tornou-se um dos principais motivos de preocupação em zonas de conflito em particular no Iraque, Afeganistão e Síria, onde foram observadas alta incidência de bacteremia no sangue de soldados do Exército dos EUA, bem como em desastres naturais com tsunamis e terremotos.^{8, 12, 14}

O aumento na incidência de resistência de *A.baumannii* é muito preocupante por conta da diminuição do arsenal terapêutico, sendo necessário a explanação de fatores que possam prevenir o aumento de resistência, principalmente aos carbapenêmicos, para que não haja novos surtos, onde a América do Sul já está em torno de mais de 50%, conforme figura 2.

Figura 2- Surtos epidêmicos hospitalares de *A. baumannii* com resistência a carbapenêmicos.

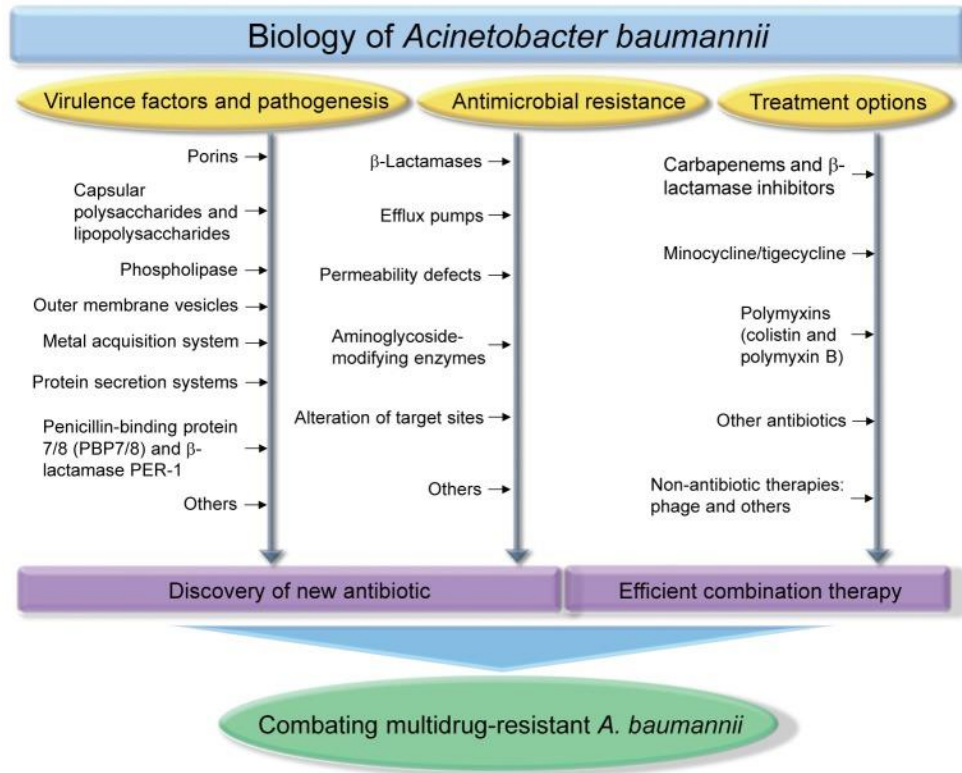


Fonte: Kim et. al. Update on the Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Carbapenem-resistant Acinetobacter infections. Chonnam Medical Journal, 2014.¹⁵

3.2 BIOLOGIA E FATORES DE VIRULÊNCIA

Apesar de novas técnicas fenotípicas e genômicas identificarem vários fatores de virulência em *A.baumannii*, apenas alguns são determinantes de virulência responsáveis pela patogenicidade desse microorganismo, como: lipopolissacarídeo (LPS), polissacarídeos capsulares (CPS), proteína de membrana externa de *A.baumannii* (AbOmpA), vesículas de membrana externa (OMV), fosfolipase D (PLD) e biofilme que serão abordados na revisão de literatura (figura 3).¹²

Figura 3- Características biológicas da *Acinetobacter baumannii*.



