

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA APLICADAS

Acinetobacter baumannii RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS EM MINAS
GERAIS: EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR, MULTIRRESISTÊNCIA E
DISSEMINAÇÃO DE CLONES DE ALTO RISCO

Iara Rossi Gonçalves

Uberlândia
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA APLICADAS

***Acinetobacter baumannii* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS EM MINAS
GERAIS: EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR, MULTIRRESISTÊNCIA E
DISSEMINAÇÃO DE CLONES DE ALTO RISCO**

Tese apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-graduação em
Imunologia e Parasitologia Aplicadas
como requisito parcial para obtenção do
título de Doutor.

Orientadora:

Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas.

Iara Rossi Gonçalves

Uberlândia
2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

G635 2020	<p>Gonçalves, Iara Rossi, 1992- Acinetobacter baumannii resistente aos carbapenêmicos em Minas Gerais: epidemiologia hospitalar, multirresistência e disseminação de clones de alto risco [recurso eletrônico] / Iara Rossi Gonçalves. - 2020.</p> <p>Orientadora: Rosineide Marques Ribas. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.te.2020.719 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Imunologia. I. Ribas, Rosineide Marques, 1974-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós- graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 612.017</p>
--------------	--

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicada
 Av. Amazonas, s/n, Bloco 4C, Sala 4C218 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8672 - www.imunoparasito.ufu.br - coipa@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Tese de Doutorado número 136 do PPIPA				
Data:	vinte e oito de outubro de dois mil e vinte	Hora de início:	14h00min	Hora de encerramento:	18hs
Matrícula do Discente:	11623IPA002				
Nome do Discente:	Iara Rossi Gonçalves				
Título do Trabalho:	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos em Minas Gerais: epidemiologia hospitalar, multirresistência e disseminação de clones de alto risco.				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Epidemiologia molecular de patógenos virulentos e interação bactéria-hospedeiro.				

Reuniu-se, por vídeo conferência web, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos titulares: Profa. Dra. Kátia Regina Netto dos Santos - IMPG/UFU; Prof. Dr. Leandro Reus Rodrigues Perez - FACFAR/UFUGS; Profa. Dra. Raquel Cristina Cavalcanti Dantas - IBTEC/UFU; Profa. Dra. Lizandra Ferreira de Almeida e Borges - ICBIM/UFU; Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas - ICBIM/UFU - (Presidente) e orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas, apresentou a Comissão Examinadora e a candidato(a) agradeceu a presença do público, e concedeu a discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Rosineide Marques Ribas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 28/10/2020, às 18:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Cristina Cavalcanti Dantas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 28/10/2020, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lizandra Ferreira de Almeida e Borges, Professor(a) do Magistério Superior**, em 28/10/2020, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Katia Regina Netto dos Santos, Usuário Externo**, em 29/10/2020, às 10:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **LEANDRO REUS RODRIGUES PEREZ, Usuário Externo**, em 03/11/2020, às 19:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2313534** e o código CRC **47C948F1**.

*Dedico este trabalho com muito amor e gratidão aos que
sempre me apoiaram nesta trajetória*

“Um dia, quando olhares para trás, verás que os dias mais belos foram aqueles em que lutaste.”

(Sigmund Freud)

AGRADECIMENTOS

Há escolas que são gaiolas e há escolas que são asas (Rubem Alves).

Meu primeiro agradecimento é para a “asa” chamada UFU. Ali cheguei para cursar a graduação de Biologia e, somado ao mestrado e doutorado, foram 10 anos aprendendo a voar. Cheguei no seu auge, com várias melhorias na infraestrutura, inaugurações de cursos e incentivos a pesquisas. Infelizmente, a deixo num momento que me atrevo a dizer sucateado, apesar de ouvir relatos de que já houve momentos piores. Uma das minhas lembranças mais bonitas do *campus* são os ipês floridos no inverno e espero que a Universidade possa ser como eles: capaz de florescer mesmo em tempos secos. Agradeço também aos professores e servidores dos Instituto de Biologia e Instituto de Ciências Biomédicas, com quem trabalhei durante todos esses anos, com destaque para a minha orientadora e para os técnicos de laboratório que nos auxiliam muito. Por fim, agradeço aos órgãos de fomento CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais), que financiaram esta e outras pesquisas.

Porque, onde estiver o teu tesouro, aí também estará o teu coração. (Mateus 6:21)

Também não podia deixar de contemplar os familiares, amigos e companheiros de equipe de trabalho do Laboratório de Microbiologia Molecular que estiveram ao meu lado durante a caminhada. Todas as frases sobre gratidão e amor cabem aqui e ainda assim não tenho palavras para descrever quanto todos foram importantes.

Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: A disseminação de *Acinetobacter baumannii* associada à emergência de genótipos de resistência aos carbapenêmicos, é de grande preocupação no mundo todo. **Objetivos:** Compreender a epidemiologia hospitalar bem como a atual disseminação de clones de alto risco em cepas clínicas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos. **Materiais e métodos:** O estudo foi conduzido em duas etapas. Primeiramente, foi realizado estudo epidemiológico através de uma coorte de 489 pacientes internados no Hospital de Clínicas (HC-UFU), com infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos no período de 2013 a 2017, considerando o primeiro episódio. Em segundo, foi realizado um estudo molecular de amostras recuperadas do HC-UFU, juntamente com isolados de *A. baumannii* recuperados de outros hospitais de Minas Gerais (MG), os quais foram selecionados para serem tipadas pela técnica de sequenciamento de MLST (*Multilocus Sequence Typing*, esquema Pasteur) e, destas, uma amostra foi selecionada para o sequenciamento de genoma completo a partir da plataforma NextSeq 500 (Illumina) utilizando leituras *paired-end* de 150 pb. Todas as cepas foram submetidas à reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção dos genes de oxacilinas (*bla_{OXA-51}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-24}*, *bla_{OXA-58}* e *bla_{OXA-143}*) e outras carbapenemases (*bla_{NDM-1}*, *bla_{KPC}*, *bla_{IMP-1}*, *bla_{VIM-1}*, *bla_{TEM}*). **Resultados:** No estudo epidemiológico, foi encontrada incidência de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos de 0,7/1000 pacientes-dia, com a maioria dos pacientes com infecção de trato respiratório (54,7%), predominantemente internados na unidade de terapia intensiva (UTI). Em novembro de 2014 os índices de infecção ultrapassaram os limites estabelecidos, confirmando um surto de infecção por *A. baumannii* multirresistente. A frequência de mortalidade foi elevada (39%) e a análise multivariada mostrou que os fatores de risco relacionados foram presença de sepse e antibioticoterapia definitiva inapropriada. Foi verificado que 93,9% dos pacientes tiveram infecções por isolados multirresistentes (MDR) e 41,5% por isolados extensivamente resistente (XDR). 94,5% das 107 cepas recuperadas e testadas, recuperadas do HC-UFU, foi positiva para o gene *bla_{OXA-23}*. Na etapa molecular, foram selecionadas 10 amostras clínicas de *A. baumannii*, obtidas de diferentes hospitais do estado de MG. Sete amostras (58,3%) foram positivas para o gene *bla_{OXA-23}* e uma (8,3%) foi positiva para o gene *bla_{NDM-1}*. Estas 10 amostras, juntamente com duas amostras selecionadas do HC-UFU, foram tipadas por MLST, e observou-se disseminação clonal de sete STs e quatro complexos clonais (CC), com predominância do ST/CC79 bem como a identificação de dois STs novos, ST1465/CC216, e ST1466/CC79. Foi realizado o sequenciamento de genoma completo da cepa positiva para o gene *bla_{NDM-1}*, o qual era carregado por um plasmídeo incomum (pAb17), cujo transposon Tn125 sofreu perda de genes. Além disso, a amostra possuía no cromossomo gene *bla_{OXA-106}*, variante de *bla_{OXA-51}*, além do gene *bla_{ADC-25}* com *ISAbal upstream*. **Conclusões:** O estudo evidenciou endemicidade de *A. baumannii* MDR no HC-UFU, com elevada frequência do gene *bla_{OXA-23}* nos isolados recuperados, além de maior risco de evolução para óbito em pacientes com infecções graves recebendo antibioticoterapia definitiva inapropriada. Também mostrou disseminação de diferentes STs de *A. baumannii* MDR no estado de Minas Gerais, com predominância do ST/CC79 e a identificação de dois novos STs, além da emergência do gene *bla_{NDM-1}* em *A. baumannii* em nosso estado.

