

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA**

**ANA LUISA VILLA RIOS**

***ACINETOBACTER BAUMANNII*: POR QUE NOVOS ANTIBIÓTICOS SÃO  
NECESSÁRIOS?**

**SÃO CARLOS**

**2021**

ANA LUISA VILLA RIOS

***ACINETOBACTER BAUMANNII*: POR QUE NOVOS ANTIBIÓTICOS SÃO  
NECESSÁRIOS?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito para obtenção de título de Bacharel  
em Biotecnologia pela Universidade Federal de  
São Carlos (UFSCar).

Orientadora: Profa. Dra. Ilana Lopes Baratella da  
Cunha Camargo (IFSC/USP)

SÃO CARLOS

2021

## RESUMO

*Acinetobacter baumannii*, bactéria cocobacilo gram-negativo oportunista pertencente ao gênero *Acinetobacter*, vem ganhando importância mundial como problema de saúde pública. Esta bactéria possui uma extraordinária capacidade de permanecer por longos períodos no ambiente, e de adquirir e regular mecanismos de resistência, sendo causadora de diversas infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada a ventiladores e bacteremia. Por muito tempo, os antibióticos do tipo beta-lactâmicos foram utilizados para tratar infecções causada por essa bactéria. Contudo, isolados que possuíam mecanismos de resistência, como por exemplo a produção de enzimas que alteram ou inativam o fármaco, foram emergindo e se disseminando por todo o globo devido ao excesso e ao mau uso dos antimicrobianos. A partir da década de 90, os primeiros isolados de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos apareceram, limitando as opções disponíveis para o tratamento de infecções causadas por essa bactéria e aumentando as taxas de mortalidade. A Organização Mundial da Saúde classificou como crítica a urgência de desenvolvimento de novos antibióticos para tratar infecções causadas por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos. Atualmente, há poucas opções de tratamento existentes no mercado ou em desenvolvimento para infecções por *A. baumannii*, como as polimixinas, a tigeciclina, a eravaciclina e o cefiderocol; e há apenas dez possíveis fármacos na *pipeline* de antibióticos de 2021. Diante da limitada opção de tratamento e reduzida *pipeline*, e em virtude da urgência de atender as necessidades atuais e futuras dos pacientes, é preciso prevenir a emergência e disseminação de microrganismos resistentes, e incentivar e investir em uma *pipeline* mais robusta para superar a emergência da resistência bacteriana para, assim, haver antibióticos no mercado com eficácia contra infecções.

**Palavras-chave:** *Acinetobacter baumannii*; Assistência à Saúde; Resistência Bacteriana; Antibióticos.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IMP	Imipenemase
IND	<i>Investigational New Drug</i>
IRAS	Infecções Relacionadas à assistência à saúde
IS	Elemento de Inserção
LPS	Lipopolissacarídeos
MBL	Metallo- $\beta$ -lactamases
MDR	Resistente à Múltiplas Drogas
MYSTIC	Coleta de Informações do Teste Anual de Suscetibilidade ao Meropenem
NDA	<i>New Drug Application</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXA	Oxacilinas
PBP	Proteínas Ligadoras de Penicilina
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PDR	Pandrogas Resistentes
PRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente às polimixinas
RNA	Ácido Ribonucleico
SIM	Imipenemase de Seoul
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VIM	Integron de Verona
XDR	Extensa Resistência à Drogas

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mudança na taxa global de isolados MDR de gram-negativos entre 2004 e 2014. ....	7
Figura 2. Placa de Petri com meio ágar Luria-Bertani semeada com <i>A. baumannii</i> após crescimento durante a noite a 37°C .....	10
Figura 3. Visualização <i>A. baumannii</i> no microscópio. (A) <i>A. baumannii</i> aparece nas formas de cocos e bacilos gram-negativos na coloração de Gram de uma amostra de escarro. (B) <i>A. baumannii</i> aparece como bacilo gram-positivo na coloração de Gram de uma amostra de sangue. Ambas as amostras vieram do mesmo paciente durante o mesmo episódio de meningite. ....	11
Figura 4. Estrutura de beta-lactâmicos (A) Estrutura básica do anel beta lactâmico. (B) Estrutura básica dos carbapenêmicos. ....	16
Figura 5. Modo de ação dos antibióticos. Os antibióticos (em cinza) possuem como alvo (em roxo) a parede e membrana celular das células bacterianas; a síntese de proteínas e ácidos nucleicos; vias metabólicas. ....	16
Figura 6. Alvos e mecanismos de resistência. Aquisição de genes de resistência entre bactérias: Transformação: aquisição de DNA livre do ambiente; Transdução: transferência do material genético entre bactérias mediada por um bacteriófago; Conjugação: transferência de plasmídeo através do pilus, de uma célula doadora para uma receptora. Mecanismos de resistência bacteriana: diminuição permeabilidade da membrana, alteração/inativação do fármaco; hiper expressão bomba de efluxo; modificação do alvo. Alvo da ação dos antimicrobianos na célula bacteriana: síntese de parede celular, síntese de proteínas, RNA polimerase, DNA girase, via de folato, estruturas da membrana .....	18
Figura 7. Relação entre as classificações de resistência. ....	19
Figura 8. Diagrama de vários mecanismos de resistência de <i>Acinetobacter baumannii</i> e agentes antimicrobianos. ....	21
Figura 9. Mecanismos envolvidos na resistência aos carbapenêmicos em <i>A. baumannii</i> . Destaque para as carbapenemases, principal mecanismo de resistência desse antimicrobiano nessa espécie. ....	22
Figura 10. Antibióticos com atividade contra organismos resistente aos carbapenêmicos. Em verde, uma susceptibilidade >80%; em amarelo, susceptibilidade entre 30% e 80%; em vermelho resistência intrínseca ou susceptibilidade <80% .....	27
Figura 11. Modo de ação das polimixinas em bactérias gram-negativas. ....	28
Figura 12. Sequência primária comum entre as polimixinas B e E. Em azul o aminoácido que difere cada antimicrobiano. ....	29
Figura 13. Derivados da tetraciclina: a = tetraciclina, b= minociclina, c= tigeciclina. ....	30
Figura 14. Mecanismo de ação da classe das tetraciclinas. ....	31
Figura 15. Estrutura da eravaciclina em comparação com a tigeciclina. ....	32
Figura 16. Estrutura molecular do cefiderocol relacionando com a estrutura da ceftazidima e cefepima .....	33
Figura 17. Mecanismo de ação do cefiderocol. ....	34

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
2.	<b>OBJETIVO</b> .....	8
3.	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	9
4.	<b>MICROBIOLOGIA</b> .....	10
5.	<b>IMPORTÂNCIA CLÍNICA</b> .....	13
6.	<b>RESISTÊNCIA</b> .....	15
6.1	<b>Antibióticos</b> .....	15
6.2	<b>Mecanismos de Resistência</b> .....	16
6.3	<b>Classificação de resistência</b> .....	19
6.4	<b><i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos antimicrobianos</b> .....	19
7.	<b>EPIDEMIOLOGIA</b> .....	25
8.	<b>OPÇÕES DE TRATAMENTO</b> .....	27
8.1	<b>Polimixinas</b> .....	27
8.2	<b>Tigeciclina</b> .....	29
8.3	<b>Eravaciclina</b> .....	32
8.4	<b>Cefiderocol</b> .....	32
9.	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	35
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	37

## 1. INTRODUÇÃO

O uso de misturas terapêuticas naturais, como por exemplo o uso de soja mofada e mel, para tratar e prevenir infecções é uma prática utilizada por chineses, gregos há muitos séculos. Mas foi apenas no início do século XX que Paul Ehrlich percebeu que um agente químico poderia interferir na proliferação de um microrganismo a concentrações tolerantes para o hospedeiro. Na década de 30 Gerhard Domagk descobriu o Prontosil, primeira droga com ação efetiva contra infecções bacterianas, pertencente a uma nova classe de antimicrobianos, as sulfonamidas (PATRICK, 2013).

Na mesma época, Alexander Fleming descobriu o primeiro antibiótico natural, a penicilina, produzida pelo fungo *Penicillium notatum* (HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019). Sua descoberta revolucionou o tratamento das infecções pois a penicilina é mais eficiente que as sulfonamidas, e constatou que fungos poderiam ser uma fonte para descoberta de novos agentes antimicrobianos (PATRICK, 2013). Sua produção e introdução na prática clínica ocorreu na década de 40, dando início à “era de ouro” dos antimicrobianos, período de cerca de 20 anos no qual houve a descoberta da maioria dos antibióticos (HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019).

Atrelado à esperança de um futuro sem doenças infecciosas, houve um uso excessivo dos antimicrobianos nas aplicações médicas e veterinárias, na agricultura, e na indústria alimentícia (BBOSA *et al.*, 2014), resultando na emergência e disseminação da resistência bacteriana. Atualmente, há relatos de resistência a todos os antibióticos disponíveis no mercado (SANSEVERINO *et al.*, 2018).

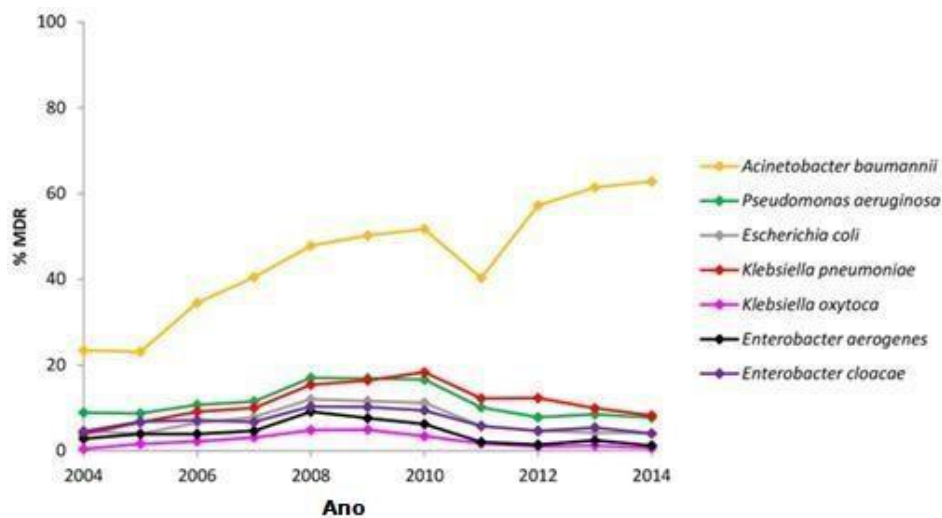
A emergência de patógenos resistentes a múltiplas drogas (MDR, do inglês *Multidrug-resistant*) é de grande preocupação para a saúde pública, pois há uma perda na capacidade de tratar infecções bacterianas (EVANS; HAMOUDA; AMYES, 2013). Estima-se que, só nos EUA, mais de 2,8 milhões de indivíduos são infectados a cada ano por microrganismos resistente a antibióticos, dos quais cerca de 35.000 morrem (CDC, 2019). Na Europa, o número de mortes anuais ultrapassa 33.110 pessoas (CASSINI *et al.*, 2019).

O acrônimo ESKAPE se refere a um grupo de bactérias que se destacam pela habilidade de escapar da ação dos antibióticos e causar a maioria das infecções relacionadas à assistência à saúde. Fazem parte deste grupo *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e espécies do gênero *Enterobacter* (RICE, 2008).

Em particular, *Acinetobacter baumannii* merece destaque no cenário global devido à sua habilidade de sobreviver por longos períodos em superfícies sólidas e secas, crescer em uma ampla variedade de temperatura e pH, formar biofilme em superfícies bióticas e abióticas e, ainda, possuir alta resistência a desinfetantes e antissépticos. Além disso, bactérias dessa espécie possuem uma excepcional habilidade em auto regular mecanismos inatos de resistência e de adquirir novos mecanismos de outros organismos mediante sequências de inserção, integrons, transposons e plasmídeos (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016).

*A. baumannii* é uma espécie bacteriana oportunista responsável por 2-10% das infecções relacionadas à assistência à saúde causada por bactérias gram-negativas, e ganhou importância como problema de saúde pública a partir da década de 1970 com a extensa utilização de antibióticos de amplo espectro e aparecimento de isolados clínicos resistentes a esses antibióticos (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014; TOWNER, 2009).

Um estudo realizado por Giammanco *et al.* (2017) mostrou um aumento de 40% na taxa global de isolados de *A. baumannii* resistentes entre os anos de 2004 a 2014 (Figura 1), número este que tende a aumentar devido às limitadas opções de tratamento para infecções causadas por esse organismo.



**Figura 1. Mudança na taxa global de isolados MDR de gram-negativos entre 2004 e 2014.** Fonte: Retirado de Giammanco *et al.*, 2017

Durante a pandemia do coronavírus, relatos de coinfeção com entre o Sars-cov-2 e patógenos como *A. baumannii* vem aumentando, essa coinfeção pode não só atrasar o processo de tratamento e recuperação dos pacientes com COVID-19 como também aumentar a taxa de mortalidade (SHARIFIPOUR *et al.*, 2020)



Diante de todo esse cenário de preocupação mundial de saúde pública, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma lista dos patógenos prioritários resistentes a antibióticos que representam grande ameaça à saúde humana. A lista foi dividida em três categorias de acordo com a urgência de novos antibióticos e destaca em particular a ameaça de bactérias gram-negativas que são resistentes a vários antibióticos.

Na categoria crítica, a de maior urgência, encontra-se a espécie de bactéria *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB) (TACCONELLI *et al.*, 2018).