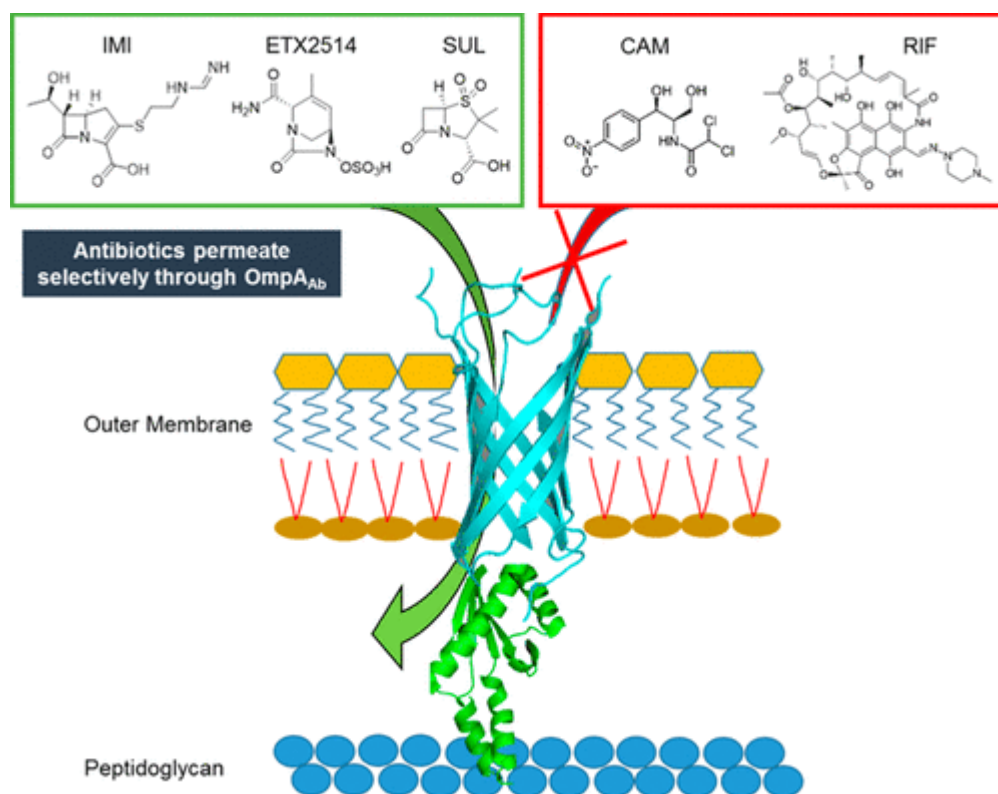
Fonte: Chang-Ro L et. al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options; *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Vol 7, Art 55; 2017.¹⁰

3.2.1 Porinas

A OmpA é um dos fatores de virulência mais bem caracterizados, são proteínas de membrana externa, que são responsáveis por danos causados nas células das vias aéreas induzindo a apoptose. Elas são modificadas por metabolismo de bacteriófagos intracelulares e se tornam alteradas. A membrana externa apresenta-se muito permeável facilitando a saída de antimicrobianos, conforme figura 4.

A OmpA se liga às mitocôndrias da células humanas induzindo um processo de liberação de mediadores pró-apoptóticos como o citocromo C. Também se liga ao epitélio, promovendo papel na aderência e formação de biofilmes, fator que contribui para a sobrevivência do micro-organismo em ambientes e superfícies extremas.^{13, 14}

Figura 4- Demonstração esquemática de porinas da *Acinetobacter baumannii*.

