

## Infecções por *Acinetobacter baumannii* e mecanismos de resistência: revisão de literatura

### *Acinetobacter baumannii* infections and resistance mechanisms: literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n6-393

Recebimento dos originais: 10/11/2023

Aceitação para publicação: 14/12/2023

#### **Keyse Wenny Pamplona Barbosa**

Pós-Graduanda em Análises Clínicas e Diagnóstico Laboratorial

Instituição: Universidade da Amazônia (UNAMA)

Endereço: Avenida Alcindo Cacela, 287, Umarizal, Belém - PA, CEP: 66060-902

E-mail: barbosakeyse@gmail.com

#### **Suellen Emilliany Feitosa Machado**

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA)

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01, Cidade Universitária José da Silveira Netto, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: suellen\_feitosa\_@hotmail.com

#### **Sheyla Mara de Almeida Ribeiro**

Doutora em Ciências Biológicas Microbiologia

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA)

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01, Cidade Universitária José da Silveira Netto, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: smribeiro@ufpa.br

#### **Lucimar Di Paula dos Santos Madeira**

Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA)

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01, Cidade Universitária José da Silveira Netto, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: madeiraldds@ufpa.br

#### **RESUMO**

*Acinetobacter baumannii* é uma bactéria conhecida por sua extensa habilidade de resistência aos antimicrobianos, tornando-se um problema de saúde pública desde 1970, quando as primeiras cepas foram identificadas como resistentes a algum fármaco. Durante as últimas décadas, adquiriu uma gama de mecanismos de resistência que afetam, principalmente, os pacientes com a saúde comprometida. O objetivo desse trabalho foi elaborar uma revisão bibliográfica sobre resistência de *A. baumannii* a fármacos. Artigos científicos foram pesquisados nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *World Wide Science*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Science Direct* e PubMed (*National Library of Medicine*). Selecionou-se artigos científicos publicados e disponíveis em inglês e/ou português, que estivessem relacionadas a temática proposta, independente do ano de publicação. Os resultados demonstraram com as terapias combinadas entre de colistina + carbapenem e

colistina + sulbactam-ampicilina obtiveram os melhores resultados no tratamento. Em relação ao perfil epidemiológico, constatou-se que a maioria dos pacientes analisados nos artigos teve o trato respiratório afetado, sendo a maior parte do sexo masculino. A terapêutica relatada para *A. baumannii* resistente não apresentou decorrências clínicas totalmente satisfatórias e os dados sobre a infecção são poucos para a construção de um perfil epidemiológico concreto devido à escassez de materiais com o enfoque vinculados à bactéria e sua resistência a antimicrobianos. Sendo uma espécie que há anos é reconhecida por sua alta taxa de resistência, a carência em publicações se torna preocupante e forma um alarme a comunidade médica para que ocorra uma atenção maior para os casos de *A. baumannii*.

**Palavras-chave:** *Acinetobacter baumannii*, farmacoresistência bacteriana, virulência.

## ABSTRACT

*Acinetobacter baumannii* is a bacterium known for its extensive ability to resist antimicrobials, becoming a public health problem since 1970, when the first strains were identified as resistant to some drug. During the last decades, it has acquired a range of resistance mechanisms that mainly affect patients with compromised health. The aim of this work was to prepare a bibliographical review on the resistance of *A. baumannii* to drugs. Scientific articles have been researched in the databases of the Virtual Health Library (VHL), World Wide Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct and PubMed (National Library of Medicine). We selected scientific articles published and available in English and/or Portuguese, which were related to the proposed theme, regardless of the year of publication. The results were demonstrated with the combined therapies of colistin + carbapenem and colistin + sulbactam-ampicillin obtained the best results in the treatment. Regarding the epidemiological profile-co, it was found that the majority of the patients analyzed in the articles had the respiratory tract affected, being the majority of the male sex. Therapy reported for resistant *A. baumannii* did not show fully satisfactory clinical findings and data on infection are few for the construction of a concrete epidemiological profile due to the scarcity of focused materials linked to the bacterium and its resistance to antimicrobials. Being a species that has been recognized for years for its high rate of resistance, the lack of publications becomes worrisome and forms an alarm in the medical community for a greater attention to be paid to the cases of *A. baumannii*.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, pharmabacterial resistance, virulence.

## 1 INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* pertence à família Moraxellacea, compreendendo cocobacilos Gram negativos que não apresentam motilidade, incapazes de fermentar a glicose e oxidase negativos (CANGUSSU, 2020; IBRAHIM *et al.*, 2021). *Acinetobacter baumannii* é uma bactéria oportunista associada principalmente a infecções nosocomiais, sobretudo Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) (SCARCELLA; SCARCELLA; BERETTA, 2017). Por ser um microrganismo com grande capacidade de adquirir resistência à antimicrobianos e colonizador de diversas superfícies por longos períodos, é considerada um problema de saúde pública em nível mundial (VIEIRA; PICOLI, 2015).

A resistência aos antimicrobianos é um problema reconhecido em nível mundial, ao qual tem-se associado os óbitos de aproximadamente 5 milhões de pessoas direta e/ou indiretamente, sendo causada, principalmente, pelo uso desenfreado de antibióticos (ARAÚJO *et al.*, 2023). As bactérias resistentes a antibióticos podem ser categorizadas segundo a quantidade de classes às quais possuem resistência: multirresistentes (MDR – do inglês: *multidrug-resistant*) são bactérias com resistência a pelo menos uma substância em mais de três classes; extensivamente resistentes (XDR - do inglês: *extensively drug-resistant*) são resistentes a ao menos um antibiótico em cada classe de antimicrobianos; pan-resistentes (PDR - do inglês: *pandrug-resistant*) são resistentes a todas as classes (MAGIORAKOS *et al.*, 2012). As espécies que mais possuem resistência e estão relacionadas ao maior número de IRAS são chamadas de “grupo ESKAPE”, formado por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e demais espécies do gênero *Enterobacter* (RICE, 2008; IBRAHIM *et al.*, 2021).