#### Prioridade 1: Crítica

- *Acinetobacter baumannii*, resistente à carbapenêmicos
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente à carbapenêmicos
- *Enterobacteriaceae*, resistente à carbapenêmicos e produtores de beta-lactamases de espectro estendido

#### Prioridade 2: Alta

- *Enterococcus faecium*, resistente a vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, resistente à meticilina e vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente à claritromicina
- *Campylobacter spp*, resistente à fluoroquinolonas
- *Salmonella spp*, resistente à fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente à cefalosporinas de 3ª geração

#### Prioridade 3: Média

- *Streptococcus pneumoniae*, não susceptível a penicilina
- *Haemophilus influenzae*, resistente à ampicilina
- *Shigella spp*, resistente à fluoroquinolonas

**Lista de prioridades da OMS para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos para bactérias resistentes a antibióticos.** Fonte: Adaptado de TACCONELLI *et al.*, 2018

## **2. OBJETIVO**

Devido ao fato de a espécie *A. baumannii* ser resistente à grande maioria dos antibióticos e ser um problema de saúde pública, este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura sobre essa espécie, abordando os antibióticos indicados para tratamento de suas infecções e os mecanismos de resistência aos antibióticos já descritos.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Por se tratar de uma revisão narrativa, não houve uma estratégia sofisticadas para a seleção dos trabalhos, foram realizadas pesquisas em livros didáticos e plataformas online com palavras-chave como “resistência antimicrobiana”, “*Acinetobacter baumannii*”, “*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos” e “bactérias multidroga resistentes” a fim de identificar estudos que fossem de relevância para este trabalho de conclusão de curso.

#### 4. MICROBIOLOGIA

O gênero conhecido hoje como *Acinetobacter* sofreu modificações taxonômicas significativas desde sua descoberta em 1911 pelo microbiologista holandês Beijerinck, que descreveu um microrganismo denominado *Micrococcus calcoaceticus* isolado do solo por meio de um meio mínimo enriquecido com acetato de cálcio.

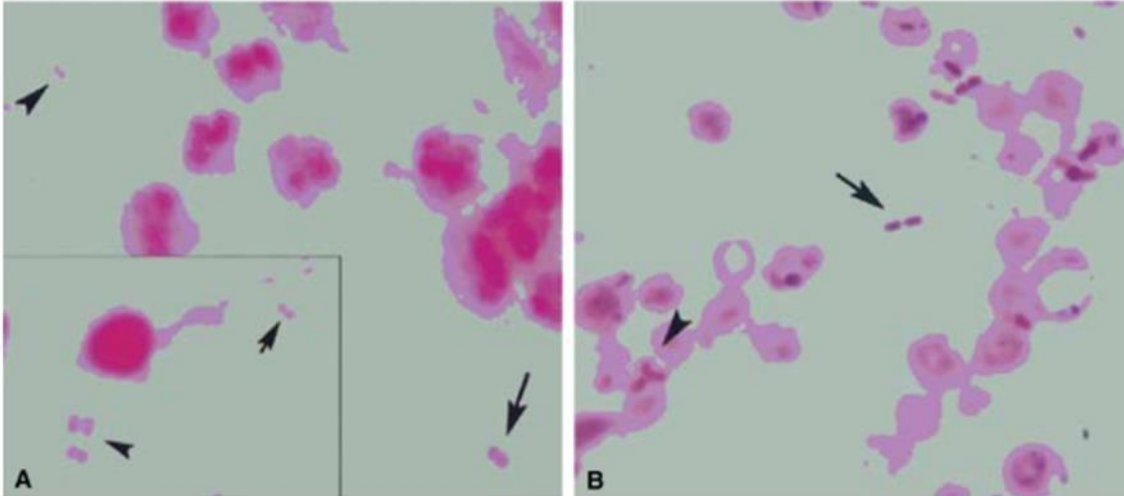
Entre 1911 e 1954, diversos outros microrganismos foram descobertos e descritos em diferentes gêneros e espécies. Em 1954, o termo *Acinetobacter* foi proposto para incluir as espécies de *Achromobacter* imóveis. Um estudo realizado por Baumann *et al.* em 1968 mostrou que os microrganismos descobertos durante esse período pertenciam ao mesmo gênero, assim, graças à sua descoberta, o termo *Acinetobacter* foi aceito em 1971 (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

O gênero *Acinetobacter* compreende bactérias coccobacilos gram-negativos, estritamente aeróbias, imóveis, catalase positiva e oxidase negativa, com conteúdo genômico de G+C variando de 39 a 47%, que pertencem ao filo Proteobacteria, à classe Gammaproteobacteria, ordem Pseudomonadales e família Moraxellaceae. A maioria das espécies de *Acinetobacter* pode crescer em um meio mineral simples contendo sais de amônio ou nitrato a 37°C e contendo uma única fonte de carbono e energia, como acetato, lactato ou piruvato. As colônias medem de 1 a 2 mm de diâmetro, são abobadadas, mucoides e não pigmentadas (Figura 2) (ALSAN; KLOMPAS, 2010; BERGOGNE-BÉRÉZIN; TOWNER, 1996; PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).



**Figura 2.** Placa de Petri com meio ágar Luria-Bertani semeada com *A. baumannii* após crescimento durante a noite a 37°C. Fonte: Retirado de HOWARD *et al.*, 2012

Tipicamente, *Acinetobacter spp.* possuem forma de bastonetes durante o crescimento rápido e forma cocobacilos durante a fase estacionária (Figura 3 A). Com a coloração de Gram, elas podem ser erroneamente classificadas como gram-positivas, devido à absorção variável do cristal violeta, que torna difícil sua remoção (Figura 3 B) (ALSAN; KLOMPAS, 2010; HOWARD *et al.*, 2012).



**Figura 3. Visualização *A. baumannii* no microscópio.** (A) *A. baumannii* aparece nas formas de cocos e bacilos gram-negativos na coloração de Gram de uma amostra de escarro. (B) *A. baumannii* aparece como bacilo gram-positivo na coloração de Gram de uma amostra de sangue. Ambas as amostras vieram do mesmo paciente durante o mesmo episódio de meningite. Fonte: Retirado de ALSAN; KLOMPAS, 2010.

Atualmente, o gênero compreende mais de 60 espécies diferentes (LPSN, c2021). Os membros do gênero *Acinetobacter* mais relevantes clinicamente agrupam-se filogeneticamente no complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (complexo ABC), que inclui cinco espécies patogênicas aos humanos: *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* e *A. dijkshoorniae*, e uma não patogênica, *A. calcoaceticus*. Essas espécies foram agrupadas no complexo ABC por exibirem propriedades fenotípicas e bioquímicas semelhantes, sendo difícil distinguí-las no nível de espécie (VIJAYAKUMAR; BISWAS; VEERARAGHAVAN, 2019).

Alguns testes bioquímicos são utilizados para identificação de bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose. As características relevantes que levam a sugerir o gênero *Acinetobacter* são: oxidase negativa, motilidade negativa, pigmento amarelo negativo, ureia negativa, redução de nitrato negativo, pigmento marrom solúvel negativo e crescimento a 37°C. Outras provas bioquímicas como hemólise em ágar sangue, hidrólise de gelatina, arginina, malonato e OF-glicose auxiliam a sugerir uma espécie para o gênero *Acinetobacter* (OPLUSTIL *et al.*, 2020).

Devido à ineficiência da identificação das espécies por métodos fenotípicos, métodos moleculares avançados de diagnósticos são utilizados para uma correta identificação. Os genes

tipo *bla*<sub>OXA-51</sub> são amplamente utilizados como biomarcadores para a identificação de *A. baumannii* (MOUBARECK; HALAT, 2020). A identificação molecular do gene pode ser feita mediante reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando primers específicos, como *forward* 5'-TAA TGC TTT GAT CGG CTT-3' e *reverse* 5'-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3' (FALAH; SHOKOOHIZADEH; ADABI, 2019)

É importante que haja uma correta identificação do patógeno, pois eles se diferem em características biológicas e de virulência, habilidade de colonização, susceptibilidade aos antibióticos e mecanismos de resistência antimicrobiana. Dentre as espécies do complexo ABC, *A. baumannii* é a de maior importância clínica, sendo responsável por causar 80% das infecções (VIJAYAKUMAR; BISWAS; VEERARAGHAVAN, 2019).

## 5. IMPORTÂNCIA CLÍNICA

Segundo a Lei brasileira nº 9.431 de 1997, as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) constituem qualquer infecção adquirida após a internação de um paciente em hospital e que se manifeste durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada à hospitalização (BRASIL, 1997). O ambiente hospitalar com pacientes em estado grave vulneráveis a infecções favorece o aparecimento das IRAS, pois oferece um nicho para patógenos oportunistas, como *A. baumannii* multidroga resistente (DIJKSHOORN; NEMEC; SEIFERT, 2007).

As IRAS são um problema de saúde pública, pois elevam os índices de complicações à saúde, prolongam o período de hospitalização, aumentam os custos da assistência e favorecem a seleção e disseminação de microrganismos multirresistentes. Além disso, são uma das principais causas de morbimortalidade associada a procedimentos clínicos, afetando um em cada dez pacientes internados na Europa, e causando aproximadamente 99.000 óbitos anuais nos Estados Unidos. No Brasil, 13% dos pacientes hospitalizados pelo SUS apresentam alguma das IRAS (SOUZA *et al.*, 2015).

Um estudo realizado por Souza e colaboradores (2015) sobre a taxa de mortalidade e os riscos associados ao óbito de pacientes adultos com IRAS, internados em um hospital-escola de Londrina-PR no período de um ano, demonstrou que *A. baumannii* é um dos microrganismos mais frequentes encontrado em pacientes com IRAS que evoluíram a óbito, além de a taxa de óbitos ser maior em pacientes com infecção ou colonização de bactérias gram-negativas multirresistentes, mostrando associação significativa da multirresistência com a mortalidade de pacientes com IRAS.

A espécie *A. baumannii* vem sendo uma ameaça desafiadora ao ambiente hospitalar, devido à sua capacidade de permanecer no ambiente seco inanimado dos pacientes, como por exemplo em colchões, travesseiros, vidros e algodões, por mais de meses. A habilidade de sobrevivência varia de linhagem para linhagem, sendo algumas capazes de sobreviver por meses sem apresentar redução de colônias. Essa característica de resistência contribui para o surgimento de surtos hospitalares, de modo que uma desinfecção extensa pode ser necessária para limitar os surtos (WENDT *et al.*, 1997).

Dos 3.679 surtos mundiais publicados de 1936 a 2020, com 315 patógenos diferentes no banco de dados do *Outbreak Database*, 149 casos correspondem a surtos hospitalares relacionados a *A. baumannii* (SHINOHARA *et al.*, 2021). Segundo o CDC (2019), estima-se que só no ano de 2017, nos EUA, houve 8.500 casos de infecção causados por CRAB em

pacientes hospitalizados, resultando em 700 mortes e um custo de 281 milhões de dólares atribuído ao sistema de saúde.

As manifestações clínicas mais comumente causadas por *A. baumannii* são: pneumonia associada a ventilador, infecções sanguíneas, infecções associadas a dispositivos (cateteres), infecções de tecido mole e pele, infecções do trato urinário, infecções intra-abdominais, meningites e osteomielites (LYNCH; ZHANEL; CLARK, 2017; MCCONNELL; ACTIS; PACHÓN, 2013).

A pneumonia associada a ventiladores é a manifestação clínica mais comum causada por *A. baumannii*, geralmente ocorre em pacientes que utilizam ventilação mecânica em unidades de tratamento intensivo (UTI), e possui em média uma taxa de mortalidade de 40% a 70%. As infecções sanguíneas são a segunda causa mais comum com uma taxa de mortalidade entre 28 e 43% (MCCONNELL; ACTIS; PACHÓN, 2013).



## 6. RESISTÊNCIA

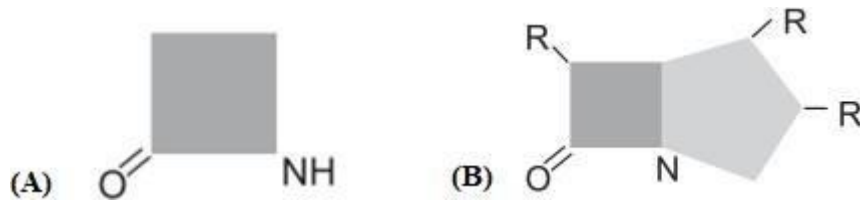
### 6.1 Antibióticos

Os antibióticos são agentes químicos que matam ou inibem o crescimento de microrganismos e são utilizados para tratamento de infecções causadas por bactérias. Eles agem impedindo a multiplicação e/ou o crescimento de bactérias por meio do rompimento da membrana celular; inibição da síntese de proteínas, ácidos nucleicos e parede celular; ou através da inibição de vias metabólicas (SANSEVERINO *et al.*, 2018).

Esses antimicrobianos são agrupados em diferentes classes de acordo com sua estrutura química e modo de ação (SANSEVERINO *et al.*, 2018). Didaticamente, é possível dividir as classes de antibióticos em dois grandes grupos: os beta-lactâmicos e os não beta-lactâmicos (ANDRADE; DARINI, 2017). Os beta-lactâmicos são o grupo de antibióticos mais utilizados contra doenças infecciosas; nos EUA, eles correspondem a cerca de 65% das prescrições de antibióticos injetáveis (BUSH; BRADFORD, 2016), e na Espanha, a cerca de 70% (SUÁREZ; GUDIOL, 2009).