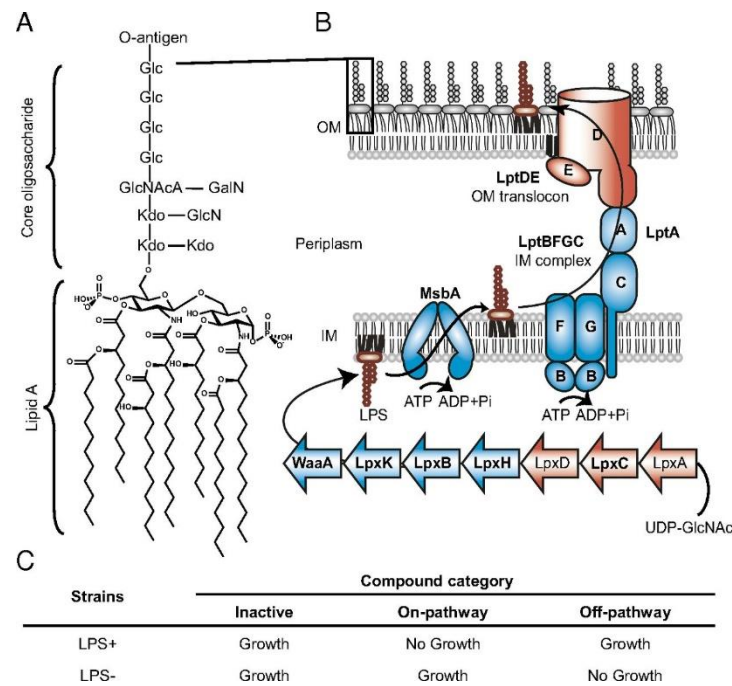


Fonte: Ramkumar Iyer et. al.. *Acinetobacter baumannii* OmpA Is a Selective Antibiotic Permeant Porin. *ACS Infect. Dis.*, 2018, 4 (3), pp 373–381.¹⁵

3.2.2 Lipopolissacarídeos e polissacarídeos capsulares

Em relação a essas estruturas na *A. Baumannii*, é importante discutir sobre os lipopolissacarídeos, que são resíduos de carboidratos presentes na membrana das bactérias que são importantes fatores de virulência. Essas endotoxinas são potentes estimuladores da resposta inflamatória em monócitos humanos, células que dependem de receptores Toll-like (TLR2), associados a resposta imune inata. Outro importante fator de virulência são os polissacarídeos capsulares (CPS), que conferem proteção contra a ação do complemento. Então esses componentes fortalecem a capacidade de se desenvolver e aumentar a população microbiana dessa espécie. A estrutura do LPS da *A. baumannii* pode ser observada na figura 5.

Figura 5- Representação do LPS da *Acinetobacter baumannii*.



Fonte: Zhang et al. PNAS | June 26, 2018 | vol. 115 | no. 26 | 6835.¹⁶

3.2.3 Vesículas de membrana externa

OMV's são vesículas com cerca de 20 a 200 nm de diâmetro secretadas por vários patógenos Gram-negativos. Elas participam como veículo de entrega de fatores de virulência para o interior da célula hospedeira, facilitando assim a interação do patógeno com o hospedeiro sem que haja contato próximo entre a bactéria e célula humana. Ela pode acarrear fatores de virulência, como as OMV's de *A.baumannii*, desencadeando uma resposta imune inata mais exacerbada e citotóxica em comparação com outras bactérias. Eles também estão relacionadas à propagação de resistência aos antibióticos e transferência de material genético como o gene carbapenemase OXA-24.¹

3.2.4 Biofilme

Os biofilmes são agregados de células microbianas que estão cercadas por matrizes exopolissacarídeas produzidas pelas células bacterianas em superfícies bióticas e abióticas. As variáveis físico-químicas que propiciam a formação dos biofilmes estão especificadas no quadro 1. Ele demonstra que os biofilmes conferem maior proteção contra antibióticos. Infecções associadas ao biofilme são de caráter crônicas, logo, requerem tratamento com antibióticos em doses mais altas. A presença deste agregados de células bacterianas promovem maior tempo de internação, e conseqüentemente uma perda econômica significativa.¹¹

Quadro 1- Fatores físico-químicos envolvidos na formação do biofilme de *A. baumannii*.