*A. baumannii* destaca-se pelo fácil desenvolvimento sem a necessidade de temperaturas tão específicas, formando biofilmes e sendo resistente à ação de desinfetantes. Ademais, a espécie também regula seus mecanismos de resistência de forma única e obtém outros por sequências de inserção, íntegrans, transposons e plasmídeos (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016). Entre as IRAS causadas por bactérias Gram-negativas, *A. baumannii* foi capaz de causar de 2 a 10% do total de infecções, com uma taxa de resistência em crescimento segundo estudo realizado em 2017, o qual mostrou um aumento de mais de 40% em nível mundial entre 2004 e 2014 (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014; GIAMMANCO *et al.*, 2017; TOWNER, 2009).

Com o surgimento da pandemia de SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), essa preocupação se acentuou pela quantidade de pacientes hospitalizados que passam por procedimentos invasivos, como ventilação mecânica e uso de cateteres, aumentando o risco de contaminação por patógenos em geral (SOUZA; BEZERRA; TRINDADE, 2021). Além disso, é importante destacar que inicialmente o protocolo médico consiste em tratar dos sintomas do COVID-19, que geralmente se assemelham à sintomatologia de uma pneumonia bacteriana, com tosse, febre e achados radiológicos (CONFESSOR *et al.*, 2021). Esse comportamento culmina em uma prescrição exagerada de antibióticos, o que pode proporcionar um aumento da incidência de resistência bacteriana (USMAN; FAROOQ, HANNA, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou em 2017 uma lista de microrganismos prioritários resistentes, todos com significativa participação neste problema de saúde pública. *A. baumannii* se encontra na primeira das três divisões da tabela, classificada pelo nível de urgência na necessidade de novos antibióticos, ou seja, a espécie é de categoria

crítica, principalmente as cepas produtoras de carbapenemases (KADOSAKI; SOUSA; BORGES, 2012).

Diante da problemática apresentada, este trabalho teve como objetivo elaborar uma revisão bibliográfica narrativa sobre infecções causadas por *A. baumannii*, enfatizando o perfil dos infectados e a eficácia de antibióticos empregados no tratamento.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho tratou-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos para a foi realizada nas bases de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *World Wide Science*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Science Direct* e PubMed (*National Library of Medicine*) mediante ao uso dos descritores: "*Acinetobacter baumannii*" e "*treatment*" e "*drug resistance*" ("*mdr*" ou "*multidrug resistant*") e/ou ("*pdr*" ou "*pan-drug resistant*") e/ou ("*xdr*" ou "*extensively drug-resistant*") e "*infection*" e/ou "*resistance*" e "*epidemiology*" e/ou "*infection profile*". Foram considerados artigos científicos publicados e disponíveis em inglês e/ou português, que estivessem relacionadas a temática proposta, independente do ano de publicação. Não foram considerados trabalhos acadêmicos, artigos de opinião e/ou de reflexão, trabalhos que não estivessem relacionados à temática ou que estavam disponíveis em outro idioma que não fosse o português, o espanhol e o inglês.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 IMPORTÂNCIA CLÍNICA

Em geral, as cepas de *A. baumannii* são consideradas microrganismos oportunistas, colonizando com frequência pacientes hospitalizados. Sobretudo, as infecções estão relacionadas a alguns fatores de risco. São mais comuns após períodos extensos de hospitalização, em pacientes do sexo masculino, mais velhos, alcoólatras, com histórico tabágico, diagnosticados com diabetes *mellitus*, doença renal e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Pneumonias (hospitalares ou adquiridas em comunidade), bacteremias, endocardites, infecções de pele e de tecidos moles, infecções de trato urinário e meningites são as patologias mais encontradas nos pacientes acometidos. Porém, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) onde há o uso de ventilação mecânica, a pneumonia ainda é a manifestação mais comum (DIJKSHOORN; NEMEC; SEIFERT, 2007; IBRAHIM *et al.*, 2021; LYNCH; ZHANEL; CLARK, 2017; MCCONNELL; ACTIS; PACHÓN, 2013).

A contaminação por *A. baumannii* na pele de indivíduos com a barreira epidérmica comprometida pode retardar a cicatrização dos ferimentos e migrar para tecidos vizinhos,

possivelmente gerando bacteremia. Esse tipo de infecção foi anteriormente associado a queimados, pela alta incidência de contágio nos centros de queimados, e em sobreviventes de desastres naturais ou de áreas de conflito. Estudos apontam para a teoria de que a morfina usada nesses casos pode elevar os riscos provocados pela colonização de *A. baumannii* em virtude de uma imunossupressão. Nos campos de guerra, a infecção se torna mais delicada pela possibilidade de celulite infecciosa e fascíte necrosante, necessitando de desbridamento cirúrgico para a remoção do tecido necrosado e medicamentos específicos – um problema para países com economia e sistema de saúde fragilizados (SEBENY; RIDDLE; PETERSEN, 2008).

Sua importância clínica implica em alta incidência de cepas multirresistentes, extensivamente resistentes e pan-resistentes em ambiente hospitalar com a presença de indivíduos imunocomprometidos; sua habilidade de permanecer em diversos meios, incluindo os secos e inertes como colchões, travesseiros, vidros e algodão, por meses, é uma preocupação da comunidade médica (SHARMA *et al.*, 2014; WENDT *et al.*, 1997). Essa resistência caracteriza a dificuldade no tratamento pela limitação de antibióticos, o que é um fator complexo para a erradicação do patógeno (SHARMA *et al.*, 2014).