Palavras chave: *A. baumannii*, genes de resistência, carbapenemases, antibioticoterapia inapropriada, NDM-1, MLST.

ABSTRACT

Introduction: The spread of *Acinetobacter baumannii* associated with the emergence of resistance genotypes to carbapenems is of great concern worldwide. **Aims:** To understand hospital epidemiology as well as the current dissemination of high-risk clones in clinical strains of *A. baumannii* resistant to carbapenems. **Materials and methods:** The study was conducted in two stages. First, an epidemiological study was conducted using a cohort of 489 patients with carbapenem-resistant *A. baumannii* infection from 2013 to 2017 hospitalized at Hospital de Clínicas (HC-UFU), considering the first episode. Secondly, a molecular study of samples recovered from HC-UFU was carried out, along with isolates of *A. baumannii* recovered from other hospitals in Minas Gerais (MG) state, were selected to be typed by the MLST sequencing technique (Multilocus Sequence Typing, Pasteur scheme) and, of these, the whole-genome of one strain was sequenced using an Illumina Next-Seq 500 paired-end reads (150 bp). Polymerase chain reaction (PCR) were used to detect the oxacillinase genes (*bla*_{OXA-51}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-24}, *bla*_{OXA-58} e *bla*_{OXA-143}) and other carbapenemases (*bla*_{NDM-1}, *bla*_{KPC}, *bla*_{IMP-1}, *bla*_{VIM-1}, *bla*_{TEM}). **Results:** In the epidemiological study, an incidence of carbapenem-resistant *A. baumannii* infection of 0.7/1000 patient-days were found, with most patients with respiratory tract infections (54.7%), predominantly hospitalized in the intensive care (ICU). In November 2014, the infection rates exceeded the established limits, confirming an outbreak of multi-resistant *A. baumannii* infection. The frequency of mortality was high (39%) and the multivariate analysis showed that the related risk factors were the presence of sepsis and antimicrobial inappropriate therapy. It was found that 93.9% of the patients had infections with the multidrug resistant microorganism (MDR) and 41.5% with the extensively resistant microorganism (XDR). 94.5% of the 107 strains recovered and tested, recovered from the HC-UFU, were positive for the *bla*_{OXA-23} gene. On the molecular stage, 12 clinical strains of *A. baumannii*, obtained from different hospitals of MG state were selected. Seven strains (58.3%) were positive for the *bla*_{OXA-23} gene and one (8.3%) was positive for the *bla*_{NDM-1} gene. These 12 strains, along with two selected isolates from the HC-UFU, were typed by MLST, the result showed clonal dissemination of seven STs and four clonal complexes (CC), with predominance of ST/CC79 as well as the identification of two new STs, ST1465/CC216, and ST1466/CC79. Whole-genome sequencing of the positive sample for the *bla*_{NDM-1} gene was carried out, which was carried by an unusual plasmid (pAb17), in which some genes of the Tn125 transposon were lost. Besides, on the chromosome, the strain reported here presented *bla*_{OXA-106} gene, a variant of *bla*_{OXA-51} gene, and *bla*_{ADC-25} with IS*Abal* upstream. **Conclusions:** The study showed endemicity of *A. baumannii* MDR at HC-UFU, with a high frequency of the *bla*_{OXA-23} gene in recovered isolates, in addition to a higher risk of death in patients with severe infections receiving antimicrobial inappropriate definitive therapy. It also showed dissemination of different STs of *A. baumannii* MDR in the state of Minas Gerais, the predominance of ST/CC79, the identification of two new STs, in addition to the emergence of the *bla*_{NDM-1} gene in *A. baumannii* in MG.

Keywords: *A. baumannii*, resistance genes, carbapenemases, antimicrobial inappropriate therapy, NDM-1, MLST.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<	Menor
>	Maior
≤	Maior ou igual
≥	Menor ou igual
°C	Graus Celsius
μg	Microgramas
μL	Microlitros
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i> ; Coleção de Cultura do Tipo Americana
BLAST	<i>Basic Local Alignment Search Tool</i> ; Ferramenta de Alinhamento de Busca Local
CCIH	Controle de Infecção Relacionadas à Assistência à Saúde
CC	Complexo Clonal
CGE	<i>Center for Genomic Epidemiology</i> ; Centro de Epidemiologia Genômica
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i> ; Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais
Contigs	Sequências contíguas
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> ; Dose Diária Definida
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> ; Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i> ; Ácido etileno-diamino tetracético
ESBL	<i>Extended-spectrum β-lactamase</i> ; β-lactamases de amplo espectro
et al	E colaboradores
F	<i>Forward</i>
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
IMP	Imipenem
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
IS	<i>Insertion Sequence</i> ; sequência de inserção
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
MβL	Metallo-β-lactamase
MDR	<i>Multidrug-Resistant</i> , Multirresistente
MH	<i>Mueller-Hinton</i>
MIC	<i>Minimum inhibitory concentration</i> , Concentração inibitória mínima

mL	Mililitro
MLST	<i>Multilocus Sequence Typing</i> ; Tipagem por sequenciamento de multilocus
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i> ; Centro Nacional de Informação Biotecnológica
NDM	<i>New Delhi MBL</i>
OXA	Oxacilinases
pb	Pares de base
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i> ; Tampão fosfato-salino
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reação em Cadeia da Polimerase
R	<i>Reverse</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid, Ácido Ribonucleico</i>
SD	<i>Standard Deviation</i> ; Desvio Padrão
SENTRY	<i>Antimicrobial Surveillance Program</i> ; Programa de vigilância antimicrobiana
STs	<i>Sequence Types</i> ; Tipos de Sequências
TBE	<i>Tris, Borate and EDTA</i> ; Tris, Ácido bórico e EDTA
TE	Tris e EDTA
TSA	<i>Tryptic Soy Agar</i> ; Ágar Triptona de Soja
TSB	<i>Tryptic Soy Broth</i> ; Caldo Triptona de Soja
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WGS	<i>Whole-genome sequencing</i> ; Sequenciamento do genoma completo
WHO	<i>World Health Organization</i> ; Organização Mundial de Saúde
β	Beta
χ²	Qui-quadrado

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Organograma do estudo e dos resultados, referentes a infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos em diferentes hospitais de Minas Gerais.....31
- Figura 2.** Nível endêmico de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos por 1000 pacientes-dia de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Limite de alerta superior ($3\sigma + X$), limite de controle superior ($2\sigma + X$); X, linha central (média de infecções = 0,7)33
- Figura 3.** Curva de sobrevivência dos pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos. **A.** Pacientes com bacteremia em relação a pacientes com outras infecções. **B.** Pacientes com pneumonia em relação a pacientes com outras infecções. **C.** Pacientes com bacteremia em relação a pacientes com pneumonia.....42
- Figura 4.** Relação entre a dose diária definida (DDD) dos antimicrobianos por 1000 pacientes-dia e o número de pacientes com infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos por 1000 pacientes-dia no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de estudo.....45
- Figura 5.** Diagrama construído utilizando o algoritmo goeBURST e visualizado no software Phyloviz (PHYLOVIZ Online) indicando a similaridade entre os *Sequence Types* (STs). Os Complexos Clonais (CCs) e os STs observados no presente estudo estão ampliados e destacados por cores.....52
- Figura 6.** **A.** Estrutura circular do plasmídeo pAb17, da amostra 17, positiva para o gene *bla_{NDM-1}*. **B.** Comparação de plasmídeos carreadores do Tn125 isolados no Brasil, Índia, China e Estados Unidos.....54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reagentes para realização da PCR para genes de oxacilinases.....	26
Tabela 2. Sequências dos <i>primers</i> utilizados na reação de PCR para a detecção dos genes codificadores de oxacilinases.....	26
Tabela 3. Sequências dos <i>primers</i> utilizados na reação de PCR para a detecção dos genes codificadores de carbapenemases.....	27
Tabela 4. <i>Primers</i> utilizados para amplificação e sequenciamento dos genes <i>housekeeping</i> para análise por <i>Multilocus Sequence Typing</i>	28
Tabela 5. Frequência de pacientes e episódios de infecção por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos no período de 2013 e 2017 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	32
Tabela 6. Indicadores epidemiológicos de infecções por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas.....	33
Tabela 7. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no surto por <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente em novembro de 2014.....	35
Tabela 8. Características clínicas e demográficas e fatores de risco associados à mortalidade em 30 dias dos pacientes com infecções por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos.....	37
Tabela 9. Características clínicas e demográficas e fatores de risco associados à mortalidade em 30 dias em pacientes com infecções de corrente sanguínea e de trato respiratório por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos.....	40
Tabela 10. Dose diária definida de cada antimicrobiano por 1000 pacientes dia no período estudado.....	43