Physicochemical factors	General effects
Temperature	High temperature enhances cell hydrophobicity which results in biofilm formation. High temperature increases nutrient uptake which leads to increased biofilm formation. Production of chaperon-usher assembly is high at 28°C in <i>Acinetobacter baumannii</i> High temperature induces the production of polysaccharides.
Type and nutrient availability	Concentration-dependent effect on biofilm accumulation. Higher nutrient concentrations decrease biofilm accumulation due to detachment and reduced competition among bacterial isolates. Poor nutrient media increases biofilm production. Presence of sucrose, calcium, and phosphate enhances biofilm formation. Extreme nutrient limitation results in decreased exopolysaccharide synthesis and thus decreased biofilm formation.
Growth surface	Influences metal-ion-mediated cross-linking required for EPS synthesis. Surface roughness shelters bacteria against shear forces, allows time for change to irreversible attachment, and hence facilitates biofilm formation. Smooth surface coating could lead to reduced biofilm formation. Chemical and nutritional composition of organic surfaces promotes better bacterial adherence. Surface charge and hydrophobicity influence biofilm formation in electroactive microbes.
Iron concentration	Has a strain-dependent association with biofilm formation and type of iron source. Iron limitation triggers up-regulation of Baps. Higher iron concentration allows for increased resistance to certain antibiotics through signaling or interacting with the antibiotics themselves. Stimulates EPS production via repression of rhamnolipid production or inhibition of transcription regulator that leads to alginate synthesis. Iron limitation enhances acyl-homoserine lactone production.
Antimicrobial agents/ Disinfectants	Constitutes stress for enhanced induced gene regulation. Offers fitness advantage for resistant strains, resulting in biofilm formation. Hydrophilic antimicrobial coating repels bacterial adhesion, reduces biofilm formation.
Agitation	Flow movement influences the composition and cohesiveness of the EPS matrix formed during biofilm production. Influences the composition and physical properties by affecting the elasticity of the biofilm.
Quorum sensing molecules	It modulates cell functions such as pathogenesis, nutrient uptake, motility, cell communication, and production of secondary metabolites.
Electrostatic interactions	Bacteria attach rapidly and tightly to positively charged surfaces. Electrostatic repulsion disturbs cell contact with negatively charged surfaces.
pH and ion content	Divalent cationic ions enhance bacterial attachment to surfaces. Cations stabilize the interaction between negative charge surface and anionic substrates.

Fonte: Emmanuel C et al. *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments; Infection and Drug Resistance 2018;11.¹

3. 3 RESISTÊNCIA

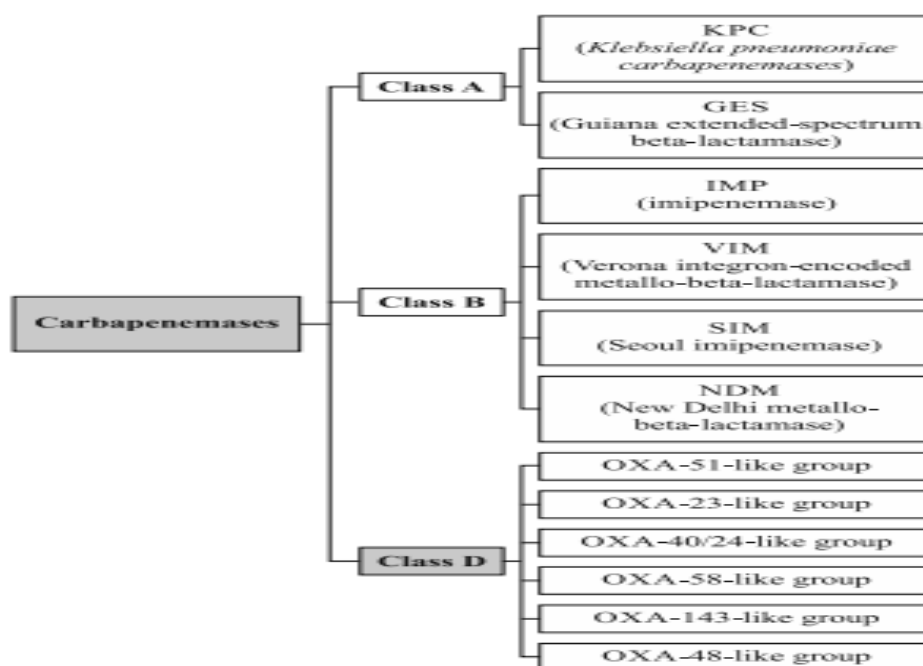
Antibióticos beta-lactâmicos são uma opção terapêutica importante no tratamento de infecções em geral.¹⁸ Dentre os beta-lactâmicos, podemos destacar os carbapenêmicos. Contudo, nos últimos anos foi observada um aumento na resistência ampliando-se aos carbapenêmicos.⁷ Os mecanismos que levam a resistência são múltiplos, como alterações genéticas que levam a modificação da estrutura da membrana celular, superexpressão de bombas de efluxo (EP), superexpressão de enzimas intrínsecas que degradam antibióticos, modificações de locais-alvo para antibióticos, aquisição de determinantes de resistência, transferência horizontal de genes de outras espécies como na classe de *Enterobactéria*, bastonetes gram negativos fermentadores e gênero *Acinetobacter*, além de outros não fermentadores, de acordo com o quadro 2 e as carbapenemases relevantes apresentadas no quadro 3, similares aos da *A. Baumannii*.¹²