### 3.2 EPIDEMIOLOGIA

Como mencionado, as cepas de *A. baumannii* são encontradas em hospitais, principalmente em UTIs pela facilidade em colonizar indivíduos imunossuprimidos, sobrevivência em superfícies e vasta expressão de mecanismos de resistência. As infecções em comunidades são raras, porém podem ser registradas em países tropicais e subtropicais, com tendência a atingir pacientes com comorbidades e outros fatores de risco (DEXTER *et al.*, 2015). Elevados registros de infecções em UTI demonstraram a presença de surtos de *A. baumannii* em diversos continentes, principalmente em países da Europa, América do Norte e América do Sul (VIEIRA; PICOLI, 2015).

Os sítios mais afetados pela presença das cepas são o trato respiratório (53,1%), feridas de procedência operatória (18,8%), sangue (15,6%) e urina (10,2%). A maioria dos infectados está relacionada a traumas ou procedimentos invasivos, que evoluem rapidamente para infecções mais graves como pneumonia e bacteremia. O índice de mortalidade pode variar de 40 a 60% (RAWSON *et al.*, 2020). A taxa de mortalidade por *A. baumannii* causada por pneumonia associada à ventilação mecânica varia de 40 a 70%, e para infecções da corrente sanguínea varia de 28 a 43% (IBRAHIM *et al.*, 2021).

Casos de cepas resistentes aos antibióticos carbapenêmicos, registrados em hospitais civis nos Estados Unidos, Canadá, América do Sul, Europa, África, Oriente Médio, Sudeste

Asiático e Austrália, foram relatados (HAMIDIAN; NIGRO, 2019). A incidência de infecções por *A. baumannii* que produzem carbapenemases varia dependendo do país, hospital, se o paciente está na UTI ou enfermaria e pelo sítio principal de onde a amostra foi coletada (RAWSON *et al.*, 2020).

A América do Sul é um dos continentes mais afetados por infecções causadas por *A. baumannii*, com países como a Argentina (60%) e Brasil (56%) com as maiores incidências. Um estudo realizado em hospitais do continente relatou a prevalência de cepas que adquiriram a capacidade de hidrolisar carbapenêmicos: OXA-51, OXA-23, OXA-72, OXA-132, OXA-65, OXA-69 e OXA-64 (KURIHARA *et al.*, 2020). As OXA-23 são os mais encontrados no Brasil, enquanto na Argentina a prevalência é de oxacilinas-resistentes do tipo OXA-58 (KURIHARA *et al.*, 2020; VIEIRA; PICOLI, 2015).

Em nível nacional, o primeiro surto por cepas multirresistentes de oxacilina do tipo OXA-23, a mais prevalente com incidência de 25-45% dos casos estudados, ocorreu no ano de 1999 em um hospital de Curitiba. As OXAs são as mais preponderantes, porém há relatos de variantes metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ L) do tipo IMP-1 (encontrada pela primeira vez em 2003) e IMP-6. A resistência a imipenem dentro do gênero *Acinetobacter* aumentou em pouco mais de uma década, passando de 12,6% em 1999 a 71,4% em 2010. Em 2005, as infecções por *A. baumannii* multirresistente representavam 8,8% do total de infecções que acometiam pacientes em UTI em todo o território nacional, que apresenta uma incidência de cepas multirresistente principalmente nas regiões sul e sudeste (VIEIRA; PICOLI, 2015).

Souza, Bezerra e Trindade (2021) realizaram entre 2017 a 2018 uma análise sobre os casos de infecções por *A. baumannii* dentro de um hospital oncológico de Belém, Pará. Das 4.255 amostras coletadas em 2017, 29,57% (1.258) testaram positivo para o gênero *Acinetobacter*, com a presença de 4,69% (58) de cepas de *A. baumannii*. Em 2018, do total de 4.837 amostras, 35,75% (1.258) foram registradas como *Acinetobacter* e dessas 7,69% (133) eram da espécie *A. baumannii*. A maioria das amostras adveio de uroculturas, seguido de hemoculturas, amostras traqueais e demais fluidos. Os pacientes eram predominantemente mulheres idosas e em UTIs, porém o trato respiratório afetado era uma particularidade presente em ambos os sexos no estudo.

### 3.3 FATORES DE VIRULÊNCIA DE *A. baumannii*

Espécies de bactérias do gênero *Acinetobacter* expressam diversos fatores de virulência, os quais são essenciais na sobrevivência e proporcionam adaptação no ambiente (CANGUSSU, 2020). A patogênese de *A. baumannii* se dá devido a uma combinação de fatores de virulência

que, em conjunto, causam uma infecção. A superfície bacteriana é constituída por uma infinidade de componentes moleculares, que interagem com o meio ambiente (MEA; YONG; WONG, 2021). A proteína de membrana externa A (OmpA) é a mais registrada entre as cepas; todavia, outras estruturas estão envolvidas, como o lipopolissacarídeo (LPS), as fosfolipases e os biofilmes (JACOBS *et al.*, 2010). O Quadro 1 associa alguns fatores de virulência presentes em *A. baumannii* e suas respectivas funções.