Tabela 11. Terapia inapropriada e evolução clínica de pacientes com infecções por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos e outros antibióticos.....	46
Tabela 12. Frequência de episódios de infecções e colonizações por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos, contendo genes de oxacilinases.....	47
Tabela 13. Caracterização das amostras de <i>Acinetobacter baumannii</i> provenientes de outras regiões de Minas Gerais selecionadas para o estudo.....	49
Tabela 14. Conjunto de alelos de cada um dos sete <i>loci</i> analisados por MLST (esquema Pasteur), STs e CCs correspondentes.....	51

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS	21
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	22
3.1. Hospitais e Unidades de Estudo	22
3.2. Desenho do estudo epidemiológico e amostras bacterianas	22
3.3. Cepas bacterianas, identificação e armazenamento	23
3.4. Definições.....	23
3.5. Técnicas Moleculares.....	25
3.5.1. Extração de DNA dos isolados de <i>A. baumannii</i>	25
3.5.2. Detecção genotípica de carbapenemases por Multiplex PCR.....	25
3.5.3. Caracterização das amostras bacterianas pela técnica de sequenciamento de <i>Multilocus Sequence Typing</i> (MLST).....	27
3.5.4. Purificação e sequenciamento	28
3.5.5. Sequenciamento e montagem do genoma	29
3.5.5.1. Preparo do DNA genômico e sequenciamento.....	29
3.5.5.2. Montagem dos dados	29
3.5.5.3. Análises in silico	29
3.6. Comitê de ética	30
3.7. Análise estatística.....	30
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSSÃO	55
6. CONCLUSÕES.....	66
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
APÊNDICE A.....	86
ANEXO A.....	87
PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	88

1. INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS) por bactérias multirresistentes são reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como grave risco para pacientes internados, (WHO, 2017a). Recentemente, a OMS colocou as IRAS em suas prioridades, com um guia de implementação de medidas de prevenção e controle dessas infecções (ALLEGIANZI et al., 2017). Uma vez que o Brasil é um país de grandes dimensões e, conseqüentemente com grande diversidade de hospitais em relação ao porte, natureza do financiamento (público, privado, filantrópico), localização (grandes ou pequenas cidades) e afiliação a serviços de ensino, ainda permanecem grandes lacunas e dificuldades no conhecimento da epidemiologia (clássica e molecular) das IRAS em território nacional (LA FORGIA; COUTTOLENC, 2008; MACHADO; MARTINS; LEITE, 2016).

Entre os principais microrganismos causadores de IRAS no país e no mundo, *Acinetobacter baumannii* se destaca por ser um patógeno que infecta pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles com comorbidades, especialmente quando internados em unidades de terapia intensiva (UTI) (DOI; MURRAY; PELEG, 2015; WHO, 2017a). A importância clínica de infecções por *A. baumannii* está associada com sua difícil erradicação, considerando que as opções para tratamento de infecções graves são limitadas devido ao aumento da incidência de amostras multirresistentes (MDR), extensivamente resistentes (XDR) e pan-resistentes (PDR) no ambiente hospitalar (MAGIORAKOS et al., 2012; KENGKLA et al., 2017, MOUBARECK; HALAT, 2019). *A. baumannii* também apresenta a capacidade de sobreviver em superfícies inanimadas por longos períodos, o que contribui para a transmissão pessoa-a-pessoa, além do risco aumentado para surtos hospitalares (NOWAK; PALUCHOWSKA, 2016; ROCHA et al., 2018). No Brasil, a ocorrência de surtos hospitalares causados por *A. baumannii* multirresistente tem sido reportada em várias regiões, com destaque para as regiões Sul e Sudeste (PAGANO et al., 2013; CALDART et al., 2019; ROMANIN et al., 2019).

A rapidez com que os microrganismos resistentes aos antimicrobianos se disseminam nos ambientes hospitalares é considerada um grave problema. As principais causas são a pressão seletiva devido ao uso inapropriado de antimicrobianos e a disseminação facilitada destes fenótipos pela transmissão pessoa-a-pessoa devido a falhas na aplicação de práticas básicas de prevenção e controle de infecções pelos profissionais de saúde (HIJAZI; JOSHI;

GOULD, 2019). No Brasil, essa questão é ainda mais significativa devido à alta densidade de uso de antibióticos, particularmente da classe dos β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos e fluoroquinolonas (MOREIRA et al., 2013; PORTO et al., 2013; DANTAS et al., 2014).

Um estudo de prevalência realizado entre os anos de 2011 e 2016 revelou que em países europeus, como a Itália, 44% dos pacientes internados receberam algum tipo de terapia antimicrobiana (VICENTINI et al., 2020). Por outro lado, em países em desenvolvimento, o consumo de antibióticos geralmente é mais elevado, particularmente em unidades críticas (MOREIRA et al., 2013), como evidenciado no estudo de Porto e colaboradores (2020), onde foi relatado um consumo de 52,2% no Brasil, o qual variou de acordo com a região (48,6% no Sul e 60,4% no Nordeste).

O consumo de antibióticos é geralmente medido com o objetivo de permitir avaliações comparativas, calculando-se razões de uso através de unidades de referência como a dose diária definida (DDD) (GRAU et al., 2019). A DDD de um determinado antimicrobiano é determinada anualmente pela OMS, representando a dose de manutenção média para um medicamento (WHO, 2019). Dessa forma, é possível comparar a frequência de microrganismos e seus fenótipos de resistência. Estudos envolvendo a DDD do uso de antimicrobianos mostraram que o consumo médio de carbapenêmicos é 224,2 DDD/1000 pacientes-dia na Inglaterra (SINGH et al., 2015), 250,0 DDD/1000 pacientes-dia na China (GUO et al., 2019) e 389,3 DDD/1000 pacientes-dia no Brasil (ROSSI et al., 2016). Adicionalmente, outros estudos confirmam a relevância do número de DDD por 1000 pacientes-dia como uma unidade de medida para comparar uso de antimicrobianos entre diferentes países e regiões (WU et al., 2017; KLEIN et al., 2018; PITIRIGA et al., 2018).

A ocorrência de infecções graves por *A. baumannii* multirresistente é de grande importância clínica, podendo estar relacionada com mau prognóstico, bem como com alta mortalidade (MUNOZ-PRICE et al., 2010; KIM et al., 2012; ROSSI et al., 2019). Embora a resistência seja um importante marcador associado ao aumento de mortalidade, vários outros fatores contribuem para índices mais elevados, incluindo maior gravidade da doença de base, imunocomprometimento, tempo de hospitalização prolongado, uso de procedimentos invasivos e falhas nas práticas de prevenção e controle (FORTALEZA; FREITAS; LAUTERBACH, 2013; THOM et al., 2017; VÁZQUEZ-LÓPEZ et al., 2020). Em um recente estudo, Kanafani e colaboradores (2018) relataram que os sítios de infecção por *A. baumannii* mais comuns são o trato respiratório (53,1%), seguido por feridas operatórias (18,8%), sangue (15,6%) e urina (10,2%). Neste mesmo estudo, os autores relataram índice de mortalidade de 22% em pacientes internados em UTI, associado com idade avançada, trauma, câncer e uso de

procedimentos invasivos. Entretanto, no que se refere a infecções graves, como pneumonia e bacteremia, o índice de mortalidade geralmente é mais elevado, variando de 40% a 60% (HUANG et al., 2019; RUSSO et al., 2019).

Na América Latina, os índices de resistência em *A. baumannii* estão entre os maiores do mundo (RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2017), sendo os maiores valores encontrados na Argentina (60%) e no Brasil (56%) (LABARCA et al., 2016). Atualmente, as infecções por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos são altamente prevalentes no Brasil, como evidenciado pelo estudo de Rossi e colaboradores (2017), o qual apontou aumento de 30% a 70% dessas infecções no período entre 2010 e 2014. No entanto, a incidência de infecções por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos varia de acordo com as características dos hospitais, localização geográfica, tipo de enfermagem e sítios anatômicos dos quais as amostras são obtidas (LIU et al., 2015; CASTILHO et al., 2017). Em um recente estudo multicêntrico realizado em UTIs de adultos no Brasil, *A. baumannii* foi o microrganismo mais isolado (27%), sendo que 47% apresentavam resistência aos carbapenêmicos (BRAGA, 2019).