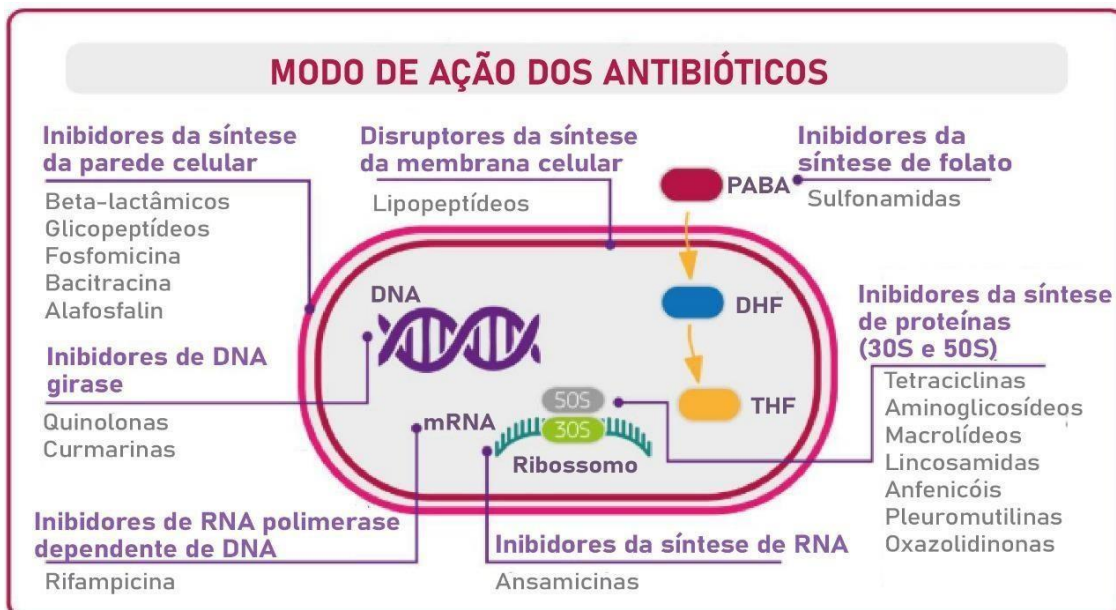
Os beta-lactâmicos correspondem aos fármacos que possuem em sua estrutura um anel beta-lactâmico responsável por seu mecanismo de ação, o qual consiste em interromper a formação da parede celular por meio de sua ligação com enzimas bacterianas denominadas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), que atuam no processo de transpeptidação durante a biossíntese da parede celular em bactérias gram-negativas e gram-positivas. Dessa forma, o anel beta-lactâmico também é responsável pela baixa toxicidade do antimicrobiano, já que seu alvo são as PBPs presente na parede celular bacteriana, inexistente em células humanas (SUÁREZ; GUDIOL, 2009).

O anel beta-lactâmico é constituído por três átomos de carbono e um de nitrogênio, podendo conter diversos radicais substituintes que o tornam ativo (Figura 4 A) (SUÁREZ; GUDIOL, 2009). Assim, os beta-lactâmicos podem ser subdivididos nas seguintes classes: as penicilinas, que compreendem as penicilinas naturais e combinações de penicilina/inibidor de beta-lactamase; as cefens, que compreendem principalmente as subclasses das cefalosporinas, cefamicinas e combinações cefalosporinas/inibidor de beta-lactamases; os monobactâmicos, que compreendem o aztreonam; e os penes, que englobam principalmente a subclasse dos carbapenêmicos (Figura 4 B) (ANDRADE; DARINI, 2017).



**Figura 4. Estrutura de beta-lactâmicos (A)** Estrutura básica do anel beta lactâmico. **(B)** Estrutura básica dos carbapenêmicos. Fonte: Retirado de SUÁREZ; GUDIOL, 2009.

As demais classes de antibióticos pertencem ao grupo dos não beta-lactâmicos e possuem diferentes mecanismos de ação como esquematizado na Figura 5. Fazem parte desse grupo os aminoglicosídeos, as quinolonas, as tetraciclina, os lipopeptídeos, os glicopeptídeos, etc (ANDRADE; DARINI, 2017).



**Figura 5. Modo de ação dos antibióticos.** Os antibióticos (em cinza) possuem como alvo (em roxo) a parede e membrana celular das células bacterianas; a síntese de proteínas e ácidos nucleicos; vias metabólicas. Fonte: Adaptado de SANSEVERINO *et al.*, 2018.

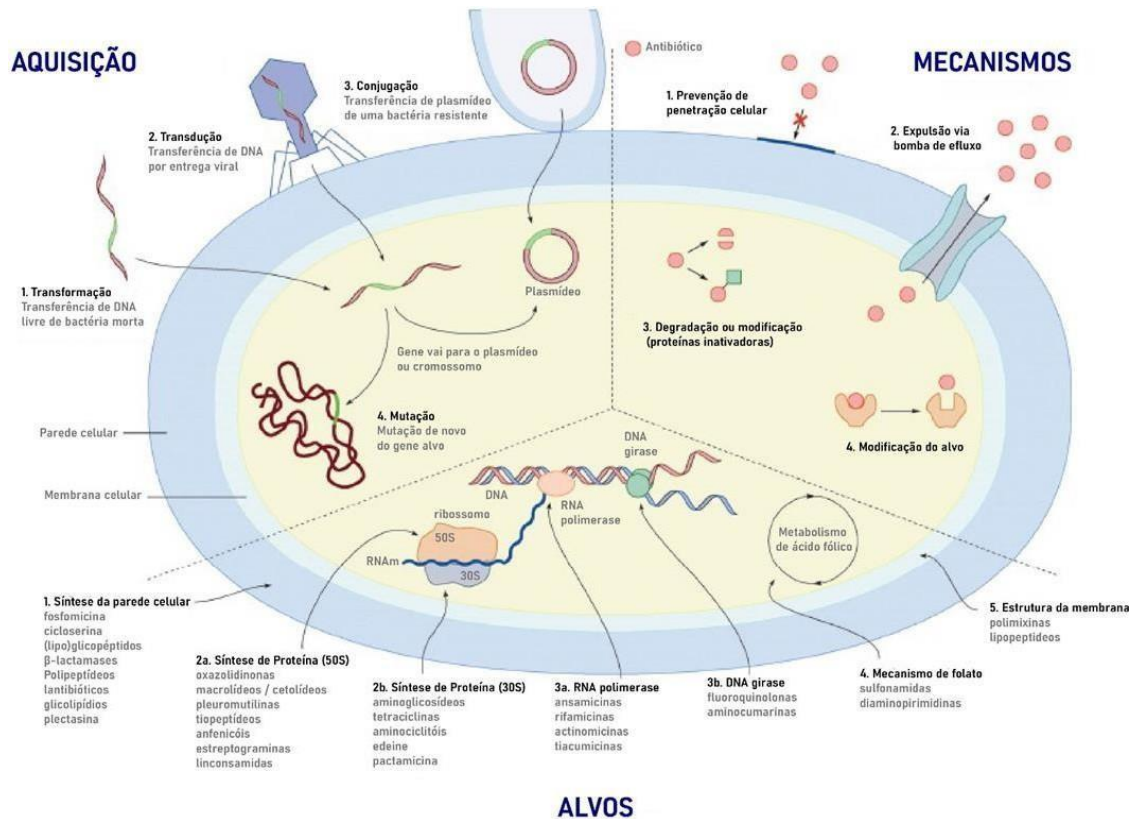
## 6.2 Mecanismos de Resistência

A resistência bacteriana depende de dois componentes principais: o antibiótico que inibe os organismos susceptíveis e seleciona os resistentes, e determinantes de resistência genéticos presente nos microrganismos selecionados. Anualmente, toneladas de antimicrobianos são utilizados como profilaxia e tratamento de pessoas, animais e na agricultura. Como uma resposta a esse uso exacerbado, populações bacterianas resistentes têm surgido por meio de

mutações espontâneas ou aquisição de genes de resistência provindos de outros microrganismos (KUMAR; CHORDIA, 2017; LEVY; BONNIE, 2004).

Os genes de resistência podem ser transferidos entre diferentes espécies de bactérias através de elementos genéticos móveis, como por exemplo: cromossomo bacteriano livre, plasmídeo, transposons e bacteriófagos (Figura 5). Esses genes geralmente possuem ação contra uma única classe ou tipo de antibiótico, embora possa haver mais de um gene de resistência em um mesmo organismo. O uso prolongado de um tipo de antibiótico pode resultar na seleção de resistentes não só a esse fármaco, mas a outros também, o que comprova que mais de um gene de resistência podem estar presentes no mesmo plasmídeo ou transposon (LEVY; BONNIE, 2004).

Os mecanismos envolvidos na resistência antimicrobiana são variados (Figura 6), e incluem: inativação ou alteração do fármaco, modificação, bloqueio do sítio alvo, redução ou defeito na permeabilidade da membrana externa, sistema de efluxos hiper expressos, e formação de biofilme (ANDRADE; DARINI, 2017; SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016). O mesmo mecanismo de resistência pode ser especificado por diferentes genes e mais de um tipo de mecanismo pode promover a resistência a um determinado antibiótico (EVANS; HAMOUDA; AMYES, 2013; LEVY; BONNIE, 2004).



**Figura 6. Alvos e mecanismos de resistência.** Aquisição de genes de resistência entre bactérias: Transformação: aquisição de DNA livre do ambiente; Transdução: transferência do material genético entre bactérias mediada por um bacteriófago; Conjugação: transferência de plasmídeo através do pilus, de uma célula doadora para uma receptora. Mecanismos de resistência bacteriana: diminuição da permeabilidade da membrana, alteração/inativação do fármaco; hiper expressão de bomba de efluxo; modificação do alvo. Alvo da ação dos antimicrobianos na célula bacteriana: síntese de parede celular, síntese de proteínas, RNA polimerase, DNA girase, via de folato, estruturas da membrana. Fonte: Adaptado de CHELLAT; RAGUŽ; RIEDL, 2016.

Muitas bactérias produzem enzimas que alteram ou inativam o antibiótico, sendo as beta-lactamases as principais enzimas que degradam os beta-lactâmicos. Elas são capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico, resultando em perda de atividade bactericida do fármaco, contudo, esse não é o único mecanismo pelo qual se dá a resistência contra os antimicrobianos desse grupo (ANDRADE; DARINI, 2017).

As beta-lactamases são classificadas usando dois sistemas: o de Ambler, mais conhecido e utilizado, que se baseia em uma classificação molecular; e o de Bush, Jacoby e Medeiros, baseado no substrato da enzima e o perfil de inibição por inibidores de beta-lactamase. No sistema de Ambler, as enzimas das classes de A, C e D possuem um aminoácido serina em seu centro ativo, sendo denominadas de serina-beta-lactamases; as enzimas da classe B conhecidas como metalo- $\beta$ -lactamases (MBL) são dependentes de um metal (geralmente zinco) como cofator para a atividade enzimática (ANDRADE; DARINI, 2017).

### 6.3 Classificação de resistência

Diante do problema crescente da resistência antimicrobiana e da necessidade de dados confiáveis, viu-se a necessidade de criação de uma terminologia que facilitasse a troca de informações entre a comunidade médica e autoridades de saúde para promoção do uso correto dos antibióticos e medidas de saúde pública (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

Literalmente, um organismo MDR é aquele que é resistente a mais de um antibiótico, entretanto, essa definição é muito vaga em termos epidemiológicos. A terminologia foi criada com base em bactérias de grande importância epidemiológica para o sistema de saúde e com elevado potencial de emergência de resistência adquirida, como por exemplo: *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

As bactérias podem ser classificadas como resistentes à múltiplas drogas (MDR), quando são resistentes a três ou mais classes de antibióticos; com extensa resistência à drogas (XDR, do inglês *extensive drug resistance*), quando são resistentes a quase todos os antimicrobianos do mercado; e pandroga resistentes (PDR, do inglês *pandrug resistant*), bactérias resistentes a todos os antibióticos aprovados e em uso (Figura 7) (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

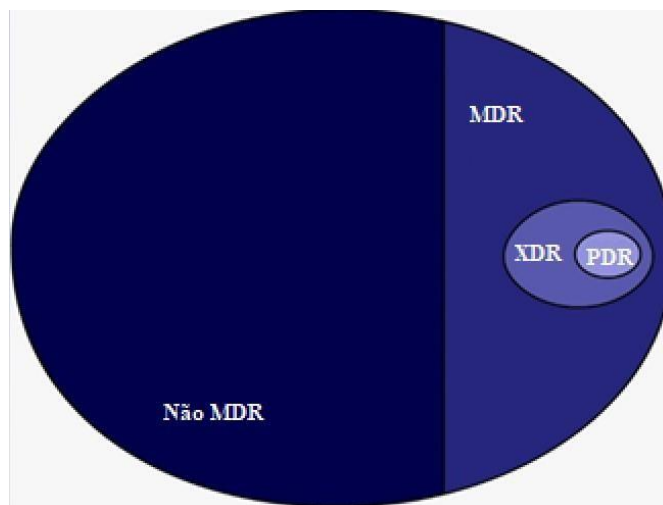


Figura 7. Relação entre as classificações de resistência. Fonte: Adaptado de MAGIORAKOS *et al.*, 2012.

### 6.4 *Acinetobacter baumannii* resistente aos antimicrobianos

No início da década de 70, os isolados clínicos de *Acinetobacter* eram susceptíveis a um grande número de antibióticos. A partir de 1975, houve um aumento na resistência contra as cefalosporinas de primeira e segunda geração, e relatos de uma susceptibilidade parcial às

cefalosporinas de terceira e quarta geração, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos semissintéticos e carbapenêmicos (MANCHANDA; SINHA; SINGH, 2010).

A resistência intrínseca é definida como uma característica dentro da espécie em que a maioria dos isolados exibem um valor tão alto de concentração inibitória mínima (CIM) para um determinado agente antimicrobiano, que este não deve ser considerado para terapia ou testes clínicos de susceptibilidade. *A. baumannii* possui resistência intrínseca para os seguintes fármacos: Ampicilina, Amoxicilina, Amoxicilina – ácido clavulânico, Ceftriaxona, Cefotaxima, Aztreonam, Ertapenem, Trimetoprim, Fosfomicina e Tetraciclinas (exceto minociclina e tigeciclina) (EUCAST, 2020).

*A. baumannii* se tornou um dos patógenos de maior sucesso na atualidade quando se refere aos hospitais, principalmente devido à sua incrível capacidade de adquirir resistência aos antimicrobianos. Várias linhagens de *A. baumannii* altamente resistentes à maioria dos antibióticos disponíveis clinicamente já foram relatadas em todo o mundo e há vários relatos recentes no Brasil (CARRASCO *et al.*, 2021; LIN; LAN, 2014; TAVARES *et al.*, 2019).