Quadro 1. Fatores de virulência expressos por *Acinetobacter baumannii* e suas funções para o estabelecimento de processos infecciosos

Fator de virulência	Função(ões)	Referências
OmpA (porina)	Conectar-se à mitocôndria e incitar a morte celular pela liberação do citocromo e o fator indutor de apoptose; Adesão às células epiteliais, aumentando o poder invasor; Auxiliar as cepas a crescerem em soro humano por se comunicarem com inibidores solúveis da via alternativa do complemento; Diminuição da motilidade; Formação do biofilme.	JACOBS <i>et al.</i> , 2010; YANG <i>et al.</i> , 2019
Lipopolissacarídeo (LPS)	Ativação da resposta imune inata e aumento de resposta inflamatória.	KNAPP <i>et al.</i> , 2006; LUKE <i>et al.</i> , 2010
<i>Pili</i>	Motilidade; Aderência; Medeiam a fixação e a formação de biofilme.	YANG <i>et al.</i> , 2019; MEA; YONG; WONG, 2021
Polissacarídeo capsular/ Cápsula polissacarídica	Interfere na resposta imune inata ( <i>in vitro</i> , cepas sem o polissacarídeo se mostraram incapazes de evoluir a colonização); Bloqueia o acesso do complemento à parede celular bacteriana e previne a ativação.	CANGUSSU, 2020; KNAPP <i>et al.</i> , 2006; LUKE <i>et al.</i> , 2010
Fosfolipases	Catalisar e fragmentar os fosfolipídios das células do hospedeiro; Lise das células e auxilia na degradação das barreiras presentes nas mucosas; Facilita a entrada da bactéria no meio intracelular.	LUKE <i>et al.</i> , 2010
Biofilme	Auxílio na adesão a superfícies; Sobrevivência sob condições ambientais adversas; Diminuição da difusão de medicamentos através das células bacterianas; Causa a persistência de isolados clínicos em ambientes agressivos com resistência a múltiplas drogas.	SAIPRIYA <i>et al.</i> , 2019; YANG <i>et al.</i> , 2019
Proteínas de Ligação à Penicilina (PLP)	Agem nas etapas finais de produção da camada de peptidoglicano, melhorando a estabilidade das cepas.	VILA; MARTÍ; SÁNCHEZ-CÉSPEDES, 2007
Proteínas associadas ao biofilme (BAP)	Aderência; Desenvolvimento e maturação do biofilme.	MEA; YONG; WONG, 2021
Vesículas de membrana externa	Transportar os fatores de virulência (transferência de genes horizontal e proteção contra o sistema imune) como as OmpA para o meio intracelular para resultar em apoptose.	VILA; MARTÍ; SÁNCHEZ-CÉSPEDES, 2007
Gene blaOXA-24	Facilita a disseminação da resistência aos antibióticos.	VILA; MARTÍ; SÁNCHEZ-CÉSPEDES, 2007
Bombas de efluxo e porinas	Proteção e permeabilidade aos antimicrobianos.	CASTILHO <i>et al.</i> , 2013

Fonte: As autoras (2023)

### 3.4 ANTIBIOTICOTERAPIA FRENTE A *A. baumannii*

Os carbapenêmicos são antibióticos importantes no tratamento de infecções devido ao largo espectro de ação, possuindo atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Eles são  $\beta$ -lactâmicos, que não conseguem se difundir com facilidade pelas paredes celulares das bactérias. Assim, invadem Gram-negativas movendo-se entre porinas, também conhecidas como proteínas da membrana externa. Portanto, exibem atividade bactericida ligando-se às PLPs (NGUYEN; JOSHI, 2021). Atualmente, algumas das bactérias que representam ameaças urgentes para a saúde comunitária são: *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenêmicos, *Clostridium difficile*, Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos e *Neisseria gonorrhoeae* resistente a antimicrobianos (GALVÃO *et al.*, 2023).

Uma grande proporção de cepas de *A. baumannii* é resistente aos antibióticos da classe dos carbapenêmicos (CRAB: *Carbapenem resistance Acinetobacter baumannii*), ou seja, tem-se *A. baumannii* extensivamente resistente a medicamentos (XDR) ou resistente a pandrogas (PDR). As taxas de resistência aos carbapenêmicos excedem 90% em algumas partes do mundo, e as taxas de mortalidade para as infecções mais comuns como pneumonia adquirida em hospital e infecções da corrente sanguínea, podem aproximar-se de 60% (ISLER *et al.*, 2019). Por isto, a OMS classificou *A. baumannii* como uma prioridade na lista de prioridades globais para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos (JO; KO, 2021).

Desde o surgimento dos primeiros casos de cepas de *A. baumannii* resistentes, o tratamento vem se tornando um problema de saúde pública pela dificuldade em tratar a infecção utilizando um antimicrobiano totalmente eficaz (SIRIJATUPHAT; THAMLIKITKUL, 2014). Os antimicrobianos atuais para CRAB (polimixinas, tigeciclina e, às vezes, aminoglicosídeos) estão longe de ser opções terapêuticas perfeitas devido às suas propriedades farmacocinéticas e ao aumento das taxas de resistência (ISLER *et al.*, 2019). Contudo, além dos isolados resistentes à polimixina, a resistência à tigeciclina tem sido cada vez mais relatada em *A. baumannii* (JO; KO, 2021). Colistina e a tegaciclina, os antibióticos mais comumente usados contra bacilos Gram negativos produtores de carbapenemases, tornaram-se ineficientes devido à resistência aos antibióticos (NIE *et al.*, 2020).

Tigeciclina mostrou resultados variáveis tanto de forma monoterápica quanto em combinação a outros medicamentos. Segundo Shin *et al.* (2012) e Chuang *et al.* (2014), o uso em pacientes com pneumonia por *A. baumannii* MDR não gerou resultados clínicos satisfatórios; Shin *et al.* (2012) recomendaram a monoterapia apenas em pacientes mais graves para a erradicação microbiológica que pode auxiliar os casos críticos. Chuang *et al.* (2014) demonstraram resultados semelhantes ao apontar o aumento da taxa de mortalidade no grupo

de pacientes, advertindo que a escolha pela tigeciclina deve ser feita de forma cautelosa, mesmo para o tratamento de pacientes mais graves.