A resistência aos antimicrobianos em *A. baumannii* é mediada por todos os principais mecanismos de resistência conhecidos, incluindo modificação de sítios alvo, inativação enzimática, efluxo ativo e diminuição no influxo de drogas (CHAKRAVARTY, 2020). A resistência neste microrganismo pode ser intrínseca através da baixa permeabilidade de membrana ou pela produção de cefalosporinases, as quais são codificadas cromossomicamente (LEE et al., 2017). Além disso, a resistência pode ser adquirida por meio da transferência de genes ou mutação de genes estruturais endógenos ou regulatórios (ASIF; ALVI; REHMAN, 2018).

Os mecanismos de resistência mais frequentemente presentes em *A. baumannii* são decorrentes da produção de β -lactamases adquiridas, incluindo serina e metalo- β -lactamases, as quais conferem resistência aos carbapenêmicos (QUEENAN; BUSH, 2007). As β -lactamases são classificadas de acordo com a estrutura química e sequência de aminoácidos em classes A, B, C e D, de acordo com Ambler (1980), com a maioria nas classes A (penicilinases), B (metaloenzimas) e D (oxacilinases).

A carbapenemase pertencente a classe A mais importante é a KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) (YIGIT et al., 2001). A enzima KPC foi identificada inicialmente nos Estados Unidos, em 1996, e em poucos anos disseminou-se globalmente, sendo detectados surtos de infecções principalmente por isolados da família Enterobacteriaceae (LEAVITT et al., 2007; NAAS et al., 2008; ROSSI et al., 2016). Em um estudo elaborado em

Porto Rico por Robledo e colaboradores (2010), foram identificadas dez amostras clínicas de *A. baumannii* produtoras de KPC e desde então não houve mais nenhum relato (MARTINEZ et al., 2016, RODRÍGUEZ; NASTRO; FAMIGLIETTI, 2017).

As carbapenemases da classe B, conhecidas como metalo- β -lactamases (MBL) também são frequentemente associadas com a resistência aos antibióticos em *A. baumannii* (BERTINI et al., 2010; JEAN et al., 2015). Diferentes subclasses de MBL tem sido relatadas em *A. baumannii* como *imipenemase* (IMP), *Verona integrin-encoded metallo-beta-lactamase* (VIM), *Seoul imipenemase* (SIM), *German imipenemase* (GIM), e *New Delhi metallo-beta-lactamase* (NDM) (MENDES et al., 2006; YONG et al., 2009; EL HAFA et al., 2019; HALAT; MOUBARECK, 2020).

NDM é uma das MBL mais recentemente descobertas, primeiramente identificada em *Klebsiella pneumoniae* na cidade Nova Délhi, Índia (YONG et al., 2009). Desde então, 24 variantes desta enzima já foram identificadas e isolados produtores de NDM tem sido relatados em várias espécies, incluindo *Acinetobacter* spp., a qual foi encontrada em pelo menos 18 espécies em 25 países (WU et al., 2019). No Brasil, há poucos relatos de *Acinetobacter* spp. produtores de NDM, sendo demonstrado em espécies de *A. pittii*, *A. bereziniae*, *A. nosocomialis* e *A. baumannii* (PILLONETTO et al., 2014; CHAGAS et al., 2015; PAGANO et al., 2015; BRASILIENSE et al., 2019). No que se refere a *A. baumannii*, apenas dois estudos relatam a presença de NDM neste microrganismo no Brasil (PILLONETTO et al., 2014; BRASILIENSE et al., 2019), o primeiro em 2013 em Porto Alegre e o segundo em 2014 em Belém, ambos isolados em amostras de sangue.

As carbapenemases do tipo D, oxacilinases, são mundialmente reconhecidas como o principal mecanismo responsável pela resistência aos carbapenêmicos em *Acinetobacter* spp., especialmente no ambiente hospitalar (GIRIJA et al., 2019; ROMANIN et al., 2019). As oxacilinases são classificadas em seis subgrupos principais: OXA-23-“like” (OXA-23, OXA-27 e OXA-49), OXA-24-“like” (OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-40 e OXA-72), OXA-58, OXA-51-“like”, OXA-143 e OXA-235 (JEON et al., 2015). A oxacilinase

OXA-51-“like” é uma família de enzimas cromossômicas típicas de *A. baumannii*, usadas como marcador taxonômico da espécie (HÉRITIER et al., 2005; WALTHER-RASMUSSEN; HØIBY, 2006). Recentemente, a OXA-143, primeiramente identificada no Brasil, foi isolada também no Irã (HIGGINS; LEHMANN; SEIFERT, 2010; SARIKHANI; NAZARI; ROSTAMI, 2017), enquanto a OXA-235, descritas nos Estados Unidos e México, não foi ainda isolada em nosso país (HIGGINS et al., 2013). No Brasil, OXA-23 é a principal oxacilinase responsável pela resistência aos carbapenêmicos em amostras

hospitalares (DALLA-COSTA et al., 2003; CARVALHO et al., 2009; MARTINS et al., 2009; MOSTACHIO et al., 2009; ROYER et al., 2015).

A expressão de genes que codificam as oxacilinases geralmente requerem um promotor forte como a sequência de inserção móvel *ISAb1* (ZONG et al., 2008). As sequências de inserção funcionam como promotores de *bla*_{OXA-51-like} e *bla*_{OXA-23-like} quando se localizam antes destes, resultando em uma hiperexpressão (RUIZ et al., 2007). *ISAb2*, *ISAb3* e *ISAb4* também já foram identificados adjacentes a *bla*_{OXA-58} e *bla*_{OXA-23} em amostras de *A. baumannii* e associados com redução da susceptibilidade aos carbapenêmicos (POIREL; NORDMANN, 2006; LEE et al., 2011).

A dificuldade no tratamento de infecções graves por bacilos Gram-negativos extensivamente resistentes, incluindo *A. baumannii*, levou ao retorno da utilização das polimixinas (polimixina B e colistina) como última opção no tratamento dessas infecções em nível mundial (FALAGAS; MICHALOPOULOS, 2006; BISWAS et al., 2012). Devido ao aumento do consumo desses antibióticos, já tem sido relatada resistência às polimixinas por *A. baumannii* (LIMA et al., 2018; HAMEED et al., 2019). As polimixinas estão entre os poucos agentes que retêm atividade contra estes microrganismos e são frequentemente usadas em combinação com outras drogas, incluindo carbapenêmicos (DAIKOS et al., 2014). No entanto, essas bactérias apresentam diversas maneiras de se protegerem contra estímulos ambientais adversos incluindo a exposição a peptídeos antimicrobianos catiônicos como polimixina B e colistina. Essas estratégias incluem alterações nos lipopolissacarídeos bacterianos que geralmente apresentam cargas negativas e são considerados os alvos iniciais das polimixinas (MOUBARECK; HALAT, 2019).

Para avaliar a disseminação de microrganismos multirresistentes e verificar se agentes epidemiologicamente relacionados também estão geneticamente relacionados, utiliza-se métodos de tipagem molecular, os quais auxiliam a identificação de transmissões cruzadas e detecção de surtos (DINARELLI et al., 2017). Técnicas de sequenciamento como *Multilocus Sequence Typing* (MLST) são utilizadas na tipagem de amostras hospitalares, em função da sua contribuição análise evolutiva das espécies, permitindo a comparação de cepas de diferentes períodos, instituições e países, ao longo do tempo (MAIDEN, 2006; GAIARSA et al., 2017). Dois esquemas de MLST foram desenvolvidos para *A. baumannii*: o esquema Oxford (BARTUAL et al., 2005) e o esquema Pasteur (DIANCOURT et al., 2010). Ambos utilizam sete genes *housekeeping* e têm três genes em comum (TOMASCHEK et al., 2016).