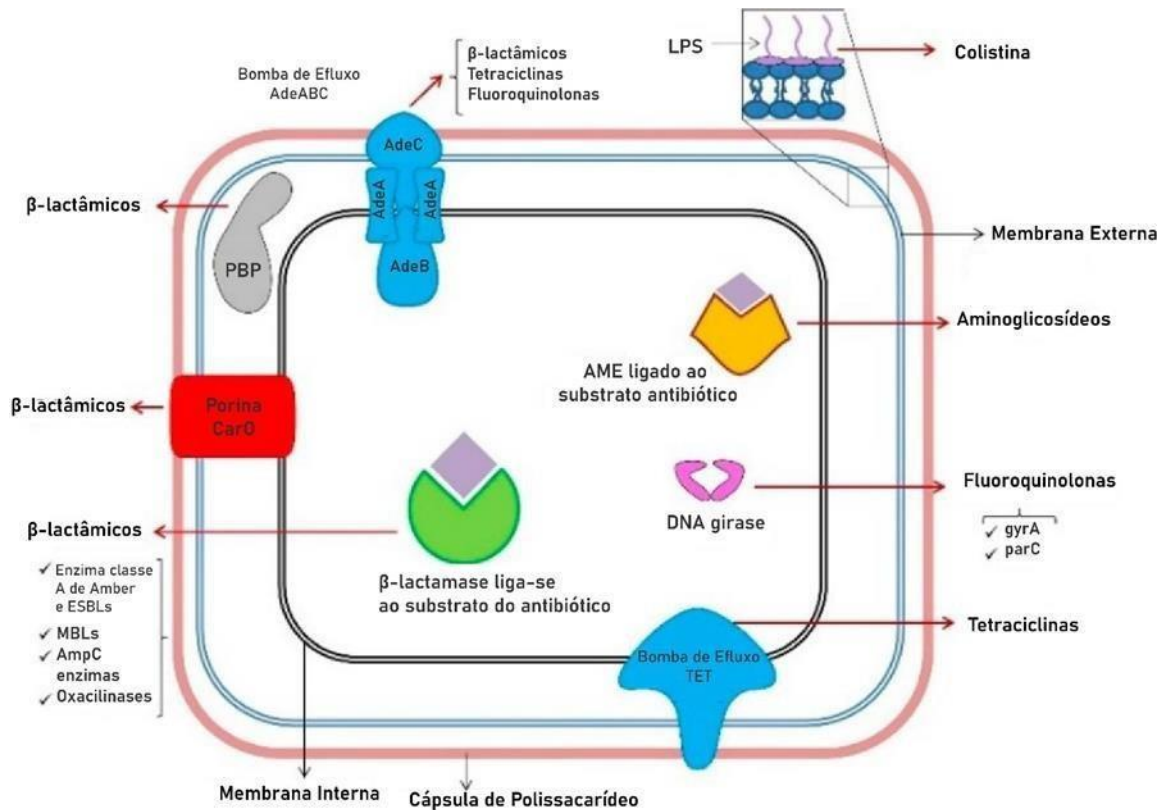
Por muito tempo, os carbapenêmicos foram utilizados como último recurso para infecções causadas por *A. baumannii* MDR. Na década de 90, quando o primeiro isolado de CRAB foi identificado, observou-se um aumento no número de isolados resistentes a esses antimicrobianos, limitando ainda mais as alternativas de tratamento (LIMA *et al.*, 2020; MANCHANDA; SINHA; SINGH, 2010).

Um estudo realizado pelo programa de Coleta de Informações do Teste Anual de Suscetibilidade ao Meropenem (MYSTIC), feito na Europa em 2006, relatou que a taxa de resistência ao meropenem e imipenem de isolados de *A. baumannii* eram de 43.4% e 42.5%, respectivamente (TURNER, 2008). Na Grécia, a proporção de isolados de *A. baumannii* resistentes a imipenem em 2007 era de 85% em UTIs, 60% em enfermarias e 59% em alas cirúrgicas; nos EUA, a taxa de prevalência em unidade de queimadura era de 87% (MANCHANDA; SINHA; SINGH, 2010). No Brasil, em 2019, 80% dos isolados de *A. baumannii* eram resistentes aos carbapenêmicos (ANVISA, 2019)

A rápida emergência global de isolados de *A. baumannii* resistentes aos beta-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, ilustra o grande potencial que essa bactéria tem de responder às mudanças na pressão seletiva ambiental. A regulação de mecanismos inatos de resistência e a aquisição de determinantes de resistência estrangeiros são habilidades que destacam o potencial de resistência dessa espécie (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

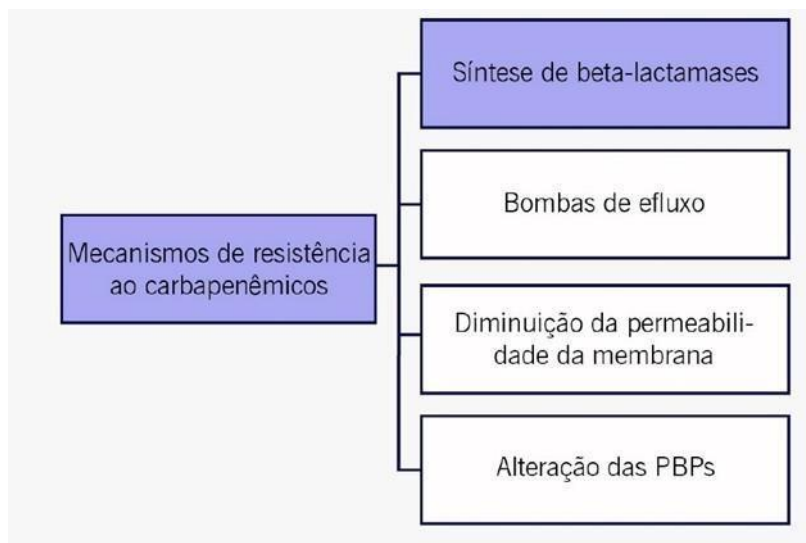
Os mecanismos de resistência em *A. baumannii* são diversos (Figura 8) e incluem  $\beta$ -lactamases, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, bombas de efluxo, defeitos de permeabilidade e modificações de locais alvo (LEE *et al.*, 2017; REYGAERT, 2018). O

fenótipo de resistência para um antimicrobiano pode se dar por um único mecanismo de resistência ou pela sinergia de mecanismos. (LIN; LAN, 2014). O acúmulo de vários mecanismos de resistência em *A. baumannii* diminuiu gradualmente o número de classes de antibióticos disponíveis para tratar infecções por essa bactéria na prática clínica (LEE *et al.*, 2017).



**Figura 8. Diagrama de vários mecanismos de resistência de *Acinetobacter baumannii* e agentes antimicrobianos.** Fonte: Adaptado de MOUBARECK; HALAT, 2020.

Apesar da diversidade de mecanismos, a inativação dos beta-lactâmicos pelas beta-lactamases é o maior mecanismo de resistência a antimicrobianos em *A. baumannii* (Figura 9) (LEE *et al.*, 2017). A característica de resistência aos carbapenêmicos entre *A. baumannii* se dá em grande parte pela aquisição horizontal de genes que codificam enzimas que hidrolisam os carbapenêmicos e pertencem, na classificação de Amber, às classes D (oxacilinases) e B (metalo-β-lactamase) (HAMIDIAN; NIGRO, 2019).



**Figura 9. Mecanismos envolvidos na resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii*.** Destaque para as carbapenemases, principal mecanismo de resistência desse antimicrobiano nessa espécie. Fonte: Adaptado de NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016.

As metalo-  $\beta$  -lactamases (MBLs) são carbapenemases menos predominantes que as oxacilinas (OXAs) em *A. baumannii* e, apesar de possuírem uma capacidade hidrolítica mais potente, as enzimas metalo- $\beta$ -lactamase codificadas por integron de verona (VIM), imipenemase (IMP) e imipenemase de Seoul (SIM) contribuem para um nível elevado de resistência aos carbapenêmicos (LIN; LAN, 2014; PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

As oxacilinas (OXA) são uma família heterogênea de mais de 400 tipos de enzimas, dentre as quais muitas possuem atividade de carbapenemase (LEE *et al.*, 2017). Em *A. baumannii*, foram descritos diversos grupos de OXA com capacidade hidrolítica de carbapenêmicos, entre eles merecem destaque os grupos OXA-23, OXA-40/24, OXA-58, OXA-143, OXA-51 (HAMIDIAN; NIGRO, 2019; RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018).

Geralmente, essas enzimas são pouco expressas e possuem fraca capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos, contudo, sua expressão pode ser aumentada por meio de integração de um elemento de inserção (IS) *upstream* ao gene, o qual funciona como um forte promotor, causando altos níveis de resistência (HAMIDIAN; NIGRO, 2019).

A primeira enzima do tipo OXA carbapenemase foi identificada em 1985 na Escócia (PATON; MILES, 1993), denominada inicialmente ARI-1 (acrônimo para *Acinetobacter* resistente ao imipenem), e atualmente como OXA-23 (WALTHER-RASMUSSEN; HØIBY, 2006). Dá nome ao grupo tipo OXA-23 que compreende mais de 25 variantes localizadas em cromossomos e plasmídeos (HAMIDIAN; NIGRO, 2019). O gene *bla*<sub>OXA-23</sub> foi disseminado por todo o mundo, e apresenta a maior taxa na frequência global quando comparada às outras



OXAs (LEE *et al.*, 2017; LIN; LAN, 2014). OXA-23 foi a primeira carbapenemase do tipo OXA encontrada na América Latina e é a mais disseminada geograficamente (RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2018).

A expressão dessa enzima pode ser aumentada com a introdução da *ISAbal upstream* ao gene *bla<sub>OXA-23</sub>* (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016). Estudos mostraram que a produção de OXA-23 é suficiente para conferir a resistência aos carbapenêmicos, entretanto, quando o gene *bla<sub>OXA-23</sub>* é carregado em um isolado que também expressa outro mecanismo, como a bomba de efluxo AdeABC, a CIM aumenta de 16 µg/ml para 32 µg/ml, logo, níveis mais altos de resistência são atingidos, mas essa coexistência não é necessária para aquisição do fenótipo de resistência (EVANS; AMYES, 2014).

Um segundo grupo de tipo OXA identificado em *A. baumannii* foi o OXA-40/24. A enzima que originou este grupo, OXA-24, foi renomeada para OXA-40 e foi identificada pela primeira vez em 1997 no cromossomo de isolados CRAB em um surto na Espanha (EVANS; AMYES, 2014; LIN; LAN, 2014). Essa também foi a primeira enzima com capacidade de hidrólise de carbapenêmicos identificada em *A. baumannii* nos EUA (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016). O grupo é composto por oito variantes do genes, sendo os mais prevalentes OXA-25, OXA-26, OXA-40 e OXA-72, podendo ser codificados tanto no cromossomo quanto em plasmídeos (HAMIDIAN; NIGRO, 2019).

A OXA-40 exibe alta atividade contra carbapenêmicos, não necessitando de elementos de inserção para aumentar sua atividade e, assim como a OXA-23, apenas a sua expressão é suficiente para conferir o fenótipo de resistência, contudo, se em conjunto com outros mecanismos, o CIM irá aumentar e, assim, os níveis de resistência (EVANS; AMYES, 2014; PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

O grupo tipo OXA-58 foi identificado recentemente com a descoberta da OXA-58 em isolados na França em 2003 (POIREL *et al.*, 2005). Um estudo realizado por Héritier *et al.* (2005) demonstrou que essa enzima necessita da sinergia com outro mecanismo de resistência, como a bomba de efluxo AdeABC, para conferir o fenótipo de resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii*. Além disso, assim como a OXA-23, a presença de elementos IS, como por exemplo *ISAbal*, *ISAbal2*, *ISAbal3*, *ISAbal825*, *IS1008*, *upstream* ao gene *bla<sub>OXA-58</sub>* são necessários para uma melhor expressão do gene (LIN; LAN, 2014; NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016; PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008).

O maior grupo de beta-lactamases tipo OXA, contendo 180 variantes, é representado pelas enzimas tipo OXA-51, também conhecidas como OXAab. Essas enzimas são inatas em *A. baumannii* e codificadas no cromossomo bacteriano (HAMIDIAN; NIGRO, 2019;

NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016). Devido a essa característica, como já citado, os genes tipo *bla*<sub>OXA-51</sub> são amplamente utilizados como biomarcadores para a identificação da espécie (MOUBARECK; HALAT, 2020).

Um estudo realizado por Nigro e Hall (2018) demonstrou que, apesar da presença de IS *upstream* aos genes da família *bla*<sub>OXA-51</sub> elevar sua expressão, é necessário mais do que apenas essa superexpressão para conferir o fenótipo de resistência aos carbapenêmicos, sendo necessária a coexistência de outros mecanismos de resistência. Na Espanha e Coreia, casos de isolados resistentes aos carbapenêmicos apenas devido à superexpressão de *bla*<sub>OXA-51</sub> foram reportados; contudo, de acordo com a literatura, essa resistência é infrequente (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016).

As OXAs pertencentes aos grupos OXA-143 e OXA-235 têm sido associadas a surtos de CRAB em diversos países, contudo, são menos frequentes do que as supracitadas (HAMIDIAN; NIGRO, 2019).

Além dos mecanismos enzimáticos de resistência, merecem destaque os não enzimáticos, como: alteração ou perda de proteínas de membrana externa CarO e modificação de bomba de efluxo AdeABC (HAMIDIAN; NIGRO, 2019).

## 7 EPIDEMIOLOGIA

Espécies do gênero *Acinetobacter* são ubíquas na natureza, podendo ser recuperadas do solo, água, animais e da flora humana, mas é um equívoco afirmar o mesmo para *A. baumannii*. Estas são predominantemente encontradas em ambientes de cuidados de saúde, principalmente em UTIs, sendo uma colonizadora humana muito eficaz no hospital graças à sua persistência no ambiente e à sua ampla gama de determinantes de resistência (PEREZ *et al.*, 2007; TOWNER, 2009).