Quadro 2- Tipos de resistências frequentes nos bastonetes Gram negativos.

Mecanismo de resistência	Classe/Subgrupo/Proteína
Beta-lactamases	A,B,C,D(OXA-24, OXA-51, OXA-58, OXA-143, OXA-235)
Bombas de efluxo	AdeABC, AdeFGH, AdeIJK, CraA, AmvA/AedF, TetB
Defeitos de permeabilidade	Porinas
Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos	Adeniltransferases, acetiltransferases, fosfotransferases
Outros mecanismos	Metiltransferases, peptidases C13 , proteínas de divisão celular

Fonte: Chang-Ro L et al. *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options; *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Vol 7, Art 55; 2017.¹³

Quadro 3- Carbapenemases clinicamente relevantes.



Fonte: Pawel Nowak, Paulina Paluchowska; *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance — role of carbapenemases. Fol. Hist. et Cyt.; vol. 54, no. 2, 2016; pp. 61–74.⁶

3.4 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES

Detecção precoce das multirresistências, medidas de controle efetivo da disseminação e prevenção são fundamentais para o controle desta bactéria.⁵ *A.baumannii* pode sobreviver em superfícies inanimadas por até 1 mês. A transmissão pode ocorrer tanto pelo contato direto como o contato com o ambiente onde está o microorganismo infectante/paciente. Em um estudo, as luvas e aventais dos profissionais estavam contaminados após contato com pacientes colonizados. Desta forma é importante que se faça a precaução de contato para que o patógeno não seja transmitido no ambiente hospitalar pelos profissionais de saúde. O quadro 4 mostra algumas

medidas de controle. Devido sua diversidade metabólica *A.baumannii* pode sobreviver em diversos ambientes, além da sua capacidade de formação de biofilme, contribuindo para aderência e colonização dos materiais médicos.¹ Um estudo demonstrou que a pele de 25% a 40 % dos profissionais de saúde está colonizada pelo *A. baumannii*, enfatizando a importância da lavagem das mãos.⁴

Outra importante medida é a vigilância epidemiológica dentro dos hospitais para um controle efetivo das infecções. Dessa forma manter os profissionais informados sobre os micro-organismos resistentes, sua localização espacial e temporal nas unidades hospitalares e o entendimento sobre a capacidade de colonização colabora com o controle.⁵

Quadro 4- Medidas de controle e prevenção para *A. baumannii*.