Há três linhagens clonais distintas de *A. baumannii* descritas, que foram inicialmente nomeadas por sua distribuição geográfica em clones europeus I, II e III (DIJKSHOORN et al.,

1996; VAN DESSEL et al., 2004). Quando se tornou evidente a sua distribuição global, passaram a ser chamadas de clones internacionais (CI) 1, 2 e 3 (DIANCOURT et al., 2010). A maioria dos surtos notificados até o momento envolvem o CC92, correspondente ao CI2, e o CC109, correspondente ao CI1 (TOMASCHEK et al., 2016). Nos países latino-americanos, os perfis alélicos do MLST de *A. baumannii* não foram relacionados com o CC92, predominante em todo o mundo, mas tem sido comumente relacionados ao CC113 (GROSSO et al., 2010; MARTINS et al., 2013; STIETZ et al., 2013). No Brasil, estudos prévios demonstraram a disseminação de três Complexos Clonais (CC) principais, o CC1, CC15 e 79, em cepas de *A. baumannii* produtoras de OXA-23 (CHAGAS et al., 2014, CAMARGO et al., 2016; ROCHA et al., 2018).

Geralmente, esses complexos clonais associados a disseminação de resistência em *A. baumannii*, estão intimamente relacionados a elementos genéticos (PAGANO; MARTINS; BARTH et al., 2016; PARTRIDGE et al., 2018). Grande parte dos genes desta espécie, incluindo aqueles que conferem resistência aos carbapenêmicos (*bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-24}*, *bla_{OXA-58}* e *bla_{NDM-1}*) estão localizados em plasmídeos (LEUNGTONGKAM et al., 2018). As principais características dos plasmídeos que circulam entre as cepas de *A. baumannii* foram classificadas em grupos homogêneos com base em genes que controlam seus sistemas de replicação (genes *rep*, GR), sendo, GR2, GR4, GR6, GR8, GR12, GR14, e GR16 os mais frequentemente detectados (PARTRIDGE et al., 2018). Transposons como Tn2006, Tn2007 e Tn2008 tem sido descritos carreando genes de resistência, como *bla_{OXA-23}*, flanqueados, ou não por sequência de inserções (PAGANO; MARTINS; BARTH et al., 2016). O Tn125 foi identificado em *A. baumannii* carreando o gene *bla_{NDM-1}* (WU et al., 2019).

As novas tecnologias, como o sequenciamento completo do genoma, tornaram-se uma ferramenta importante na tipagem bacteriana e mais recentemente, comparações de genoma completo produziram informações sobre a evolução da patogenicidade em *A. baumannii*, revelando ampla diversidade no conteúdo de genes, incluindo variação nos determinantes de resistência e virulência (WRIGHT et al., 2014; HOLT et al., 2016, JIA et al., 2019). Essa técnica também esclarece informações quanto a surtos, redes de transmissão, e melhor compreensão da evolução filogenética de agentes infecciosos (WILLEMS et al., 2016; JIA et al., 2019).

Estudos sobre a epidemiologia de *A. baumannii* incluindo virulência das cepas, resistência aos antimicrobianos, mecanismos de adaptação ambiental e formação de biofilmes, podem contribuir efetivamente para o seu controle. Assim, uma abordagem genômica para

investigar a problemática atual da disseminação de clones de alto risco poderá permitir criar estratégias de prevenção e controle, bem como terapêuticas para evitar sua disseminação inter e intra-hospitalar e para outros ecossistemas.

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) geram consequências significativas para o sistema de saúde; são causa de elevada mortalidade e morbidade, gerando grande impacto para a economia dos serviços de saúde, em função do maior tempo de internação e aumentos nos custos em assistência à saúde. No nosso meio, é notória a escassez de dados de estudos multicêntricos sobre IRAS e a disseminação de clones de alto risco, sobretudo entre aquelas causadas por microrganismos multirresistentes nos hospitais do país. Sendo assim, este estudo com característica multicêntrica se propõe a esclarecer as lacunas do conhecimento quanto a disseminação de clones específicos de *A. baumannii* e embasar políticas para sua prevenção e controle com maior abrangência e representatividade. Para isso, foi incluído, entre outros aspectos, hospitais com características diversas representativas da realidade do estado; abordando a disseminação bem como a sua relação filogenética.

O presente estudo busca caracterizar por epidemiologia molecular as IRAS causadas por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos em nosso estado, além de proporcionar a criação de um banco de dados a respeito de cepas circulantes no estado de Minas Gerais. Esses dados são de grande interesse uma vez que esses micro-organismos estão entre os principais agentes de infecções hospitalares, além de apresentar resistência a um grande número de antimicrobianos. O estudo também poderá permitir verificar se as amostras isoladas têm relação com clones emergentes de outras regiões, fornecendo subsídios para política nacional de prevenção e controle de IRAS no nosso país.

2. OBJETIVOS

Considerando a necessidade de realizar estudos epidemiológicos e multicêntricos que permitam compreender melhor a atual disseminação de STs predominantes e clones de alto risco em isolados clínicos de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos são propostos os seguintes objetivos:

- Avaliar a disseminação de clones de alto risco em Uberlândia e no estado de Minas Gerais entre as linhagens endêmicas e epidêmicas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos;
- Determinar a frequência e os fatores de risco para mortalidade em pacientes infectados por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos;
- Avaliar a relação da antibioticoterapia adequada/inadequada com a evolução clínica do paciente com infecção;
- Determinar, por MLST, o *sequence type* (ST) e os complexos clonais de amostras que representam a região;
- Confirmar a disseminação por sequenciamento do genoma, determinando:
 - O conjunto de genes associados à resistência das bactérias aos antimicrobianos, com destaque para genes codificadores de MBL e OXA.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Hospitais e Unidades de Estudo

Um estudo epidemiológico envolvendo 489 pacientes foi realizado no HC-UFU, um complexo hospitalar público, universitário, de assistência terciária e com capacidade para 525 leitos. É referência para uma população estimada de mais de dois milhões de habitantes, moradores de Uberlândia e 81 municípios das regiões do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba. Realiza todo o seu atendimento hospitalar vinculado ao SUS do município de Uberlândia. Possui clínicas de várias especialidades e, por ser um hospital de alta complexidade que atua como referência regional, grande parte dos seus pacientes exige cuidados complexos. Dispõe de 60 leitos de UTI (Adulto, pediátrica, coronária e neonatal).

Adicionalmente, foi realizado estudo multicêntrico incluindo amostras de *A. baumannii* representativas de hospitais de portes e características diferentes localizados nas regiões Norte, Triângulo Mineiro (incluindo o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, HC-UFU) e Sul e Sudoeste do Estado de Minas Gerais, além do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). As amostras foram coletadas em estudo realizado em 2016 pela doutora Iolanda Alves Braga, as quais forneceu informações importantes para o desenvolvimento dessa pesquisa com *A. baumannii*.

3.2. Desenho do estudo epidemiológico e amostras bacterianas

Estudo de caráter retrospectivo visando a análise epidemiológica de infecções por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos no período de 2013 a 2017, através do acesso ao banco de dados do HC-UFU (n=489 pacientes). Foi conduzido um estudo de coorte entre os pacientes com infecção, para detecção dos fatores de risco associados com a mortalidade em 30 dias e o impacto da terapia inapropriada na evolução dos pacientes com infecção, considerando apenas o primeiro episódio. As características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes foram obtidas através da revisão de prontuários médicos utilizando uma ficha individual, seguindo o modelo do NHSN (*National Healthcare Safety Network*) (APÊNDICE A). Em seguida, foi realizada análise molecular de amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos recuperadas de pacientes internados no HC-UFU entre 2015 e 2016 (n=109). A partir desta vigilância, as amostras de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos do HC-UFU foram comparadas com as amostras provenientes de

hospitais de outras regiões do estado.

3.3. Cepas bacterianas, identificação e armazenamento

A identificação de *A. baumannii* e a suscetibilidade antimicrobiana foram fornecidas pelos hospitais ou laboratórios terceirizados, quando realizados. A identificação e testes sensibilidade das amostras recuperadas de outras mesorregiões foram confirmadas pela técnica de ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-ToF MS, Bruker MALDI Biotyper 4.0) através de laboratório terceirizado. Para determinação da concentração inibitória mínima (CIM), foram seguidas as recomendações do *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2018). Foram avaliadas 10 cepas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos de diferentes materiais clínicos recuperadas de hospitais provenientes de três mesorregiões do Estado de Minas Gerais e 2 amostras do HC-UFU durante o período de fevereiro de 2015 a dezembro de 2017.