A preocupação pela taxa de mortalidade por tigeciclina é uma narrativa presente também em outros estudos, como Ye e colaboradores (2016) e Ye *et al.* (2011). Todavia, o último estudo citado gerou dúvidas sobre a origem desse aumento: seria pela ineficácia leve do antibiótico ou pela gravidade elevada dos pacientes, a qual tornaria difícil a resposta bacteriológica. Zhou *et al.* (2019) relataram alguns pontos positivos sobre a utilização, dispondo sobre uma taxa de sucesso clínico de 70%, apoiando que tratamentos mais longos e em concentração mínima mais baixa poderiam sustentar uma erradicação biológica segura, sem grandes eventos adversos.

Para Lv *et al.* (2020) e Maardorp *et al.* (2021), o uso da tigeciclina em combinação a outras drogas representou resultados benéficos. Cefoperazona-sulbactam junto a tigeciclina em infecções pulmonares por *A. baumannii* MDR mostram a possibilidade de redução da resposta inflamatória pulmonar, resultando em um prognóstico melhor aos pacientes; para indivíduos em unidades de internação, a combinação com colistina aumentou a sobrevivência hospitalar.

De forma isolada e em comparação a tigeciclina, a colistina se mostrou favorável para Chuang *et al.* (2014), porém o mesmo estudo mostrou que os níveis de nefrotoxicidade gerados por essa terapia são altos. Para Oliveira *et al.* (2020), pacientes com osteomielite causada por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos tiveram os piores resultados no tratamento com colistina isolada; a incidência de insuficiência renal foi alta entre o grupo analisado. Ademais, os estudos realizados em comparação de colistina isolada com colistina combinada tiveram um resultado pouco positivo para a monoterapia (JEONG *et al.* 2016; KARA *et al.*, 2015; YE *et al.*, 2016).

Colistina + sulbactam-ampicilina e colistina + carbapenem resultados positivos. Segundo Shields *et al.* (2012), Shi *et al.* (2019) e Seok *et al.* (2021), a utilização da colistina em sinergia ao carbapenem demonstrou melhores resultados clínicos e menor taxa de mortalidade em relação a monoterapia, todavia, Shi *et al.* (2019) apontaram a problemática sobre a utilização dessa combinação ter sido utilizada apenas em pacientes mais graves.

Colistina + sulbactam-ampicilina, segundo Kalin *et al.* (2014) e Makris *et al.* (2018), demonstrou maior depuração biológica e cura precoce respectivamente, entretanto, Kara *et al.* (2015) apontam que essa combinação junto ao carbapenem apresentou alta taxa de mortalidade mesmo com alta taxa de erradicação bacteriológica. Todos os três estudos relatam casos de pneumonia associada a ventilação mecânica, a diferença entre os resultados pela adição de um

terceiro medicamento ao tratamento pode ser notada, porém Kara *et al.* não apontam se isso seria o motivo para essa alteração nos resultados.

A monoterapia de sulbactam foi alvo de estudos como uma opção em relação as demais terapias em dois estudos. Ye *et al.* (2016) relataram uma erradicação biológica melhor, fazendo uma observação sobre a combinação dessa substância com o carbapenem em quantidades mínimas para o tratamento de *A. baumannii* MDR. Jeong *et al.* (2016). demonstraram que altas doses de sulbactam para o tratamento de pneumonia associada a ventilação por *A. baumannii* MDR pode ser uma opção, porém o estudo também relata um percentual de 35% de falha precoce. Em ambos, o resultado não foi totalmente satisfatório.

Minociclina e sulfametoxazol-trimetoprim demonstraram resultados razoáveis. O primeiro, segundo Seok *et al.* (2021) e colaboradores, mostrou as melhores respostas biológicas em comparação a colistina. Raz-pasteur *et al.* (2019) apontaram que a utilização de sulfametoxazol-trimetoprim em infecções leves por *A. baumannii* resistente a carbapenem pode ser viável quando em comparação aos demais antibióticos.

Os resultados apresentados por todos os estudos analisados não conferem respostas concretas sobre a utilização desses medicamentos. Condições adversas são as problemáticas mais relatadas pelos autores, e há carência de pesquisas mais aprofundadas. Todavia, é notável que a dificuldade no tratamento desses indivíduos é algo que perdura a anos, tornando a cura clínica rápida e eficaz desses pacientes uma questão ainda não bem elucidada.

### 3.5 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *A. baumannii* AOS ANTIBIÓTICOS

De acordo com Kyriakidis *et al.* (2021), os mecanismos de resistência aos antibióticos podem ser classificados em três grupos: I) redução da permeabilidade da membrana ou aumentando o efluxo do antibiótico, impedindo o acesso ao alvo; II) as bactérias podem “proteger” ou “camuflar” o alvo do antibiótico por mutação genética ou modificação pós-tradução; III) os antibióticos podem ser diretamente inativados por hidrólise ou modificação.

Chamadas de “naturalmente transformáveis”, o gênero *Acinetobacter* registra resistência desde 1970, principalmente contra beta-lactâmicos, quinolonas e aminoglicosídeos (COELHO *et al.*, 2004). Cepas de *A. baumannii* podem sobreviver por longos períodos no ambiente, o que auxilia na contribuição de sua disseminação e disseminação de cepas MDR patogênicas. O aumento no uso de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos contribuiu para o surgimento de cepas resistentes a medicamentos e para o rápido desenvolvimento de cepas resistentes (IBRAHIM *et al.*, 2021). A alta incidência de cepas resistentes a antibióticos, com habilidade

de agregar mecanismos de resistência e facilidade na transferência genética são características da espécie (COELHO *et al.*, 2004).