Apesar de haver relatos de isolados de *A. baumannii* de fontes não humanas e fora do ambiente hospitalar, como animais, solo e vegetais, é preciso verificar se esses isolados ocasionais são resultantes de uma contaminação cruzada pelos reservatórios dos hospitais ou se indicam um reservatório natural para a espécie (EVEILLARD *et al.*, 2013).

Apesar de incomum, é possível encontrar casos de infecção adquirida na comunidade causada por *A. baumannii*. Esse tipo de infecção ocorre predominantemente em países com clima tropical e subtropical, indicando que essa bactéria prefere climas quentes e úmidos, e costuma afetar pacientes que possuem comorbidades como o alcoolismo, tabagismo, diabetes melitos, doença renal e doença crônica de pulmão (DEXTER *et al.*, 2015).

*A. baumannii* é um dos microrganismos mais comumente isolados de feridas de sobreviventes de desastres naturais, como terremotos e tsunamis (EVEILLARD *et al.*, 2013). Em 1999, após o terremoto de Marmara na Turquia, o GATA Haydarpasa Training Hospital, uma das principais instalações de tratamento após o desastre, recuperou cepas MDR de locais que não relatados anteriormente, e expuseram um aumento de 24,4% de isolados nos pacientes da UTI (CAMP; TATUM, 2010).

A partir de 2003, a incidência de isolados de *A. baumannii* nos hospitais militares das tropas americanas no Iraque e Afeganistão triplicou, representando cerca de 63% de todos os microrganismos isolados, sendo 76% das cepas MDR. A maioria dos isolados eram de soldados admitidos com ferimentos de bala e explosivos. Evidências sugerem que o elevado número de soldados feridos transferidos entre as instalações médicas auxiliou para a disseminação e o aumento de infecções por cepas de *A. baumannii* (CAMP; TATUM, 2010; EVEILLARD *et al.*, 2013)

Há casos de *A. baumannii* MDR e XDR disseminados em todo globo, essas linhagens resistentes a uma ampla gama de antibióticos se espalham entre cidades, países e continentes inteiros, causando surtos hospitalares (PEREZ *et al.*, 2007). Surtos causados por CRAB foram

reportados em hospitais civis nos EUA, Canada, América do Sul, Europa, África, Oriente Médio, Sudeste Asiático, Austrália e muitos outros países (HAMIDIAN; NIGRO, 2019).

Em 1999 no Brasil ocorreu o primeiro surto hospitalar por CRAB, associado à produção de OXA-23. Desde então, diferentes surtos foram reportados em hospitais brasileiros associados aos genes *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub> e *bla*<sub>OXA-58</sub> e com prevalência de *ISAbal usptream* aos genes *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-51</sub> (KURIHARA *et al.*, 2020).

O gene *bla*<sub>OXA-58</sub> é prevalente na Argentina, o que pode indicar uma possível propagação do gene pela fronteira com o Rio Grande do Sul. Um estudo realizado com nove hospitais da América do Sul identificou prevalência dos genes *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-72</sub>, *bla*<sub>OXA-132</sub>, *bla*<sub>OXA-65</sub>, *bla*<sub>OXA-69</sub>, *bla*<sub>OXA-64</sub> (KURIHARA *et al.*, 2020).

Mundialmente, os genes *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> são os mais encontrados em surtos hospitalares. Na França, há a prevalência dos genes *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> e *bla*<sub>OXA-24</sub>; nos Estados Unidos, os genes *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub> e *bla*<sub>OXA-40</sub>; na África do Sul, os genes *bla*<sub>OXA-51</sub> e *bla*<sub>OXA-23</sub> (KURIHARA *et al.*, 2020); na Turquia, *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> e *bla*<sub>OXA-24</sub> (BORAL *et al.*, 2019); na Índia, *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-58</sub> (KUMAR *et al.*, 2019); Norte da África e Oriente Médio; *bla*<sub>OXA-23</sub> e *bla*<sub>OXA-58</sub> (HIGGINS *et al.*, 2021); e na China, *bla*<sub>OXA-23</sub> (GUO; LI, 2019).

## 8 OPÇÕES DE TRATAMENTO

Devido ao declínio da susceptibilidade dos carbapenêmicos e o aumento de isolados XDR, os antimicrobianos atuais mais utilizados para tratar infecções por CRAB são as polimixinas e tigeciclina, contudo, essas estão longe de serem opções terapêuticas perfeitas devido às suas propriedades farmacocinéticas e à elevação das taxas de resistência, levando a um aumento de cepas PDR e da necessidade de buscar novas opções de tratamento (PIPERAKI *et al.*, 2019).

Dessa forma, em decorrência da emergência de isolados PDR, resistentes às polimixinas e tigeciclina, novos antimicrobianos estão em desenvolvimento e sendo lançados no mercado para o tratamento de infecções causadas por essas linhagens, como por exemplo a eravaciclina e o cefiderocol (PIPERAKI *et al.*, 2019).

Alguns antibióticos ainda apresentam atividade contra organismos resistentes a carbapenêmicos (Figura 11), mas CRAB possui uma susceptibilidade de 30-80% para as polimixinas e maior que 80% para a tigeciclina, eravaciclina e cefiderocol (TAMMA; HSU, 2019).

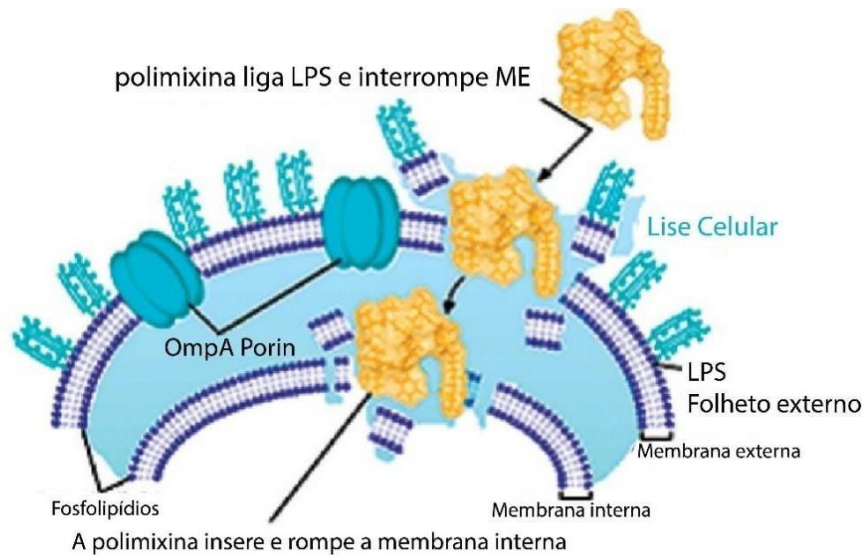
Agente	Produtor de KPC	Produtor de NDM	Produtor de tipo OXA-48	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenêmicos	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenêmicos	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Vermelho	Verde
Cefiderocol	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ceftazidima-avibactam	Verde	Vermelho	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Ceftolozane-tazobactam	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Vermelho	Amarelo
Eravaciclina	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde
Fosfomicina (intravenosa)	Amarelo	Amarelo	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Imipenem-relebactam	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho
Meropenem-vaborbactam	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho
Plazomicina	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Polimixina B ou Colistina	Amarelo	Amarelo	Verde	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Tigeciclina	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde

**Figura 10. Antibióticos com atividade contra organismos resistentes aos carbapenêmicos.** Em verde, uma susceptibilidade >80%; em amarelo, susceptibilidade entre 30% e 80%; em vermelho resistência intrínseca ou susceptibilidade <80%. Fonte: Adaptado de TAMMA; HSU, 2019.

### 8.1 Polimixinas

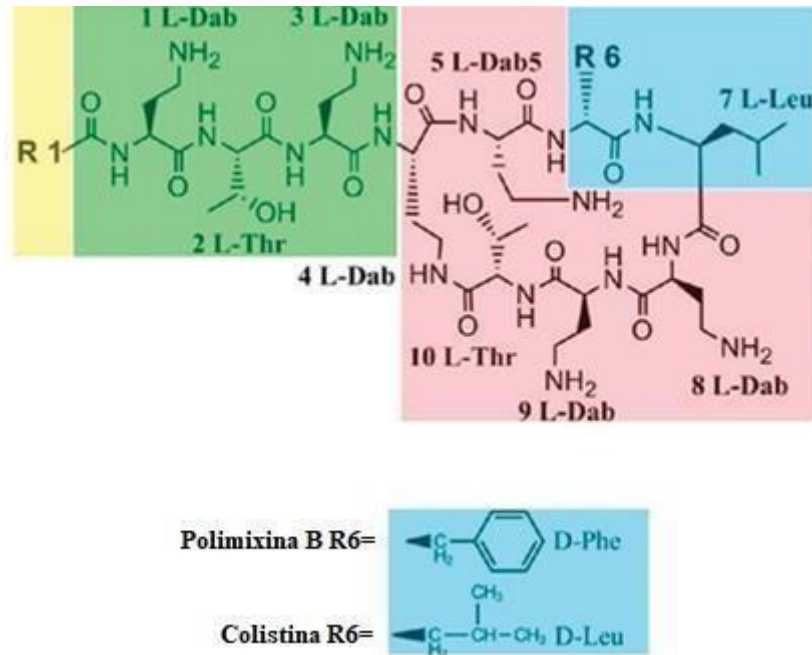
Em 1947, metabólitos secundários isolados de *Bacillus polymyxa* que possuíam propriedades bacteriostáticas e bactericidas contra bactérias gram-negativas foram descobertos (VOGLER; STUDER, 1966).

As polimixinas constituem um grupo de antibióticos polipeptídicos cíclico catiônico que apresentam variações em suas cadeias laterais (LIMA *et al.*, 2020). Esses antimicrobianos possuem como alvo a membrana externa. Interações eletrostáticas entre a polimixina carregada positivamente e o lipídio A do lipopolissacarídeo (LPS) carregado negativamente na membrana externa, fazem com que cátions divalentes ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) sejam deslocados, desestabilizando assim a membrana externa, aumentando sua permeabilidade, levando à morte celular (POIREL; JAYOL; NORDMANN, 2017).



**Figura 11. Modo de ação das polimixinas em bactérias gram-negativas.** Fonte: Adaptado de VELKOV *et al.*, 2010

Apenas a polimixina B e polimixina E, também conhecida como colistina, são utilizadas na prática clínica. Elas possuem uma sequência primária comum diferindo apenas na posição 6 no anel peptídico ocupada pela fenilalanina na polimixina B, e pela leucina na colistina (Figura 12) (VELKOV *et al.*, 2010).



**Figura 12.** Sequência primária comum entre as polimixinas B e E. Em azul o aminoácido que difere cada antimicrobiano. Fonte: Retirado de VELKOV *et al.*, 2010.

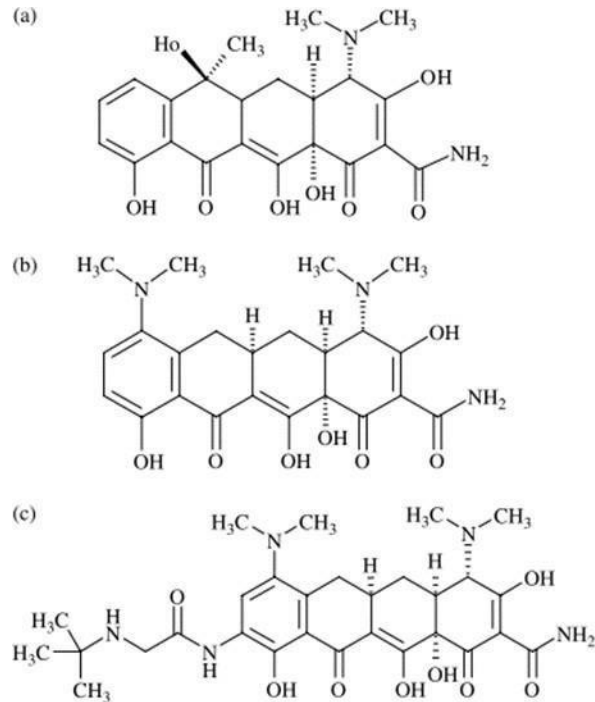
Na década de 70, o uso de polimixinas ficou restrito a poucos casos, em razão de seus efeitos secundários tóxicos, em especial a nefrotoxicidade. Entretanto, com o aumento de isolados bacterianos XDR nas últimas três décadas, e devido à falta de novos antibióticos com atividades terapêuticas para essas bactérias gram-negativas resistentes a quase todos os antibióticos disponíveis, o uso das polimixinas passou a ser reconsiderado, sendo utilizadas atualmente de forma restrita como opções de tratamento de última escolha (POIREL; JAYOL; NORDMANN, 2017).

Com o aumento do uso terapêutico de polimixinas, a taxa de isolados de *A. baumannii* resistentes às polimixinas (PRAB) aumentou no mundo todo desde seu primeiro relato em 1999, na República Checa (LI *et al.*, 2019). Um estudo de meta-análise de isolados de *A. baumannii* realizado por Lima e colaboradores (2020) revelou que 13% dos isolados recuperados de pacientes hospitalizados eram resistentes a polimixinas; esse índice de resistência varia geograficamente, sendo maior na América e menor na África.