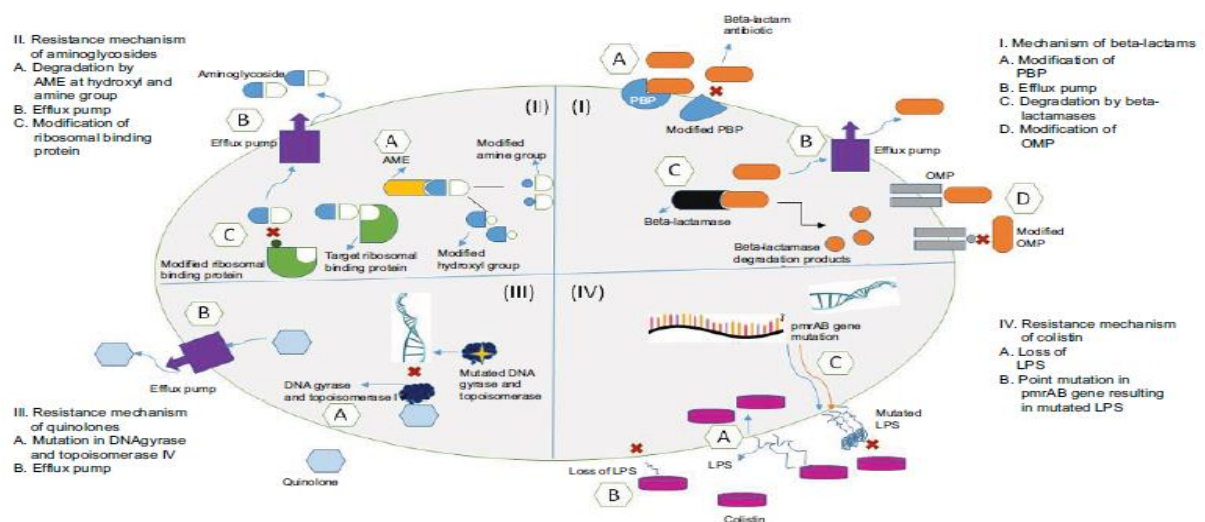
Medidas de controle e prevenção de infecções por <i>A. baumannii</i>	
Método	Especificações
Controle do ponto de origem	Detecção da origem é efetiva no cenário de surtos
Precauções padrão	Higiene das mãos e o uso de equipamentos de proteção individual (EPI's)
Limpeza e desinfecção ambiental	Contaminação ambiental generalizada é frequentemente tratada em cenário epidêmico e reservatórios ambientais provavelmente desempenham um papel neste panorama
Coorte de pacientes	Agrupar pacientes colonizados e infectados em uma unidade específica
Coorte de equipe médica	Designar equipe médica para cuidar apenas de pacientes colonizados ou infectados
Isolamento clínico	Requerido em alguns casos de surtos a fim de interromper a transmissão e permitir a completa desinfecção ambiental
Administração de antibióticos	Programas para promover o uso criterioso de antibióticos a fim de prevenir a emergência de mecanismos de resistência
Vigilância epidemiológica	Identificação de pacientes colonizados ou infectados para que as intervenções possam ser implementadas

Fonte: Lisa L. Maragakis^{1,2} and Trish M. Perl^{1,2}; *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1254–63.²

No Brasil o BrCAST (Comitê Brasileiro de Avaliação a Susceptibilidade Antimicrobiana), informa o perfil de distribuição das cepas endêmicas de *A. baumannii* nas diferentes regiões do

país, com o objetivo de fornecer dados epidemiológicos para controle efetivo de infecções. Estudos já demonstraram diferentes mecanismos de resistências conforme a figura 6.

Figura 6- Diferentes mecanismos de resistência em *A. baumannii*.



Fonte: Muhammad A et al. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infection and Drug Resistance* 2018;11.¹⁰

Atualmente, o uso de Polimixinas B e E, aminoglicosídeos e a tigeiciclina, um derivado da minociclina (tetraciclina), tem demonstrado resultados favoráveis. O maior número de casos sobre a utilização de tigeiciclina para infecções por *A.baumannii* MDR descreveu 266 pacientes que foram tratados isoladamente ou em combinação com outro agente e 120 pacientes que foram tratados com imipenem e sulbactam. Os pacientes que receberam tigeiciclina tiveram menores índices de resistência, menor probabilidade de sepse, menor probabilidade de serem febris e menor creatinina sérica em comparação com o grupo que recebeu Imipenem e sulbactam (um carbapenêmico associado a inibidor de betalactamase).¹¹

4 DISCUSSÃO

A descoberta da Penicilina por Alexander Fleming em 1928, tornou a história natural de muitas doenças infecciosas “incuráveis”, que antes não tinham opções terapêuticas, passivas de tratamento, o que lhe rendeu um Prêmio Nobel. Porém, os microorganismos começaram a desenvolver resistência logo após o primeiro uso das penicilinas, em 1941, e no ano seguinte já foi relatado caso de resistência a este antimicrobiano. Atualmente várias bactérias adquiriram resistência a diversos tipos de antibióticos, e *A.baumannii* é uma destas bactérias, a qual, hoje, já são relatadas resistência a quase todos os antibióticos disponíveis.¹⁰