Esses mecanismos podem surgir de forma inerente ou adquirida, e são mediados por fatores como a perda de permeabilidade na membrana e síntese de enzimas betalactamases, que danificam as estruturas dos beta-lactâmicos e, portanto, são causa de cepas multirresistentes (VIEIRA; PICOLI, 2015). Os principais mecanismos de resistência que o gênero apresenta contra os beta-lactâmicos, além da hidrólise enzimática, compreendem modificações nas porinas (proteínas de membrana externa) e nas PLPs e o aumento na expressão dos sistemas de efluxo (KADOSAKI; SOUSA; BORGES, 2012). As PLPs são proteínas encontradas na membrana citoplasmática da bactéria, consistindo no alvo dos antibióticos. No caso dos  $\beta$ -lactâmicos, ocorre a ligação das partículas às PLPs no espaço periplasmático, local entre a membrana externa e membrana citoplasmática, ou a substância é expelida do meio intracelular pelas bombas de efluxo (SANTANA *et al.*, 2014).

*A. baumannii* destaca-se por sua impressionante plasticidade genética, facilitando rápidas mutações e rearranjos genéticos, bem como pela presença de íntegrans e transposons, que moldam os genomas bacterianos e, em última análise, a evolução (KYRIAKIDIS *et al.*, 2021). Íntegrans e transposons são elementos genéticos presentes no cromossomo da bactéria ou no plasmídeo, também são usados pelo gênero em sua resistência. Os diversos genes de resistência transportados por esses elementos são responsáveis por codificar a produção de enzimas como as betalactamases de amplo espectro (ESBL, do inglês: *Extended Spectrum Beta-Lactamases*) e metalobetalactamases (SANTANA *et al.*, 2014).

Dentro da classe das betalactamases, as carbapenemases são as mais multifuncionais pois possuem um grande espectro de ação, com sua codificação inicialmente sendo relacionada ao cromossomo bacteriano (espécie-específico). Todavia, se conhece que esse papel se refere ao plasmídeo, gerando um alerta global de disseminação entre as cepas (VIEIRA; PICOLI, 2015).

Em nível mundial, as metalobetalactamases dos tipos IMP, VIM e NDM são as mais encontradas. Entretanto, as carbapenemases do tipo oxacilinas pertencentes a classe D de Ambler são as mais frequentes, principalmente em ambientes hospitalares. No Brasil, a incidência de oxacilinas OXA-23, OXA-51, OXA-58 e OXA-143 são as mais relatadas. Genes como o *IpxC*, *IpxD*, *pmrA* e *pmrB* são sintetizados para a resistência à polimixina B, substância que também tem como empecilho o gene *blaOXA-72*, responsável por uma gama de resistência a antimicrobianos (NASCIMENTO *et al.*, 2021).

*A. baumannii* possui um número menor de porinas em sua membrana externa em relação as outras bactérias Gram-negativas, pela carência de OMPs que constituem seus canais, diminuindo o fluxo de substâncias para o interior da sua estrutura, ou seja, modificando sua permeabilidade. Essa redução nas proteínas de membrana externa é vista como uma das teorias para sua alta resistência em relação as demais bactérias (MAMPRIM *et al.*, 2016).

A tigeciclina, antibiótico que inibe o crescimento bacteriano ligando-se à subunidade 30S do ribossomo e bloqueando a entrada do RNA transportador, é derivada da tetraciclina e foi sintetizada para superar o mecanismo comum de resistência à tetraciclina. No caso de *A. baumannii*, a resistência a este antibiótico é adquirida por superexpressão de bombas de efluxo e modificação de locais de ligação à tigeciclina nos ribossomos por mutação (JO; KO, 2021).

#### 4 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos analisados não corroborou em desfechos satisfatórios em sua conclusão clínica. Ou seja, os pacientes que por ventura se mostraram susceptíveis durante o tratamento obtiveram, ao fim da infecção por *A. baumannii*, alguma complicação como a nefrotoxicidade. Com isso, não é possível afirmar a melhor opção entre os antibióticos vistos para um público em geral, principalmente quando todos apresentam pelo menos um resultado insatisfatório em algum estudo, com número não controlado de óbitos e/ou inalterações na sintomatologia da infecção. Todavia, se tratando de dados brutos, os melhores resultados foram vistos na utilização de terapia combinada por colistina + carbapenem e colistina + sulbactam-ampicilina, porém os autores alertam para a cautela no uso desses medicamentos pelo histórico de alta taxa de mortalidade apresentado em alguns casos. Os dados quantitativos relacionados a infecção e ao perfil dos pacientes ainda é limitado a estudos isolados sobre epidemias em hospitais e comunidades, o que torna a vigilância desse microrganismo algo raso e sem evidências maiores.

Há uma escassez de publicações que possuam o enfoque no perfil do paciente; com isso, é plausível argumentar fortemente sobre o papel vago dessas características na infecção. A falta de estudos epidemiológicos sobre infecções prejudica o avanço nos estudos sobre a espécie. Sem esses dados, é difícil realizar uma análise ampla sobre as contaminações causadas por cepas resistentes. Com isso, o conhecimento quantitativo é vago, sem números reais em nível internacional ou nacional, dos pacientes infectados e seu tratamento. Sendo uma bactéria que há anos é reconhecida por sua alta taxa de resistência, a carência em publicações se torna preocupante e forma um alarme a comunidade médica para que ocorra uma atenção maior para os casos de *A. baumannii*.