## 8.2 Tigeciclina

Autorizada em 2005 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), a tigeciclina é o primeiro antibiótico da classe de semissintéticos análogos à tetraciclina, as glicilciclina. Ela foi sintetizada mediante a adição de um grupo glicolamido modificado ao C9 da minociclina

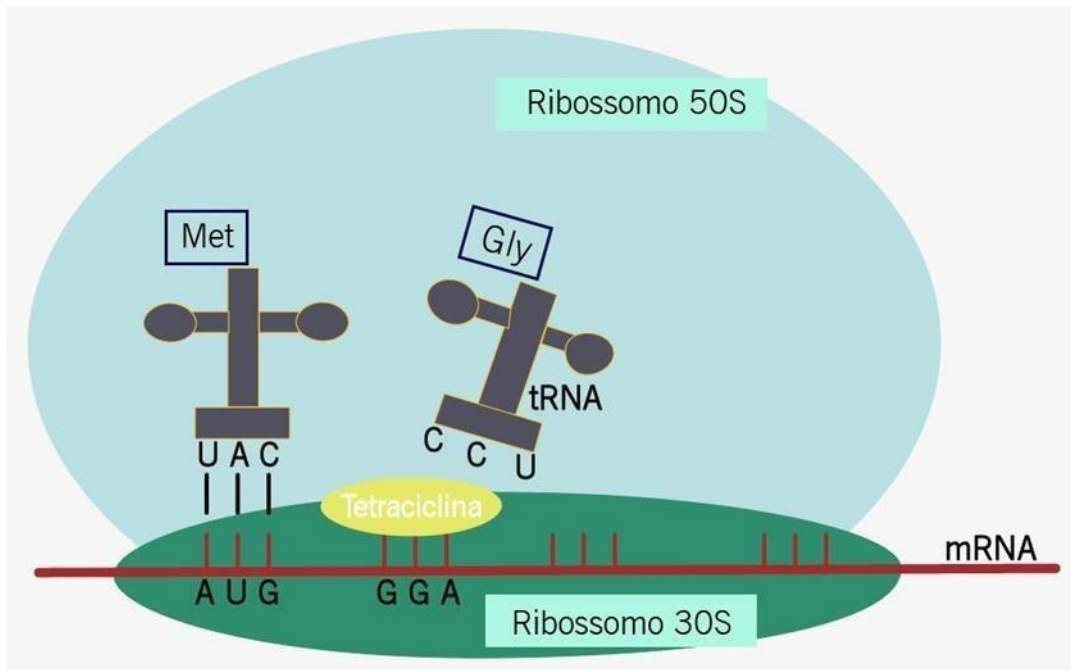
(Figura 13), resultando na superação de mecanismos de resistência mediados por bombas de efluxo e proteção ribossômica (LIVERMORE, 2005).



**Figura 13. Derivados da tetraciclina: a = tetraciclina, b= minociclina, c= tigeciclina.** Fonte: Retirado de LIVERMORE, 2005.

O derivado 9-terc-butil-glicilamido da minociclina, ou tigeciclina, apresenta atividade contra diversos patógenos responsáveis pela infecção hospitalar, como *A. baumannii*, pois consegue penetrar na célula bacteriana e se ligar com alta afinidade à subunidade 30S do ribossomo, bloqueando a incorporação RNA de transferência no sítio A do ribossomo, impedindo a incorporação de resíduos de aminoácido, resultando na inibição a síntese proteica (Figura 14) (ZHANEL *et al.*, 2004).





**Figura 14.** Mecanismo de ação da classe das tetraciclina. Fonte: Adaptado de KOLTAI, 2016.

Desde 2006, a tigeciclina vem sendo utilizada como uma das poucas opções para o tratamento de infecções intra-abdominal e de pele causadas por CRAB (GIAMARELLOU; POULAKOU, 2011; TACCONE *et al.*, 2006). Devido ao seu baixo nível no plasma, a tigeciclina não é indicada para o tratamento de bacteremia (GIAMARELLOU; POULAKOU, 2011). Além disso, o uso da tigeciclina pode ser controverso, sendo preferível utilizar outras alternativas de tratamento, se possível (NI *et al.*, 2016). Estudos indicam que a monoterapia com tigeciclina para o tratamento de isolados com CIM > 2 µg/ml possui alto risco de mortalidade, sete vezes maior do que comparado a um tratamento de combinação de antibióticos. Assim, é indicado que a tigeciclina seja utilizada em combinações para o tratamento de infecções (SPELLBERG; BONOMO, 2015).

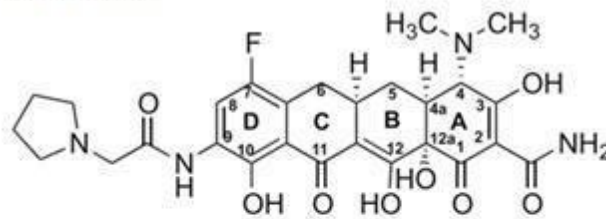
Paralelo a seu uso na clínica está a emergência de isolados tigeciclina resistentes. Um estudo publicado por Navon-Venezia *et al.* em 2007 mostrou dados preocupantes sobre o aumento da taxa de resistência e da CIM de tigeciclina em isolados de *A. baumannii*: 66% dos isolados MDR eram resistentes à tigeciclina com CIM de 8 mg/L ou maior. Na Ásia, isolados não susceptíveis à tigeciclina chegam a níveis maiores do que 10%, e na Itália esse número pode chegar a 50% dos isolados (SUN *et al.*, 2013).

### 8.3 Eravaciclina

Em 2018, o FDA aprovou o uso e a comercialização de uma nova fluorociclina sintética pertencente à classe das tetraciclinas, a Eravaciclina (XERAVA<sup>®</sup>), desenvolvida pela farmacêutica Tetrphase (2018). O novo fármaco indicado para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas em pacientes adultos possui amplo espectro de atividade, com ação contra bactérias gram-negativas e positivas, aeróbias e anaeróbias (ALOSAIFY *et al.*, 2020).

Assim como a tigeciclina, a eravaciclina foi sintetizada por meio de modificações no C7 e C9 do anel D da estrutura geral da tetraciclina (Figura 15). Portanto, seus mecanismos de ação são parecidos: o fármaco se liga à subunidade 30S do ribossomo, impedindo a síntese de proteínas (ZHANEL *et al.*, 2016). Quando comparada à tigeciclina, a eravaciclina possui vantagens como níveis mais altos no plasma (ALOSAIFY *et al.*, 2020) e CIMs contra CRAB de duas a oito vezes menores (PIPERAKI *et al.*, 2019).

**Eravaciclina**



**Tigeciclina**

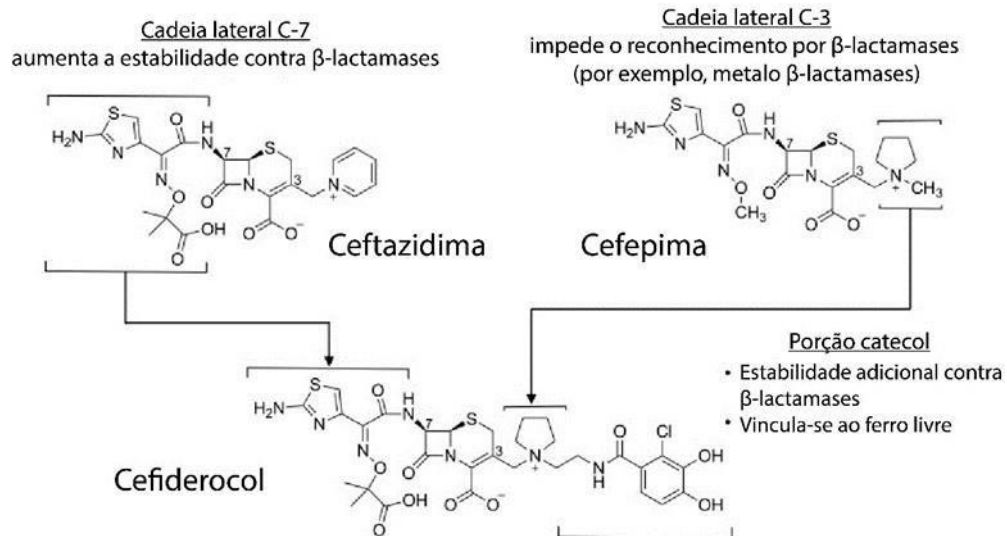


**Figura 15. Estrutura da eravaciclina em comparação com a tigeciclina.** Fonte: Adaptado de ZHANEL *et al.*, 2016.

### 8.4 Cefiderocol

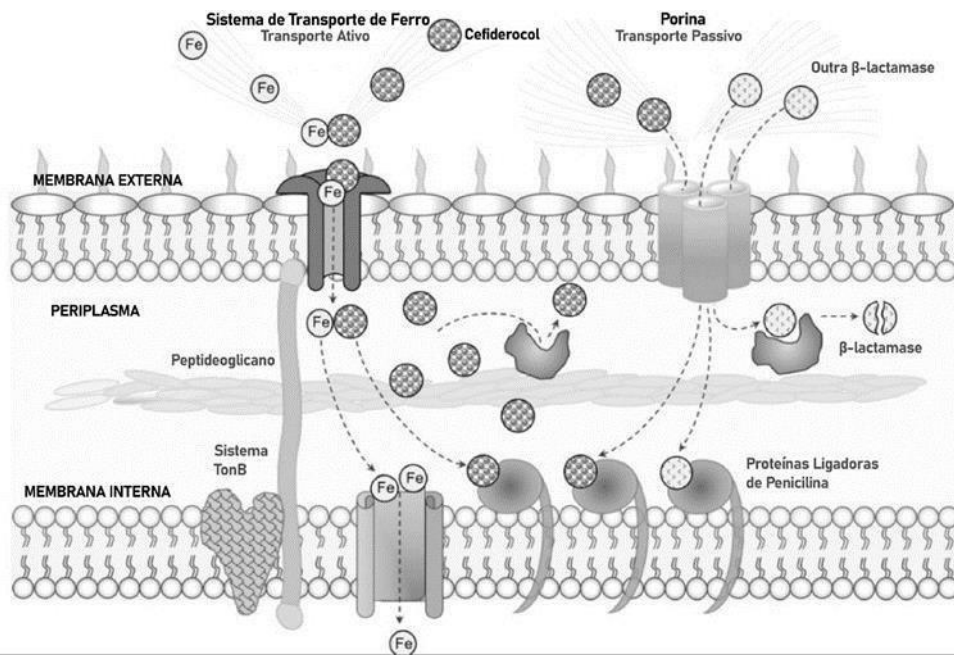
O ferro é essencial para o crescimento bacteriano, assim, quando um indivíduo é infectado por uma bactéria, seu sistema imunológico inato reduz a disponibilidade de ferro livre na tentativa de combatê-la. Em resposta a essa diminuição, as bactérias aumentam sua produção de sideróforos, quelantes de ferro de alta afinidade que vasculham em busca de ferro livre (TAMMA; HSU, 2019).

O cefiderocol é uma cefalosporina sideróforo, sua estrutura está relacionada com as da ceftazidima e cefepima, e possui uma porção catecol (Figura 16). O catecol é um tipo de sideróforo que se liga ao  $\text{Fe}^{3+}$  e utiliza o sistema de transporte de ferro presente na membrana externa de bacilos gram-negativos, além disso, ele aumenta a concentração do fármaco no plasma (ZHANEL *et al.*, 2019).



**Figura 16. Estrutura molecular do cefiderocol relacionando com a estrutura da ceftazidima e cefepima.**  
Fonte: Adaptado de ZHANEL *et al.*, 2019.

Assim, o cefiderocol possui um mecanismo de ação comparado a um “cavalo de Tróia”: ele se liga ao  $\text{Fe}^{3+}$ , entra na bactéria via sistema de transporte de ferro e, uma vez na célula bacteriana, ele se dissocia do ferro e se liga às PBP, inibindo a síntese de peptidoglicano, causando a morte celular (Figura 17) (ZHANEL *et al.*, 2019).



**Figura 17. Mecanismo de ação do cefiderocol.** Fonte: Adaptado de ZHANEL *et al.*, 2019.

O Fetroja<sup>®</sup>, nome comercial do cefiderocol, desenvolvido pela empresa Shionogi, foi aprovado pelo FDA em 2019 para o tratamento de pacientes adultos com infecção complicada do trato urinário, pneumonia adquirida no hospital e pneumonia associada a ventiladores causada por bactérias gram-negativas que possuem pouco ou nenhuma outra opção de tratamento (SHIONOGI & CO, 2020).

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao mesmo tempo em que é necessário ter uma *pipeline* robusta de fármacos com potencial antimicrobiano para caminhar em conjunto com a emergência da resistência bacteriana (PEW, 2021), as indústrias farmacêuticas vêm diminuindo seus investimentos nessa área devido à necessidade de alta dedicação de tempo e dinheiro concomitante à rápida emergência da resistência que pode se desenvolver antes que o custo de desenvolvimento da nova droga seja recuperado (BBOSA *et al.*, 2014).

A *pipeline* pode ser dividida na pré-clina, onde agentes com potencial antimicrobiano são cadastrados e aplicados como IND (*Investigational New Drug*) e esperam a aprovação do FDA para que possam passar para a fase clínica, onde se iniciam os testes em humanos. Atualmente, há 292 agentes antibacterianos, sendo 12 que tem como foco em *A. baumannii*. Após aprovação o agente passa por quatro fases de testes clínicos e, ao final da fase 3 o fármaco é submetido a NDA (*New Drug Application*) para que possa ser comercializado, iniciando a fase 4 de testes, a fase da farmacovigilância (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Historicamente, um quinto dos medicamentos para doenças infecciosas que chegam a estudos de fase clínica 1 recebe aprovação pelo FDA. No início de 2021, a *pipeline* de antibióticos era composta por 43 fármacos em desenvolvimento, como pouco desses antibióticos serão aprovados e eventualmente haverá isolados resistentes aos que serão aprovados, pode-se concluir que há poucos medicamentos em desenvolvimento para atender às necessidades médicas atuais e futuras. Dos 43 antibióticos, dez podem ter ação contra CRAB, a maioria está na fase 1 de testes clínicos, estando sulbactam + durlobactam já na fase 3 (PEW, 2021).