As amostras de *A. baumannii* isoladas foram encaminhadas para o Laboratório de Microbiologia Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM), e cultivadas em *Tryptic Soy Agar* (TSA) pela técnica de esgotamento para obtenção de cultura pura e, posteriormente, armazenadas em tubos criogênicos contendo caldo *Brain Heart Infusion* (BHI) acrescido de 15% de glicerol, seguindo-se incubação a 37°C por 24 horas. A suspensão resultante foi estocada a temperatura de -80°C (PROCOP et al., 2018).

3.4. Definições

***Acinetobacter baumannii* multirresistente (MDR):** resistência a pelo menos um agente antimicrobiano dentro de 3 ou mais categorias: Aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, amicacina e netilmicina), Carbapenêmicos (imipenem, meropenem e doripenem), Fluorquinolonas (ciprofloxacino e levofloxacino), Penicilinas antipseudomonas/Inibidores de β -lactamases (piperacilina-tazobactam, ticarcilina-ácido clavulânico), Cefalosporinas de espectro ampliado (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidima e cefepime), Inibidores da via do Folato (sulfametoxazol-trimetoprima), Penicilinas/Inibidores de β -lactamases (ampicilina-sulbactam), Polimixinas (colistina e polimixina B), Tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina, minociclina) (MAGIORAKOS et al., 2012).

***Acinetobacter baumannii* extensivamente resistente (XDR):** resistência a pelo menos um agente antimicrobiano incluindo todas as categorias mencionadas, podendo ser excluída até duas categorias (MAGIORAKOS et al., 2012).

Dose Diária Definida de antimicrobiano por 1000/pacientes-dia (DDD/1000 pacientes-dia)

Foram selecionados para cálculos das densidades de uso por 1000 pacientes/dia os seguintes antibióticos: Imipenem, Meropenem, Tigeciclina e Polimixina B/Colistina, conforme recomendando pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2019). A densidade de uso (DDD por 1000 pacientes-dia) foi obtida pela fórmula:

$$\text{DDD} = \frac{\text{Consumo de antibióticos em gramas}}{\text{Dose diária definida (NNIS, 2004)}}$$

$$\text{DDD/1000 pacientes-dia} = \frac{\text{DDD}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes-dia}^*} \times 1000$$

*Pacientes-dia: P x L x T

P = Período de tempo em observação, em dias.

L = Leitos disponíveis na unidade.

T = índice de ocupação no tempo considerado (%).

Terapia antimicrobiana inapropriada: com resistência *in vitro* ao antimicrobiano usado no tratamento do paciente e/ou ausência de terapia durante 24 horas após o diagnóstico microbiológico da infecção (GILBERT et al., 2019).

Terapia antimicrobiana apropriada: quando os antibióticos iniciais, que foram administrados dentro de 24 horas a partir de uma cultura positiva, incluía pelo menos um antibiótico ativo *in vitro* (GILBERT et al., 2019).

Uso prévio de antimicrobianos: paciente que recebeu terapia com qualquer antibiótico durante pelo menos 72h em um período de até 30 dias prévio ao diagnóstico microbiológico da infecção (GULEN et al., 2015).

Mortalidade hospitalar (30 dias): número de óbitos dos pacientes durante a hospitalização, que ocorreram até 30 dias após o diagnóstico de infecção (GARNACHO-MONTERO 2016).

***A. baumannii* /1000 pacientes-dia:** a incidência de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos por 1000 pacientes-dia foi determinada nas clínicas onde este foi detectado, como se segue: número de casos novos de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos x 1000, dividido pelo número de pacientes-dia que estiveram internados na clínica no mesmo período.

Infecção/1000 pacientes-dia^A: número total de infecção / número pacientes-dia x 1000.

3.5. Técnicas Moleculares

3.5.1. Extração de DNA dos isolados de *A. baumannii*

A extração por lise térmica foi realizada segundo Jin e colaboradores (2009). As amostras foram cultivadas em ágar MacConkey por 18-24 horas, colônias puras foram ressuspendidas em 1mL de tampão TE [1x] e centrifugadas a 12000xg por 2 minutos. O sobrenadante foi descartado e o *pellet* ressuspendido em 1mL de tampão TE. Essa última etapa foi repetida. Os tubos foram aquecidos (100°C) por 10 minutos em termobloco, centrifugados a 12000xg por 2 minutos e o sobrenadante com DNA recuperado. O DNA extraído foi quantificado por espectrofotometria (Nanodrop®) e armazenado a -20°C no freezer até o momento da utilização.

3.5.2. Detecção genotípica de carbapenemases por Multiplex PCR

O método de multiplex PCR (*Polymerase Chain Reaction*) descrito por Woodford e colaboradores (2006) e Higgins, Lehmann e Seifert (2010) foi utilizado para avaliar a presença dos genes que codificam oxacilinases (*bla_{OXA-51}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-24}*, *bla_{OXA-58}* e *bla_{OXA-143}*). Os reagentes utilizados para um volume final de reação de 50µL estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Reagentes para realização da PCR para genes de oxacilinases.

Reagentes	Volume
GoTaq® Green Master Mix	12,5 µL
<i>Primer forward</i> (20µM)	0,5 µL
<i>Primer reverse</i> (20µM)	0,5 µL
Produto da extração do DNA (10ng/µL)	1,0 µL
Água ultrapura autoclavada	q.s.p.µL

A detecção dos genes das oxacilinases e outras carbapenemases foi conduzida pela técnica de multiplex PCR, a partir dos *primers* listados nas tabelas 2 e 3, respectivamente. A amplificação foi realizada no *Eppendorf Mastercycler*, programado de acordo com as seguintes condições: desnaturação inicial a 95°C por 2 minutos; seguido de 30 ciclos com desnaturação a 95°C por 30 segundos; anelamento a 51° por 1 minuto, extensão a 72°C por 1 minuto, e extensão final a 72°C por 5 minutos.

A eletroforese foi corrida a 100V por cerca de 90 minutos em agarose 1,5%, no tampão de corrida TBE [0,5x]. O gel foi corado com 5 µL de SYBER® Safe (AppliedBiosystems) para cada 100 mL de tampão e fotografado utilizando o sistema de fotodocumentação L-Pix EX (Loccus Biotecnologia).

Tabela 2. Sequências dos *primers* utilizados na reação de PCR para a detecção dos genes codificadores de outras oxacilinases.

Gene alvo	Primer	Sequência (5' - 3')	Tamanho do Amplicon (pb)	Controle positivo
<i>bla</i> _{OXA-23}	OXA 23-F	GATCGGATTGGAGAACCAGA	501	<i>A. baumannii</i>
	OXA 23-R	ATTTCTGACCGCATTTCAT		24922/OXA-23
<i>bla</i> _{OXA-24}	OXA 24-F	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA	246	<i>A. baumannii</i>
	OXA 24-R	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT		27892/OXA-24
<i>bla</i> _{OXA-51}	OXA 51-F	TAATGCTTTGATCGGCCTTG	353	ATCC19606
	OXA 51-R	TGGATTGCACTTCATCTTGG		
<i>bla</i> _{OXA-58}	OXA 58-F	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG	599	<i>A. baumannii</i>
	OXA 58-R	CCCCTCTGCGCTCTACATAC		47740/OXA-58
<i>bla</i> _{OXA-143}	OXA 143-F	TGGCACTTTCAGCAGTTCCT	149	<i>A. baumannii</i>
	OXA 143-R	TAATCTTGAGGGGGCCAACC		10578/OXA-143

Tabela 3. Sequências dos *primers* utilizados na reação de PCR para a detecção dos genes codificadores de carbapenemases.