## REFERÊNCIAS

- ANTUNES, L.C.; VISCA, P.; TOWNER, K.J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. **Pathogens and Disease**, v.71, n.3, p.292–301, 2014.
- ARAÚJO, B.L.A.; SOUZA, D.Q.; MARTINS, G.L. *et al.* O impacto da resistência antimicrobiana bacteriana no manejo da Sepsis Neonatal. **Brazilian Journal of Development**, v.9, n.9, p.25645-25655, 2023.
- CANGUSSU, E.W.S. Importância do *Acinetobacter baumannii* no ambiente hospitalar. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v.8, n.1, p.41-46, 2020.
- CASTILHO, S.R.A.; GODOY, C.S.M.; GUILARDE, A.O. *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.
- CHUANG, Y.C.; CHENG, C.Y.; SHENGET, W.H. *et al.* Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. **BMC Infectious Diseases**, v.14, n.1, p.1-8, 2014.
- COELHO, J.; WOODFORD, N.; TURTON, J. *et al.* Multiresistant *Acinetobacter* in the UK: how big a threat? **Journal of Hospital Infection**, v.58, n.3, p.167-169, 2004.
- CONFESSOR, M.V.A.; ARAÚJO, V.T.S.; DANTAS, M.I.L. *et al.* Antibioticoterapia exacerbada no tratamento da COVID-19: um fator impactante na resistência à antibióticos. **Medicina: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento**, Ponta Grossa - PR: Atena, 3.ed., p. 21-29. 2021.
- DEXTER, C.; MURRAY, G.L.; PAULSEN, I.T. *et al.* Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. **Expert review of anti-infective therapy**, v.13, n.5, p.567-573, 2015.
- DIJKSHOORN, L.; NEMEC, A.; SEIFERT, H. An increasing threat in hospitals: multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. **Nature Reviews Microbiology**, v.5, n.12, p.939–951, 2007.
- GALVÃO, A.L.Z.; BRANDÃO, L.M.; MALHEIROS, A.J.S. *et al.* O alarmante aumento da resistência bacteriana a antimicrobianos. Seria o uso inapropriado destes um fator de influência? **Brazilian Journal of Health Review**, v.6, n.4, p.18589-18602, 2023.
- GIAMMANCO A.; CALÀ, C.; FASCIANA, T. *et al.* Global Assessment of the Activity of Tigecycline against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens between 2004 and 2014 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. **mSphere**, v.2, n.1, p. e00310-e00316, 2017.
- HAMIDIAN, M.; NIGRO, S.J. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Microbial Genomics**, v.5, n.10, 2019.

IBRAHIM, S.; AL-SARYII, N.; AL-KADMY, I.M.S. *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. **Molecular Biology Reports**, v.48, p.6987–6998, 2021.

ISLER, B.; DOI, Y.; BONOMO, R.A. *et al.* New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.63, n.1, p.e01110-18, 2019.

JACOBS, A.C.; HOOD, I.; BOYD, K.L. *et al.* Inactivation of phospholipase D diminishes *Acinetobacter baumannii* pathogenesis. **Infection and Immunity**, v.78, n.5, p.1952-1962, 2010.

JEONG, I.B.; NA, M.J.; SON, J.W. *et al.* High-dose sulbactam treatment for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Korean Journal of Critical Care Medicine**, v.31, n.4, p.308-316, 2016.

KADOSAKI, L.L.; SOUSA, S.F.; BORGES, J.C.M. Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.93, n.2, p.128-135, 2012.

KALIN, G.; ALP, E.; AKIN, A. *et al.* Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. **Infection**, v.42, n.1, p. 7-42, 2014.

KARA, I.; YILDIRIM, F.; BILALOGLU, B. *et al.* Comparison of the efficacy of colistin monotherapy and colistin combination therapies in the treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. **Southern African Journal of Critical Care**, v.31, n.2, p.51-58, 2015.

KNAPP, S.; WIELAND, C.W.; FLORQUIN, S. *et al.* Differential roles of CD14 and toll-like receptors 4 and 2 in murine *Acinetobacter* pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.173, n.1, p.122-129, 2006.

KURIHARA, M.N.L.; SALES, R.O.; SILVA, K.E. *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200248, 2020.

KYRIAKIDIS, I.; VASILEIOU, E.; PANA, Z.D. *et al.* *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. **Pathogens**, v.10, p.1-31, 2021.

LUKE, N.R.; SAUBERAN, S.L.; RUSSO, T.A. *et al.* Identification and characterization of a glycosyltransferase involved in *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharide core biosynthesis. **Infection and Immunity**, v.78, n.5, p.2017–2023, 2010.

LV, Q.; DENG, Y.; ZHU, X. *et al.* Effectiveness of Cefoperazone-sulbactam alone and Combined with Tigecycline in the treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v.30, n.3, p. 332-334, 2020.

LYNCH, J.P.; ZHANEL, G.G.; CLARK, N.M. Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v.38, n.3, p.311–325, 2017.

MAASDORP, S.D.; POTGIETER, S.; GLOVER, E. *et al.* Treatment outcomes of *Acinetobacter baumannii*-associated pneumonia and/or bacteraemia at the intensive care unit of Universitas Academic Hospital, Bloemfontein, South Africa. **African Journal of Thoracic and Critical Care Medicine**, v.27, n.1, p.14-17, 2021.

MAGIORAKOS, A.P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R.B. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v.18, n.5, p.268-281, 2012.

MAKRIS, D.; PETINAKI, E.; TSOLAKI, V. *et al.* Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: an open label prospective study. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v.22, n.2, p. 67-77, 2018.

MAMPRIM, A.R.; SILVA, H.P.; PRAÇA, V.C. *et al.* *Acinetobacter baumannii* multirresistente: uma realidade hospitalar. REMAS [Internet]. v.6, n.1, p. 1-12. 2016.