Essa *pipeline* ainda conta com 27 agentes antibacterianos não tradicionais, como bacteriófagos, anticorpos, agentes imunomoduladores, agentes moduladores de microbioma, que tem como objetivo prevenir e tratar infecções bacterianas através da inibição direto ou indireta do crescimento bacteriano, virulência, estimulando o sistema imunológico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O investimento no desenvolvimento de novos antibióticos é de extrema importância para que não haja um retrocesso na medicina, para que seja possível continuar fazendo cirurgias complicadas, transplantes e cuidando de pacientes com longo período de hospitalização. Recentemente, com a pandemia do coronavírus (Sars-CoV-2), causador da COVID-19, houve um aumento de uso de ventilação mecânica diante dos severos sintomas pulmonares, conseqüentemente, houve o aumento de infecções por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, bem como na taxa de mortalidade (SHINOHARA *et al.*, 2021).

Tem-se urgência em preservar a eficiência de medicamentos disponíveis, contendo a emergência das linhagens resistentes. A OMS lançou a Estratégia Global para Contenção de Resistência Antimicrobiana, ações que diminuem a emergência e disseminação de microrganismos resistentes por meio de: redução da disseminação da infecção, acesso ao antimicrobiano correto, melhoramento do uso de antibióticos, fortalecimento dos sistemas de saúde e suas capacidades de vigilância, cumprimento de regulamentos e legislação, encorajando o desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas apropriadas (WHO, 2001).

Ações simples como estudos epidemiológicos para identificação de rotas e fontes de transmissão, medidas de controle de infecções (higienização das mãos, isolamento e barreira de proteção para pacientes infectados), melhoramento na gestão do resíduo hospitalar, informação para população sobre a resistência e a necessidade do tratamento correto podem diminuir a disseminação de isolados resistentes e auxiliar na espera de novos antibióticos (ALLCOCK *et al.*, 2017)

Durante a pandemia do novo coronavírus, com o aumento da educação sanitária e de medidas de controle de infecção para conter a disseminação do vírus, um estudo em um hospital da Itália demonstrou que houve uma significativa redução na incidência de infecções por bactérias multidroga resistentes, incluindo *A. baumannii* (BENTIVEGNA *et al.*, 2021), em contrapartida, também houve o aumento decorrente do maior tempo de hospitalização e necessidade de ventilação mecânica, como citado.

Assim, é de extrema importância a contenção da disseminação da resistência e o investimento no desenvolvimento de novos antibióticos para auxiliar as necessidades atuais e futuras dos pacientes. São necessárias novas políticas públicas para educação sobre a resistência, e incentivo para as empresas e centros de pesquisas realizarem estudos de novos potenciais antimicrobianos, para que a disponibilidade de antimicrobianos com eficácia supere a emergência da resistência dos antibióticos no mercado. É possível que a própria contenção da emergência da resistência seja um incentivo para as empresas desenvolverem novos antibióticos, pois, desse modo, não serão obsoletos antes mesmo de retornarem o investimento para as indústrias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLCOCK, S. *et al.* Antimicrobial resistance in human populations: Challenges and opportunities. **Global Health, Epidemiology and Genomics**, [S. l.], v. 2, e4, 10 maio 2017. DOI: <https://doi.org/10.1017/gh.2017.4>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/global-health-epidemiology-and-genomics/article/antimicrobial-resistance-in-human-populations-challenges-and-opportunities/B6F064EEC903224335142CD1A75FCAB5>. Acesso em: 10 abr. 2021.

ALOSAIFY, S. *et al.* Evaluation of Eravacycline: A Novel Fluorocycline. **PHARMACOTHERAPY: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S. l.], v. 40, n. 3, p. 221-238, 15 jan. 2020. DOI: 10.1002/phar.2366. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/phar.2366>. Acesso em: 03 mar. 2021.

ALSAN, M.; KLOMPAS, M. *Acinetobacter baumannii*: An emerging and important pathogen. **Journal of Clinical Outcomes Management**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 363, ago. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782967/>. Acesso em: 16 mar. 2021.

ANDRADE, L.; DARINI, A. Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases: que bla bla bla é esse? **Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 16–25, jan./mar. 2017. 7. ISSN 2316-5324. Disponível em: <http://www.jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/173/pdf>. Acesso em: 02 jan. 2021.

ANTUNES, L. C. S.; VISCA, P.; TOWNER, K. J. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen. **Pathogens and Disease**, [S. l.], v. 71, n. 3, p. 292–301, 01 ago. 2014. DOI: 10.1111/2049-632X.12125. Disponível em: <https://academic.oup.com/femspd/article/71/3/292/475786?login=true>. Acesso em: 15 mar. 2021.

ANVISA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 22 - Avaliação Nacional dos indicadores de IRAS e RM - 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes>

BBOSA, G. S. *et al.* Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. **Health**, [S. l.], v. 06, n. 05, p. 410–425, 04 fev. 2014. DOI: 10.4236/health.2014.65059. Disponível em: [https://www.scirp.org/html/19-8202738\\_43142.htm](https://www.scirp.org/html/19-8202738_43142.htm). Acesso em: 13 maio 2021.

BENTIVEGNA, E. *et al.* Reduction of multidrug-resistant (Mdr) bacterial infections during the covid-19 pandemic: A retrospective study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 1–8, 23 jan. 2021. DOI: 10.3390/ijerph18031003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498701/>. Acesso em: 03 jun. 2021.

BERGOGNE-BÉRÉZIN, E.; TOWNER, K. J. *Acinetobacter ssp.* as nosocomial Pathogens : **Clinical Microbiology Reviews**, v. 9, n. 2, p. 148–165, abr. 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172888/>. Acesso em: 12 fev. 2021.

BORAL, B. *et al.* A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial

resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–9, 02 jul. 2019.

DOI:10.1186/s12941-019-0319-8. Disponível em: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-019-0319-8>. Acesso em: 22 fev. 2021.

BRASIL. **Lei nº 9431, de 06 de janeiro de 1997**. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do País. Brasília, DF, Diário Oficial da União, 07 jan. 1997. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L9431.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9431.htm). Acesso em: 27 out. 2020.

BUSH, K.; BRADFORD, P. A.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S. l.], v. 6, n. 8, p. a025247, 21 jun. 2016. DOI: 10.1101/cshperspect.a025247. Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/8/a025247.short>. Acesso em: 25 mar. 2021.

CAMP, C.; TATUM, O. L. A review of *Acinetobacter baumannii* as a highly successful pathogen in times of war. **Laboratory Medicine**, [S. l.], v. 41, n. 11, p. 649–657, 01 nov. 2010. DOI: 10.1309/LM90IJNDDDWRI3RE. Disponível em: <https://academic.oup.com/labmed/article/41/11/649/2504839?login=true>. Acesso em: .

CARRASCO, L. D. M. *et al.* Polymyxin Resistance Among XDR ST1 Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clone Expanding in a Teaching Hospital. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 12, p. 1-11, 26 mar. 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.622704. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.622704/full>. Acesso em: 03 jun. 2021.

CASSINI, A. *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 56–66, 01 jan. 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309918306054>. Acesso em: 26 maio 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2019**. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, dez. 2019. DOI: 10.15620/cdc:82532. Disponível em: <https://www2.ifsc.usp.br/portal-ifsc/wp-content/uploads/2020/11/2019-ar-threats-report-508.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2021.

CHELLAT, M. F.; RAGUŽ, L.; RIEDL, R. Targeting Antibiotic Resistance. **Angewandte Chemie - International Edition**, [S. l.], v. 55, n. 23, p. 6600–6626, 22 mar. 2016. DOI: 10.1002/anie.201506818. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.201506818>. Acesso em: 07 abr. 2021.

DEXTER, C. *et al.* Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. **Expert review of anti-infective therapy**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 567-573, 08 abr. 2015. DOI: 10.1586/14787210.2015.1025055. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14787210.2015.1025055>. Acesso em: 13 maio 2021.

DISCOVERY and Development of Penicillin. **ACS Chemistry for life**, Washington, 29 mar. 2021. Disponível em:



<http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html>. Acesso em: 19 abr. 2021.

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING - EUCAST. **Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes**. v. 3.2., p. 12, fev. 2020.

Disponível em:

[https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Expert\\_Rules/2020/Intrinsic\\_Resistance\\_and\\_Unusual\\_Phenotypes\\_Tables\\_v3.2\\_20200225.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2020/Intrinsic_Resistance_and_Unusual_Phenotypes_Tables_v3.2_20200225.pdf). Acesso em: 03 jun. 2021.

EVANS, B. A.; AMYES, S. G. B. OXA B -Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 241–263, 2014. DOI: 10.1128/CMR.00117-13. Disponível em:

[https://www.researchgate.net/publication/261328916\\_OXA\\_b-lactamases](https://www.researchgate.net/publication/261328916_OXA_b-lactamases). Acesso em: 03 jun. 2021.

EVANS, B. A.; HAMOUDA, A.; AMYES, S. G. B. The Rise of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 223–238, 2013. DOI: 10.2174/138161213804070285. Disponível em:

<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2013/00000019/00000002/art00004>. Acesso em: 03 jun. 2021.

EVEILLARD, M. *et al.* Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 10, p. e802-e805, out. 2013. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.03.021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971213001562>. Acesso em: 03 jun. 2021.

FALAH, F.; SHOKOOHIZADEH, L.; ADABI, M. Molecular identification and genotyping of *Acinetobacter baumannii* isolated from burn patients by PCR and ERIC-PCR. **Scars, Burns & Healing**, [S. l.], v. 5, p. 1–7, 19 fev. 2019. DOI: 10.1177/2059513119831369.

Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2059513119831369>. Acesso em: 03 jun. 2021.

FETROJA®. [Bula]. Japão: Shionogi & Co., Ltd., set. 2020. Disponível em:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf). Acesso em: 14 abr. 2021.

GENUS *Acinetobacter*. **LPSN**, [S. l.], c2021. Disponível em:

<https://bacterio.net/genus/acinetobacter>. Acesso em: 05 nov. 2020.

GIAMARELLOU, H.; POULAKOU, G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, [S. l.], v. 7, n. 11, p. 1459–1470, 30 set. 2011. DOI: 10.1517/17425255.2011.623126. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425255.2011.623126>. Acesso em: 03 jun. 2021.

GIAMMANCO, A. *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**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. e00310-e00316,

18 jan. 2017. DOI: 10.1128/mSphere.00310-16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244261/>. Acesso em: 03 jun. 2021.

GUO, J.; LI, C. Molecular epidemiology and decreased susceptibility to disinfectants in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients in central China. **Journal of Infection and Public Health**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 890–896, nov./dez. 2019. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.06.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034119301959>. Acesso em: 03 jun. 2021.

HAMIDIAN, M.; NIGRO, S. J. Emergence , molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Microbial Genomics**, [S. l.], v. 5, n. 10, out. 2019. DOI: 10.1099/mgen.0.000306. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6861865/>. Acesso em: 03 jun. 2021.

HÉRITIER, C. *et al.* Contribution of Acquired Carbapenem-Hydrolyzing Oxacillinases to Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY**, [S. l.], v. 49, n. 8, p. 3198–3202, ago. 2005. DOI: 10.1128/AAC.49.8.3198-3202.2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1196226/>. Acesso em: 03 jun. 2021.

HIGGINS, P. G. *et al.* Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* isolates from northern africa and the middle east. **Antibiotics (Basel)**, [S. l.], v. 10, n. 3, 11 mar. 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10030291. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002098/>. Acesso em: 03 jun. 2021.

HOWARD, A. *et al.* *Acinetobacter baumannii* An emerging opportunistic pathogen. **Virulence**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 5, 01 maio 2012. DOI: 10.4161/viru.19700. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/viru.19700>. Acesso em: 03 jun. 2021.

HUTCHINGS, M. I.; TRUMAN, A. W.; WILKINSON, B. Antibiotics : past , present and future. **current opinion in microbiology**, [S. l.], v. 51, p. 72–80, out. 2019. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733401/>. Acesso em: 03 jun. 2021.

KOLTAI, T. Cancer: Fundamentals behind pH targeting and the double-edged approach. **OncoTargets and Therapy**, [S. l.], v. 9, p. 6343–6360, 17 out. 2016. DOI: 10.2147/OTT.S115438. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074768/>. Acesso em: 03 jun. 2021.

KUMAR, A.; CHORDIA, N. Bacterial Resistance Against Antibiotics. *In*: ARORA, G.; SAJID, A.; KALIA, V. C. (Ed.). **Drug Resistance in Bacteria, Fungi, Malaria, and Cancer**. Suíça: Springer, 2017, p. 171-192. DOI: 10.1007/978-3-319-48683-3. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-48683-3\\_7](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-48683-3_7). Acesso em: 03 jun. 2021.

KUMAR, S. *et al.* Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates reveals the emergence of blaOXA-23 and blaNDM-1 encoding international clones in India. **Infection, Genetics and Evolution**, [S. l.], v. 75, p. 103986, nov. 2019. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.103986. Disponível em:

[https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567134819302047?casa\\_token=EOtr3E66KFoAAAAA:YHnum5UGRgCkk-sisZSn7UqfngWpAeoMGo9MX\\_k2FUdqoPZDBQUEjXiKseBEgh0any9dxUA1EAQ](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567134819302047?casa_token=EOtr3E66KFoAAAAA:YHnum5UGRgCkk-sisZSn7UqfngWpAeoMGo9MX_k2FUdqoPZDBQUEjXiKseBEgh0any9dxUA1EAQ). Acesso em: 03 jun. 2021.

KURIHARA, M. N. L. *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 53, 02 set. 2020. DOI: 10.1590/0037-8682-0248-2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/3Pbd9jwMkyrt9jSZNThsHyz/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 03 mar. 2021.

LEE, C. R. *et al.* Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 7, 13 mar. 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00055/full>. Acesso em: 25 mar. 2021.

LEVY, S. B.; BONNIE, M. Antibacterial resistance worldwide: Causes, challenges and responses. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 12S, p. S122–S129, 30 nov. 2004. DOI: 10.1038/nm1145. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm1145.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2021.