Gene alvo	Primer	Sequência (5' - 3')	Temperatura de anelamento (°C) ³	Tamanho do Amplicon (pb)	Referência	Controle positivo
<i>bla_{NDM-1}</i>	NDM-F	GGTTTGGCGATCTGGTTTTC	52	621	POIREL et al., 2011	<i>K. pneumoniae</i> 2321F-NDM
	NDM-R	CGGAATGGCTCATCACGATC				
<i>bla_{KPC}</i>	KPC-F	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG	52	798	POIREL et al., 2011	Amostra positiva (ROSSI, 2016)
	KPC-R	CTTGTCATCCTTGTTAGGCG				
<i>bla_{IMP-1}</i>	IMP-F	GGAATAGAGTGGCTTAAAYTCTC	52	232	POIREL et al., 2011	Amostra positiva (DANTAS, 2015)
	IMP-R	GGTTTAAAYAAAACAACCACC				
<i>bla_{VIM-1}</i>	VIM-F	GATGGTGTGTTGGTCGCATA	52	390	POIREL et al., 2011	Amostra positiva (DANTAS, 2015)
	VIM-R	CGAATGCGCAGCACCAG				
<i>bla_{TEM}</i>	TEM-F	ATGAGTATTCAACATTTCCG	50	858	SUNDSFJORD et al., 2004	<i>K.pneumoniae</i> 110-TEM
	TEM-R	CCAATGCTTAATCAGTGAGG				

3.5.3. Caracterização das amostras bacterianas pela técnica de sequenciamento de *Multilocus Sequence Typing* (MLST)

As amostras de *A. baumannii* foram selecionadas e tipadas pela técnica de sequenciamento de MLST, segundo esquema desenvolvido pelo Instituto Pasteur (<https://pubmlst.org/abaumannii/>). O método é baseado na amplificação e sequenciamento de fragmentos internos de 7 genes *housekeeping* de *A. baumannii*: *cpn60* (60-KDa chaperonin), *fusA* (elongation factor EF-G), *gltA* (citrate synthase), *pyrG* (CTP synthase), *recA* (homologous recombination factor), *rplB* (50S ribosomal protein L2), *rpoB* (RNA polymerase subunit B).

A metodologia foi realizada seguindo orientações do website (https://pubmlst.org/abaumannii/info/primers_Pasteur.shtml), utilizando os *primers* e condições descritas na tabela 4. Os alelos e STs obtidos de cada amostra avaliada foram comparados com os alelos e STs de todas as linhagens disponibilizadas no banco de dados MLST para *A. baumannii*.

Tabela 4. Primers utilizados para amplificação e sequenciamento dos genes *housekeeping* para análise por *Multilocus Sequence Typing*

Gene alvo ¹	Primer	Sequência (5' – 3')	Temperatura de anelamento (°C) ³	Tamanho do amplicon (pb)
<i>cpn60</i>	cpn60F	ACTGTACTIONGCTCAAGC	55	405
	cpn60R	TTCAGCGATGATAAGAAGTGG		
<i>fusA</i>	fusA7	ATCGGTATTTCTGCKCACATYGAT	60	633
	fusA8	CCAACATAACKYTGWACACCTTTGTT		
<i>gltA</i>	gltAF	AATTTACAGTGGCACATTAGGTCCC	60	483
	gltAR	GCAGAGATACCAGCAGAGATACACG		
<i>pyrG</i>	pyrG7	GGTGTGTTTCATCACTAGGWAAAGG	55	297
	pyrG8	ATAAATGGTAAAGAYTCGATRRCACCMA		
<i>recA</i>	RA1	CCTGAATCTTCYGGTAAAAC	55	372
	RA2	GTTTCTGGGCTGCCAAACATTAC		
<i>rplB</i>	rplB7	GTAGAGCGTATTGAATACGATCCTAACC	55	330
	rplB8	CACCACCACRTGYGGGTGATC		
<i>rpoB</i> ²	rpoB+1627	GGTCCTGGTGGTTTAACACG	54	456
	rpoB-2231	CGAATAACGATACGAGAAGCA		

¹Referências dos primers MLST: Instituto Pasteur. Disponível em *Acinetobacter baumannii* MLST website: (<https://pubmlst.org/abaumannii/>), ²VILLALÓN et al., 2011, ³De acordo com a bula do fabricante.

3.5.4. Purificação e sequenciamento

Após a amplificação dos genes *housekeeping*, foi realizada uma segunda eletroforese em gel de agarose. Depois da visualização das bandas correspondentes, estas foram recortadas do gel com auxílio de um bisturi, e submetidas ao procedimento de purificação utilizando-se o kit Wizard[®] SV Gel and PCR Clean-Up System (Promega).

O sequenciamento genético foi realizado pela empresa ACTGene Análises Moleculares LTDA, utilizando de 30 a 60 ng do DNA obtido após purificação. Os resultados foram comparados com os dados disponíveis no GenBank, banco de dados de sequências mantido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), utilizando a ferramenta *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) através do editor de alinhamento de sequências biológicas *Geneious* versão 10.0.9 (Biomatters). Para o MLST, a construção dos grupos de

similaridade entre os STs foi realizada pelo goeBURST (disponível em: <http://goeburst.phyloviz.net/>).

3.5.5. Sequenciamento e montagem do genoma

O sequenciamento completo do genoma foi realizado em uma amostra clínica (Ab17), positiva para o gene NDM e negativa para o gene de identificação de espécie, OXA-51.

3.5.5.1. Preparo do DNA genômico e sequenciamento

Inicialmente, a extração de DNA da amostra selecionada foi realizada através do kit comercial PureLink® Genomic DNA mini Kit – Invitrogen (Applied Biosystems by Life Technologies Co, Foster City, CA, USA), conforme as instruções do fabricante. O sequenciamento foi realizado a partir da plataforma NextSeq 500 (Illumina) utilizando leituras *paired-end* de 150 pb no Centro de Facilidades de Apoio à Pesquisa (CEFAP-GENIAL) do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

3.5.5.2. Montagem dos dados

Os arquivos gerados a partir do sequenciamento foram submetidos a uma montagem *de novo* (sem o uso de um genoma de referência) utilizando os programas Geneious 9.1.3 e Velvet 5.0.1, gerando sequências contíguas (*contigs*) que foram avaliadas usando métricas clássicas descritas por Salzberg e colaboradores (2012).

Os *contigs* foram comparados com dados genômicos do banco de nucleotídeos não redundante do NCBI, a partir do algoritmo megablast do programa BLAST 2.2.28 (ALTSCHUL et al., 1990). Além disso, foi possível identificar contaminantes e separar produtos pertencentes ao cromossomo e/ou plasmídeos, baseando-se no melhor *Hit* de BLAST e gerando conjuntos de *contigs*. Posteriormente, foi aplicada a metodologia híbrida descrita por Cerdeira e colaboradores (2011), com modificações.

3.5.5.3. Análises *in silico*

A metodologia *in silico* foi realizada de acordo com o protocolo descrito por Cerdeira e colaboradores (2011), e se baseia no tratamento de dados, montagem, anotação, validação da montagem, fechamento de gaps *in silico* de genomas bacterianos.

O Sequence Type da amostra foi determinado a partir de uma ferramenta on-line denominada MultiLocus Sequence Typing (MLST 1.8), acesso em <https://cge.cbs.dtu.dk/services/MLST/>. Adicionalmente, os genes de resistências e virulência foram identificados utilizando-se a ferramenta on-line ResFinder 2.1

(<https://cge.cbs.dtu.dk//services/ResFinder/>) e VirulenceFinder 1.4 (<https://cge.cbs.dtu.dk//services/VirulenceFinder/>), respectivamente. Regiões contendo repetições invertidas, elementos móveis e origem de replicação do plasmídeo, foram identificadas usando o programa Geneious 9.1.3 e o programa ISFinder.

A anotação automática dos genomas foi inicialmente realizada utilizando-se o Geneious 9.1.3, e os dados finais do genoma foram submetidos e anotados por um banco de dados de domínio público (NCBI de genomas bacterianos).

3.6. Comitê de ética

Os isolados de *A. baumannii* utilizados nesse estudo fazem parte da coleção do Laboratório de Microbiologia Molecular, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFU sob o número de protocolo 0119/11 (ANEXO A).

3.7. Análise estatística

A análise estatística dos fatores de risco para desenvolvimento de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos em pacientes infectados foi realizada utilizando-se o teste de X^2 para comparação entre os valores quando o número foi maior que cinco e o teste exato de Fisher quando o número foi menor ou igual a cinco. Os números de pacientes que apresentaram determinado fator de risco foram comparados individualmente contra uma variável resposta (análise univariada) através de tabelas de contingência do tipo dois por dois (2x2). Para evitar o enlear, que muitas vezes surge como uma consequência da própria análise univariada, este foi reajustado através da estratificação que é a estimação de medidas de associação (*Odds Ratio* - OR) para cada uma das categorias da variável. As variáveis que demonstraram medidas de associação altas foram submetidas à análise multivariada através de modelo de regressão logística. O nível endêmico de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos por 1000 pacientes-dia foi calculado segundo Arantes et al. (2003). O teste não paramétrico de Spearman foi utilizado para correlacionar duas variáveis, DDD de carbapenêmicos e colistina por 1000 pacientes-dia e o número de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos por 1000 pacientes-dia. A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier foi construída e análise de significância realizada pelo teste Long-Rank. A significância estatística foi definida para um valor de *P* menor que 0,05. A análise das variáveis foi realizada utilizando-se o programa estatístico GraphPad Prism (versão 6.00, GraphPad Software, La Jolla California USA) e SPSS (versão 21.0. IBM Corp. Released, Armonk, NY).