Os carbapenêmicos são considerados de maior espectro antimicrobiano dentre os betalactâmicos, usados como última escolha em diversas ocasiões, porém foram documentadas cepas de *A.baumannii* altamente resistentes a esta classe de antibiótico descritas por todo o mundo.^{10,12} A Associação Britânica de Infecção recomenda ampicilina/sulbactam em casos de resistência aos carbapenêmicos, desde que *A.baumannii* seja susceptível ao sulbactam, porém existem amplas discussões discordantes, principalmente pelo fato de sua morfologia ser um coco bacilo.¹

A Polimixina B é um antibiótico de amplo espectro que leva a alterações na permeabilidade da membrana celular bacteriana causando sua morte. Mostra-se uma ótima opção contra bactérias Gram-negativas *in vitro*. Atualmente é utilizado contra microorganismos multirresistentes, dentre eles a *A.baumannii* em casos de extrema resistência.⁷

Em pacientes de UTI/CTI, a colistina ou Polimixina E tem maior ação comprovada quando em terapia combinada com carbapenêmicos ou rifampicina. Porém, resistências já foram relatadas, principalmente na Índia em cerca de 53%.¹⁰

Dado o rápido e extenso desenvolvimento de resistência aos antibióticos, várias tentativas foram feitas com o objetivo de criar estratégias de tratamento contra infecções por *A.baumannii*.¹⁴ Anticorpos monoclonais, probióticos, AMP's (Peptídeos antimicrobianos), quelantes de metais são opções alternativas que estão em estudo para uso futuro.¹⁰

Os carbapenêmicos poderiam ser as principais drogas utilizadas contra *A.baumannii*, contudo em Portugal e em outros países já foram relatados 100% de resistência aos carbapenêmicos. Dessa forma, nestas infecções onde os microorganismos apresentam resistencia aos carbapenêmicos, as opções terapêuticas de primeira linha podem ser as polimixinas, como a polimixina B e E (colistina). Outras classes como aminoglicosídeos e as tetraciclinas tem demonstrado resultados efetivo em testes *in vitro*, que como segunda opção podem ser utilizados no paciente.¹⁹

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência da *A. baumannii* multirresistente à antimicrobianos no mundo, vem se tornando um problema de saúde pública.

O uso indiscriminado de antimicrobianos pode acarretar em uma diminuição das opções terapêuticas, bem como o aumento na incidência de surtos hospitalares de microorganismos cada vez mais resistentes aos antibióticos.

Ensaio clínico e combinações terapêuticas são essenciais para favorecer o entendimento sobre as alternativas terapêuticas contra *A. baumannii*.

Destaca-se a importância de se dar ênfase nas medidas de controle e prevenção de infecções por microorganismos multirresistentes como vivenciado, atualmente, pela *A. baumannii* nos ambientes hospitalares.

A coleta de dados epidemiológicos pode favorecer na prevenção de transmissão e colaborar com o controle para evitar a disseminação de tipos de resistências nos diferentes microorganismos, principalmente os de ambientes hospitalares.

Vale a pena lembrar que os microorganismos hospitalares multirresistentes podem cada vez mais ampliar o panorama de resistência bacteriana acarretando prejuízos de vidas humanas.

Pesquisas devem ser cada vez mais desenvolvidas para o melhor entendimento da resistência bacteriana e a saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. Emmanuel C Eze, Hafizah Chenia, Mohamed, El Zowalaty; *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments; *Infection and Drug Resistance* 2018:11.

2. Lisa L, Maragakis, and Trish M. Perl; *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1254–63.

3. Garrity GM, Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT. 2005. *Bergey's manual of systematic bacteriology*, 2nd ed, vol 2, part B, p 425–437. Springer, New York, NY.

4. A. Alsultan, B. A. Evans, E. A. Elsayed, S. I. Al-Thawadi, A. Y. Al-Taher, S. G. B. Amyes, A. M. Al-Dughaym, and A. Hamouda High frequency of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Journal of Medical Microbiology* (2013), 62, 885–888.