LI, Z. *et al.* Emergent Polymyxin Resistance: End of an Era? **Open Forum Infectious Diseases**, [S. l.], v. 6, n. 10, p. 1–10, out. 2019. DOI: 10.1093/ofid/ofz368. Disponível em: <https://academic.oup.com/ofid/article/6/10/ofz368/5550895?login=true>. Acesso em: 01 jun. 2021.

LIMA, W. G. *et al.* Rate of polymyxin resistance among *Acinetobacter baumannii* recovered from hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [S. l.], v. 39, n. 8, p. 1427–1438, 12 jun. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-03876-x>. Acesso em: 01 jun. 2021.

LIN, M.-F.; LAN, C.-Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. **World Journal of Clinical Cases**, [S. l.], v. 2, n. 12, p. 787–815, 16 dez. 2014. DOI: 10.12998/wjcc.v2.i12.787. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266826/>. Acesso em: 01 jun. 2021.

LIVERMORE, D. M. Tigecycline: What is it, and where should it be used? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 611–614, 24 ago. 2005. DOI: 10.1093/jac/dki291. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/56/4/611/769325?login=true>. Acesso em: 01 jun. 2021.

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**, Nova Iorque, v. 38, n. 3, p. 311–325, 2017. DOI: 10.1055/s-0037-1599225. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1599225>. Acesso em: 01 jun. 2021.

MAGIORAKOS, A. P. *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**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 268–281, mar. 2012. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14616323>. Acesso em: 01 jun. 2021.

MANCHANDA, V.; SINHA, S.; SINGH, N. Multidrug resistant Acinetobacter. **Journal of Global Infectious Diseases**, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 291-304, set. 2010. DOI: 10.4103/0974-777X.68538. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927292/>. Acesso em: 05 maio 2021.

MCCONNELL, M. J.; ACTIS, L.; PACHÓN, J. Acinetobacter baumannii: Human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. **FEMS Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 130–155, 01 mar. 2013. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsre/article/37/2/130/622880?login=true>. Acesso em: 26 maio 2021.

MOUBARECK, C. A.; HALAT, D. H. Insights into Acinetobacter baumannii: A review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. **Antibiotics**, [S. l.], v. 9, n. 3, 12 mar. 2020. DOI: 10.3390/antibiotics9030119. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/3/119>. Acesso em: 26 maio 2021.

NI, W. *et al.* Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S. l.], v. 47, n. 2, p. 107–116, fev. 2016. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857915004021?casa\\_token=GoMnKtj\\_Sp0AAAAA:f8WIDdvURLt14Qe6jBP44DS2Xmb55ED7FFzLd3VQ4tuGhBCQsgAiDMqiJd-IFtVhO-NiLY7lnD4](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857915004021?casa_token=GoMnKtj_Sp0AAAAA:f8WIDdvURLt14Qe6jBP44DS2Xmb55ED7FFzLd3VQ4tuGhBCQsgAiDMqiJd-IFtVhO-NiLY7lnD4). Acesso em: 26 maio 2021.

NIGRO, S. J.; HALL, R. M. Does the intrinsic oxaAb ( bla OXA-51-like ) gene of Acinetobacter baumannii confer resistance to carbapenems when activated by ISAba1 ? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], n. August, p. 2–3, 16 ago. 2018. DOI: 10.1093/jac/dky334. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/73/12/3518/5075290?login=true>. Acesso em: 26 maio 2021.

NOWAK, P.; PALUCHOWSKA, P. Acinetobacter baumannii: Biology and drug resistance — role of carbapenemases. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, [S. l.], v. 54, n. 2, p. 61–74, 18 maio 2016. DOI: 10.5603/FHC.a2016.0009. Disponível em: [https://journals.viamedica.pl/folia\\_histochemica\\_cytobiologica/article/view/FHC.a2016.0009](https://journals.viamedica.pl/folia_histochemica_cytobiologica/article/view/FHC.a2016.0009). Acesso em: 26 maio 2021.

OPLUSTIL, C. P. *et al.* **Procedimentos básicos em microbiologia clínica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2020.

PATON, R.; MILES, S. ARI 1  $\beta$ -lactamase-mediated imipenem resistance in Acinetobacter baumannii. [S. l.], v. 2, p. 81–87, fev. 1993. DOI: 10.1016/0924-8579(93)90045-7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0924857993900457>. Acesso em: 19 maio 2021.

PATRICK, G. An introduction to medicinal chemistry. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2013.

PELEG, A. Y.; SEIFERT, H.; PATERSON, D. L. Acinetobacter baumannii: Emergence of a successful pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 538–582, jul. 2008. DOI: 10.1128/CMR.00058-07. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493088/>. Acesso em: 17 jun 2020.

PEREZ, F. *et al.* Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 51, n. 10, p. 3471–3484, 23 jul. 2007. DOI: 10.1128/AAC.01464-06. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2043292/>. Acesso em: 13 out. 2020.

PIPERAKI, E. *et al.* Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: in pursuit of an effective treatment. [S. l.], v. 25, p. 951–957, ago. 2019. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X19301168>. Acesso em: 10 out. 2020.

POIREL, L. *et al.* OXA-58 , a Novel Class D  $\beta$ -Lactamase Involved in Resistance to Carbapenems in Acinetobacter baumannii. [S. l.], v. 49, n. 1, p. 202–208, jan. 2005. DOI: 10.1128/AAC.49.1.202-208.2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC538857/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

POIREL, L.; JAYOL, A.; NORDMANN, P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 30, n. 2, p. 557–596, 08 mar. 2017. DOI: 10.1128/CMR.00064-16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355641/>. Acesso em: 13 maio 2021.

REYGAERT, W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. **AIMS Microbiology**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 482–501, 26 jun. 2018. DOI: 10.3934/microbiol.2018.3.482. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604941/>. Acesso em: 29 maio 2021.

RICE, L. B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. **Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 197, n. 8, p. 1079–1081, 15 abr. 2008. DOI: 10.1086/533452. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/197/8/1079/901561?login=true>. Acesso em: 29 maio 2021.

RODRÍGUEZ, C. H.; NASTRO, M.; FAMIGLIETTI, A. Carbapenemases in Acinetobacter baumannii . Review of their dissemination in Latin America. **Revista Argentina de Microbiología**, [S. l.], v. 50, n. 3, p. 327-333, jul./set. 2018. DOI: 10.1016/j.ram.2017.10.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754117301785>. Acesso em: 29 maio 2021.

SANSEVERINO, I. *et al.* **State of the Art on the Contribution of Water to Antimicrobial Resistance**. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. ISBN 978-92-79-98478-5 DOI:10.2760/771124. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/186490935.pdf>. Acesso em: 29 maio 2021.

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in

ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International**, [S. l.], 05 maio 2016. DOI: 10.1155/2016/2475067. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2475067/>. Acesso em: 29 maio 2021.

SHARIFIPOUR, E. et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 646, 2020. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **2020 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>>.

SHINOHARA, D. R. *et al.* Outbreak of endemic carbapenem-resistant *A. baumannii* in a COVID-19-specific intensive care unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 2019, p. 1–3, 09 mar. 2021. DOI: 10.1017/ice.2021.98. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/outbreak-of-endemic-carbapenem-resistant-a-baumannii-in-a-covid19-specific-intensive-care-unit/687117EBB8BB2ABDAA6E216D734B1288>. Acesso em: 29 maio 2021.

SOUZA, E. S. *et al.* Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde. **Texto e Contexto Enfermagem**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 220–228, jan./mar. 2015. DOI: 10.1590/0104-07072015002940013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/xhXRXMJScgYxBt6dF7SfGKc/?lang=pt>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SPELLBERG, B.; BONOMO, R. A. Combination Therapy for Extreme Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Ready for Prime Time? **Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 43, n. 6, p. 1332–1334, 2015. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001029. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620434/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SUÁREZ, C.; GUDIOL, F. Beta-lactam antibiotics. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 116–129, 15 fev. 2009. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.12.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19254642/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SUN, Y. *et al.* The emergence of clinical resistance to tigecycline. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 110–116, fev. 2013. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.005. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857912003706?casa\\_token=TK1wJSV3beAAAAA:QLLTi7dVg5vDnGh3B9P\\_275aQ8X-gbUJDW31n0jO1L6yNk7NOFBQr94CPvMwuyjS-AjlvMYZrFA](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857912003706?casa_token=TK1wJSV3beAAAAA:QLLTi7dVg5vDnGh3B9P_275aQ8X-gbUJDW31n0jO1L6yNk7NOFBQr94CPvMwuyjS-AjlvMYZrFA). Acesso em: 02 jun. 2021.

TACCONE, F. S. *et al.* Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [S. l.], v. 25, n. 4, p. 257–260, 30 mar. 2006. DOI: 10.1007/s10096-006-0123-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-006-0123-1>. Acesso em: 31 mar. 2021.

TACCONELLI, E. *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 318–327, mar. 2018. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917307533?casa\\_token=8kMWF01tLegAAAAA:DjEyHvVIorfZ49BJ0CnLj\\_DsKoEgxIG1E-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917307533?casa_token=8kMWF01tLegAAAAA:DjEyHvVIorfZ49BJ0CnLj_DsKoEgxIG1E-)

g5FtuxCUChrZoV2wQj009AFDJDhu9WffE3gYvR2lo. Acesso em: 31 mar. 2021.

TAMMA, P. D.; HSU, A. J. Defining the Role of Novel  $\beta$ -Lactam Agents That Target

Carbapenem-Resistant Gram-Negative Organisms. [S. l.], n. Xx Xxxx, p. 1–10, 22 fev. 2019. DOI: 10.1093/jpids/piz002. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpids/article/8/3/251/5359452?login=true>. Acesso em: 31 mar. 2021.

TAVARES, L. C. B. *et al.* Emergence and persistence of high-risk clones among MDR and XDR A. baumannii at a Brazilian teaching hospital. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 10, 04 jan. 2019. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02898. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.02898/full>. Acesso em: 01 fev. 2021.

TOWNER, K. J. Acinetobacter: an old friend, but a new enemy. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 355–363, dez. 2009. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.03.032. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670109001820?casa\\_token=ZFPSkpeDW3EAAAAA:V3KNKzMc5ph0BwWAXrtQJ9BuAQVhYfNn0j2DgUjU84VDwZMI7lpQb\\_0k2TZcYHlhFIKJWqJbBM](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670109001820?casa_token=ZFPSkpeDW3EAAAAA:V3KNKzMc5ph0BwWAXrtQJ9BuAQVhYfNn0j2DgUjU84VDwZMI7lpQb_0k2TZcYHlhFIKJWqJbBM). Acesso em: 08 abr. 2021.

TRACKING the Global Pipeline of Antibiotics in Development. **PEW**, [S. l.], 09 mar. 2021. Disponível em: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/tracking-the-global-pipeline-of-antibiotics-in-development> Acesso em: 14 de Abril de 2021.

TURNER, P. J. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [S. l.], v. 60, n. 2, p. 185–192, fev. 2008. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.09.006. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889307003938?casa\\_token=nvwYpQWk9H8AAAAA:7iHkKFVcZLLvRzdQfR8Sekw1SVDt-j2cAvO4P7hTMLZV8QHL9qFSEbrhZWSOfG5j1q3Y4Qe1r88](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889307003938?casa_token=nvwYpQWk9H8AAAAA:7iHkKFVcZLLvRzdQfR8Sekw1SVDt-j2cAvO4P7hTMLZV8QHL9qFSEbrhZWSOfG5j1q3Y4Qe1r88). Acesso em: 08 abr. 2021.

VELKOV, T. *et al.* Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 53, n. 5, p. 1898–1916, 2010. DOI: 10.1021/jm900999h. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm900999h>. Acesso em: 08 abr. 2021.

VIJAYAKUMAR, S.; BISWAS, I.; VEERARAGHAVAN, B. Accurate identification of clinically important Acinetobacter spp.: An update. **Future Science OA**, [S. l.], v. 5, n. 6, 27 jun. 2019. DOI: 10.2144/foa-2018-0127. Disponível em: <https://www.future-science.com/doi/full/10.2144/foa-2018-0127>. Acesso em: 08 abr. 2021.

VOGLER, K.; STUDER, R. O. The chemistry of the polymyxin antibiotics. **Experientia**, [S. l.], v. 22, n. 6, p. 345–354, 01 jun. 1966. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01901127>. Acesso em: 08 abr. 2021.

WALTHER-RASMUSSEN, J.; HØIBY, N. OXA-type carbapenemases. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], v. 57, n. 3, p. 373–383, 30 jan. 2006. DOI: 10.1093/jac/dki482. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/57/3/373/738040?login=true>. Acesso em: 10 ago. 2020.

WENDT, C. *et al.* Survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 1394–1397, jun. 1997. Disponível em:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC229756/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. **WHO**, [S. l.], 27 fev. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acesso em: 05 nov. 2020.

SHARIFIPOUR, E. et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 646, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **2020 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance**. Suíça: WHO, 2001. Disponível em:

[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.2.pdf;jsessionid=4B1E64071BE7B46EECE1C6074569427E?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf;jsessionid=4B1E64071BE7B46EECE1C6074569427E?sequence=1). Acesso em: 10 nov. 2020.

XERAVA®. [**Bula**]. Watertown: Tetrphase Pharmaceuticals, Inc., ago. 2018. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/211109lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211109lbl.pdf). Acesso em: 13 abr. 2021.

ZHANEL, G. G. *et al.* The Glycylcyclines: A Comparative Review with the Tetracyclines. **Drugs**, [S. l.], v. 64, n. 1, p. 63–88, 2004. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.2165/00003495-200464010-00005.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2020.

ZHANEL, G. G. *et al.* Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent. **Drugs**, [S. l.], v. 76, n. 5, p. 567-588, 10 fev. 2016. DOI 10.1007/s40265-016-0545-8.

Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40265-016-0545-8.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2020.

ZHANEL, G. G. *et al.* Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. **Drugs**, [S. l.], v. 79, n. 3, p. 271-289, 02 fev. 2019. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40265-019-1055-2.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2020.