MCCONNELL, M.J.; ACTIS, L.; PACHÓN, J. *Acinetobacter baumannii*: Human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. **FEMS Microbiology Reviews**, v.37, n.2, p.130–155, 2013.

MEA, H.J.; YONG, P.V.C.; WONG, E.H. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. **Microbiological Research**, v.247, p.126722, 2021.

NASCIMENTO, C.K.R.; SANTOS, M.M.; OLIVEIRA, P.M.C. *et al.* Aspectos microbiológicos e imunológicos relacionados à colonização e infecção de pacientes por *Acinetobacter baumannii* resistente em ambiente nosocomial. **Research, Society and Development**, v.10, n.2, p. e25910212650-e25910212650, 2021.

NGUYEN, M.; JOSHI, S.G. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. **Journal of Applied Microbiology**, v.131, n.6, p.2715–2738, 2021.

NIE, D.; HU, Y.; CHEN, Z. *et al.* Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. **Journal of Biomedical Science**, v.27, p. 1-8, 2020.

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.

OLIVEIRA, P.R.; CARVALHO, V.C.; SACONI, E.S. *et al.* Tigecycline versus Colistin in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex osteomyelitis. **Journal of Bone and Joint Infection**, v.5, n.2, p. 60-66, 2020.

RAWSON, T.M.; MING, D.; AHMAD, R. *et al.* Antimicrobial use, drug resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v.18, n.8, p.409–10, 2020.

RAZ-PASTEUR, A.; LIRON, Y.; AMIR-RONEN, R. *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. colistin or ampicillin–sulbactam for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A retrospective matched cohort study. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v.17, p.168-172, 2019.

RICE, L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESCAPE. **The Journal of Infectious Diseases**, v.197, n.8, p. 1079-1081, 2008.

SAIPRIYA, K.; SWATHI, C.H.; RATNAKAR, K.S. *et al.* Quorum-sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development. **Journal of Applied Microbiology**, v.128, n.1, p.15–27, 2020.

SANTANA R.S.; VIANA, A.C.V.; SANTIAGO, J.S. *et al.* Consequências do uso excessivo de antimicrobianos no pós-operatório: o contexto de um hospital público. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 41, p. 149-154, 2014.

SCARCELLA, A.C.A.; SCARCELLA, A.S.A.; BERETTA, A.L.R.Z. Infecção relacionada à assistência à saúde associada a *Acinetobacter baumannii*: revisão de literatura. **Rev. Bras. An. Clin.**, v.49, n.1, p. 18-21, 2017.

SEBENY, P.J.; RIDDLE, M.S.; PETERSEN, K. *Acinetobacter baumannii* skin and soft-tissue infection associated with war trauma. **Clinical Infectious Disease**, v.47, n.4, p.444-449, 2008.

SEOK, H.; CHOI, W.S.; LEE, S. *et al.* What is the optimal antibiotic treatment strategy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)? A multicentre study in Korea. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v.24, p.429-439, 2021.

SHARMA, G.; RAO, S.; BANSAL, A. *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: potential therapeutic targets. **Biologicals**, v.42, n.1, p.1–7, 2014.

SHI H.; LEE, J.S.; PARK, S.Y. *et al.* Colistin plus carbapenem versus colistin monotherapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. **Infection and Drug Resistance**, v.12, p.3925-3934, 2019.

SHIELDS, R.K.; CLANCY, C.J.; GILLIS, L.M. *et al.* Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. **PloS One**, v.7, n.12, p. e52349, 2012.

SHIN, J.A.; CHANG, Y.S.; KIM, H.J. *et al.* Clinical outcomes of tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. **Yonsei Medical Journal**, v.53, n.5, p.974-984, 2012.

SIRIJATUPHAT, R.; THAMLIKITKUL, V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomicin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, n.9, p. 598-5601, 2014.

SOUZA, L.C.R.; BEZERRA, N.V.; TRINDADE, E.L. Aspectos epidemiológicos de *Acinetobacter baumannii* e avaliação do perfil de resistência em amostras biológicas de pacientes atendidos em um hospital oncológico em Belém-PA. **Revista Científica Internacional da Rede Acadêmica das Ciências da Saúde da Lusofonia**, v.3, n.1, p. 49-55, 2021.

TOWNER, K.J. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. **Journal of Hospital Infection**, v.73, n.4, p. 355–363, 2009.

USMAN, M.; FAROOQ, M.; HANNA, K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. **Science of the Total Environment**, v.745, p. 141053, 2020.

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.

VILA, J.; MARTÍ, S.; SÁNCHEZ-CÉSPEDES, J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.59, n.6, p.1210–1215, 2007.

WENDT, C; DIETZE, B.; DIETZ, E. *et al.* Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. **Journal of Clinical Microbiology**, v.35, n.6, p. 1394–1397, 1997.

YANG, C.H.; SU, P.W.; MOI, S.H. Biofilm Formation in *Acinetobacter baumannii*: Genotype-Phenotype Correlation. **Molecules**, v.24, p.1-12, 2019.

YE, J., LIN, H.S.; KUO, A.J. *et al.* The clinical implication and prognostic predictors of tigecycline treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Infection**, v.63, n.5, p.351-361, 2011.

YE, J.; LIN, H.S.; YEH, C.F. *et al.* Tigecycline-based versus sulbactam-based treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. **BMC Infectious Diseases**, v.16, n.1, p.1-11, 2016.

ZHOU, Y.; CHEN, X.; XU, P. *et al.* Clinical experience with tigecycline in the treatment of hospital- acquired pneumonia caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v.20, n.1, p.1-8, 2019.