5. Priscila Braga Vieira, Simone Ulrich Picoli; Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Clinical and Epidemiological Aspects; *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, volume 19 Número 2 Páginas 151-156 2015.

6. Pawel Nowak, Paulina Paluchowska; *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance — role of carbapenemases. *FOLIA HISTOCHEMICA ET CYTOBIOLOGICA*; Vol. 54, No. 2, 2016; pp. 61–74.

7. Ruthy Tal-Jasper, David E. Katz, Nadav Amrami, Dor Ravid, Dori Avivi, Ronit Zaidenstein, a, c Tsilia Lazarovitch, Mor Dadon, Keith S. Kaye, Dror Marchaima. Clinical and Epidemiological Significance of Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* Infections. May 2016 Volume 60 Number 5 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

8. Zineb Lachhab, Mohammed Frikh, Adil Maleb, Jalal Kasouati, Nouafal Doghmi, Yassine Ben Lahlou, Bouchra Belefquih, Abdelhay Lemnouer, and Mostafa Elouennass. Bacteraemia in Intensive Care Unit: Clinical, Bacteriological, and Prognostic Prospective Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, Volume 2017, Article ID 4082938, 9 pages.

9. Dr. Pragya Rani, Dr. Madhavi Latha, Dr. Sukrutha Gopal Reddy, and Dr. Anil Kumar Bilolikar1; A study of *Acinetobacter* from various clinical specimens & its antibiotic sensitivity pattern in a tertiary care hospital. Vol. 3 | Issue 4 | October - December 2015 *Journal of Medical and Scientific Research*.

10. Muhammad Asif, Iqbal Ahmad Alvi¹, Shafiq Ur Rehman; Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infection and Drug Resistance* 2018:11.
11. Yohei Doi, MD, Gerald L. Murray, and Anton Y. Peleg; *Acinetobacter baumannii*: Evolution of Antimicrobial Resistance—Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 February ; 36(1): 85–98.
12. Aoife Howard, Michael O’Donoghue, Audrey Feeney and Roy D. Sleator; *Acinetobacter baumannii* Bem emerging opportunistic pathogen. *Virulence* 3:3, 243–250; May/June 2012.
13. Chang-Ro Lee, Jung Hun Lee, Moonhee Park, Kwang Seung Park, Il Kwon Bae, Young Bae Kim, Chang-Jun Cha, Byeong Chul Jeong, and Sang Hee Lee. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options; *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Vol 7, Art 55; 13 of March 2017.
14. James C. Hurley; World-wide variation in incidence of *Acinetobacter* associated ventilator associated pneumonia: a meta-regression. *Hurley BMC Infectious Diseases* (2016) 16:577.
15. Ramkumar Iyer, Samir H. Moussa, Thomas F. Durand-Réville, Ruben Tommasi, and Alita Miller; *Acinetobacter baumannii* OmpA Is a Selective Antibiotic Permeant Porin. *ACS Infect. Dis.*, 2018, 4 (3), pp 373–381.
16. Ge Zhanga, Vadim Baidina, Karanbir S. Pahila, Eileen Moisona, David Tomaseka, Nitya S. Ramadoss, Arnab K. Chatterjee, Case W. McNamarac, Travis S. Youngc, Peter G. Schultzc, Timothy C. Meredithd, and Daniel Kahnea; Cell-based screen for discovering lipopolysaccharide biogenesis inhibitors. *PNAS* | June 26, 2018 | vol. 115 | no. 26 | 6835.
17. Kim UJ, Kim HK, Bem JH, Cho SK, Park KH, Jang HC; Update on the Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Medical Journal*, 2014.
18. Dror Marchaim, Shiri Navon-Venezia, David Schwartz, Jalal Tarabeia, Iris Fefer, Mitchell J. Schwaber, and Yehuda Carmeli¹. Surveillance Cultures and Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, May 2007, p. 1551–1555 Vol. 45, No. 5.
19. Chang-Hua Chen, Li-Chen Lin, Yu-Jun Chang, Yu-Min Chen, Chin-Yen Chang and Chieh-Chen Huang; Infection Control Programs and Antibiotic Control Programs to Limit Transmission of Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: Evolution of Old Problems and New Challenges for Institutes; *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2015**, *12*, 8871–8882.