4. RESULTADOS

O estudo epidemiológico-molecular foi conduzido em duas etapas:

1) Período 2013 a 2017: estudo retrospectivo no Hospital Polo com avaliação epidemiológica (estudo de coorte) com inclusão e 644 episódios de infecção (489 pacientes). A avaliação molecular incluiu 107 amostras de infecção recuperadas deste período.

2) Período 2015 e 2016: Avaliação molecular de amostras recuperadas no HC-UFU (n=107) e nos Hospitais de regiões de Minas Gerais: 17 amostras obtidas de infecção e colonização.

A Figura 1 mostra como foram feitas as análises epidemiológicas e moleculares do HC-UFU, comparado com outros hospitais do estado.

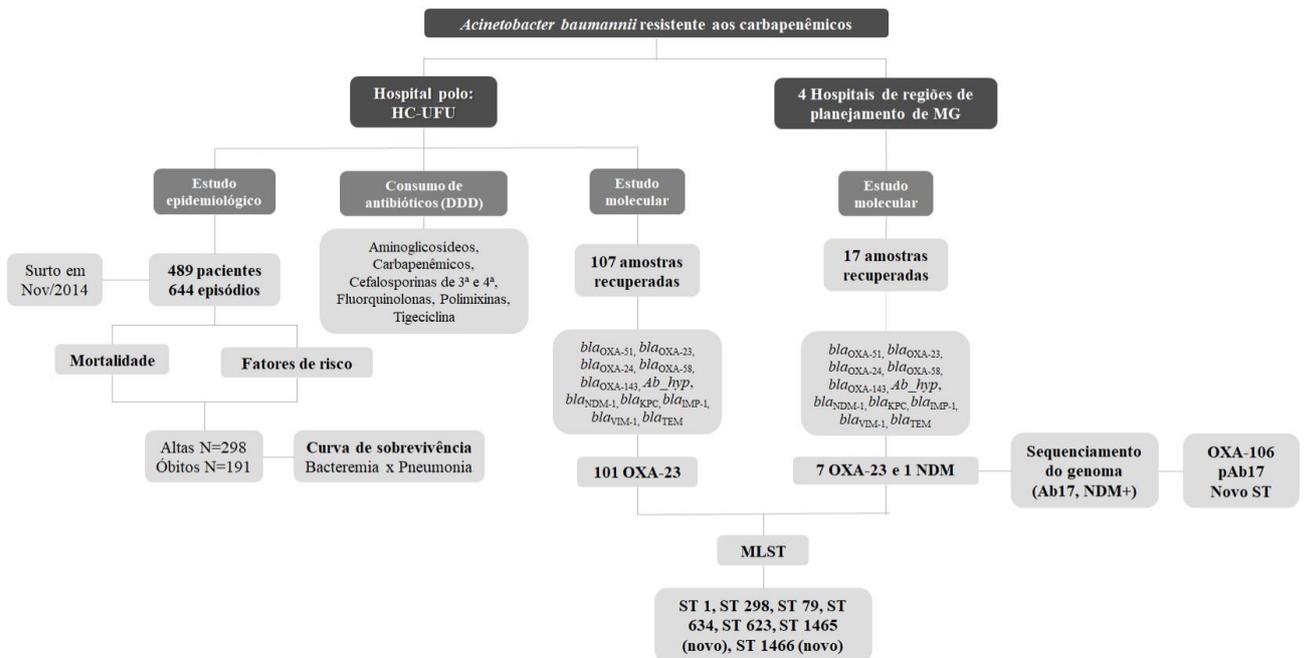


Figura 1. Organograma do estudo e dos resultados, referentes a infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos em diferentes hospitais de Minas Gerais. MLST, *Multilocus sequence typing*, ST, *sequence type*. Fonte: A autora.

Estudo 1: Hospital polo: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Um total de 489 pacientes não repetidos foram incluídos no estudo, totalizando 644 episódios de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos. A maioria das

infecções (60,2%) foram identificadas em pacientes internados na UTI de adultos, seguidos de pacientes internados na Clínica Cirúrgica (17,7%). Foi observada predominância de infecções do trato respiratório (54,7%) e de sítio cirúrgico (18,3%). A frequência de pacientes e episódios de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos no período estudado estão na Tabela 5.

Tabela 5. Frequência de pacientes e episódios de infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos no período de 2013 e 2017 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

	Período (Ano)					Total
	2013	2014	2015	2016	2017	
Total de episódios de infecção	15	187	150	156	134	644
Número de pacientes incluídos	9	131	117	123	109	489
Unidades/setores						
UTI ^a de adultos	12 (80,0)	118 (63,1)	94 (62,7)	80 (51,3)	84 (62,7)	388 (60,2)
Pronto Socorro	0	17 (9,1)	16 (10,7)	22 (14,1)	9 (6,7)	64 (9,9)
Clínica Cirúrgica	2 (13,3)	37 (9,1)	20 (13,3)	30 (19,2)	25 (18,7)	114 (17,7)
Clínica Médica	1 (6,7)	9 (4,8)	4 (2,7)	13 (8,3)	10 (7,5)	37 (5,7)
Outros ^b	0	6 (3,2)	16 (10,7)	11 (7,0)	6 (4,5)	39 (6,1)
Sítios de infecção						
Sangue	3 (20,0)	27 (14,4)	35 (23,3)	14 (9,0)	9 (6,7)	88 (13,7)
Trato respiratório	8 (53,3)	103 (55,1)	74 (49,3)	94 (60,3)	73 (54,5)	352 (54,7)
Urina	1 (6,7)	19 (10,2)	16 (10,7)	21 (13,5)	20 (14,9)	77 (11,9)
Sítio cirúrgico/ferida	3 (20,0)	37 (19,8)	25 (16,7)	27 (17,3)	26 (19,4)	118 (18,3)

^aUnidade de Terapia Intensiva, ^bMoléstias Infecciosas, Oncologia, Transplante, Pediatria, UTI neonatal ou pediátrica

O número total de pacientes-dia foi de 193450, com incidência de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos de 0,7 por 1000 pacientes-dia (Tabela 6). Embora tenha-se observado um aumento importante de 2013 em comparação com os demais anos, a maior incidência desse fenótipo foi em 2014, de 1,0/1000 pacientes-dia, aumento observado em 10 vezes. Vale destacar que na UTI de adultos, a incidência de infecção e pneumonia por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos foi de 0,4 por 1000 pacientes-dia. A mortalidade total foi alta (38%) e a mortalidade em 30 dias na UTI foi de 22%.

Tabela 6. Indicadores epidemiológicos de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas

Variáveis	Indicadores/Ano					Indicadores gerais
	2013	2014	2015	2016	2017	
Pacientes-dia	193450	193450	193450	193980	193450	193450
<i>A. baumannii</i> /1000 pacientes-dia	0,1	1,0	0,8	0,8	0,7	0,7
Tempo de hospitalização (média, dias)	91	64	50	59	56	64
Idade (média)	58	55	54	58	59	57
Infecção na UTI/1000 pacientes-dia	0,06	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4
Pneumonia na UTI/1000 pacientes-dia	0,04	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4
Bacteremia na UTI/1000 pacientes-dia	0,02	0,1	0,2	0,07	0,05	0,09
Infecção urinária na UTI/1000 pacientes-dia	0,01	0,10	0,08	0,11	0,10	0,08
Infecção de sítio cirúrgico/ferida na UTI/1000 pacientes-dia	0,02	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Mortalidade em 30 dias na UTI (%)	2	28	26	23	31	22
Mortalidade em 30 dias total (%)	2	46	46	50	47	38

Foi observado que os índices de infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos foram mais altos que os limites estabelecidos, de 3σ acima da média de infecções, inferindo a ocorrência de um surto por esse fenótipo no hospital avaliado. A ocorrência de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos foi de 2,01 por 1000 pacientes-dia no mês de novembro de 2014, reduzindo para 1,09 no mês seguinte (Figura 2).

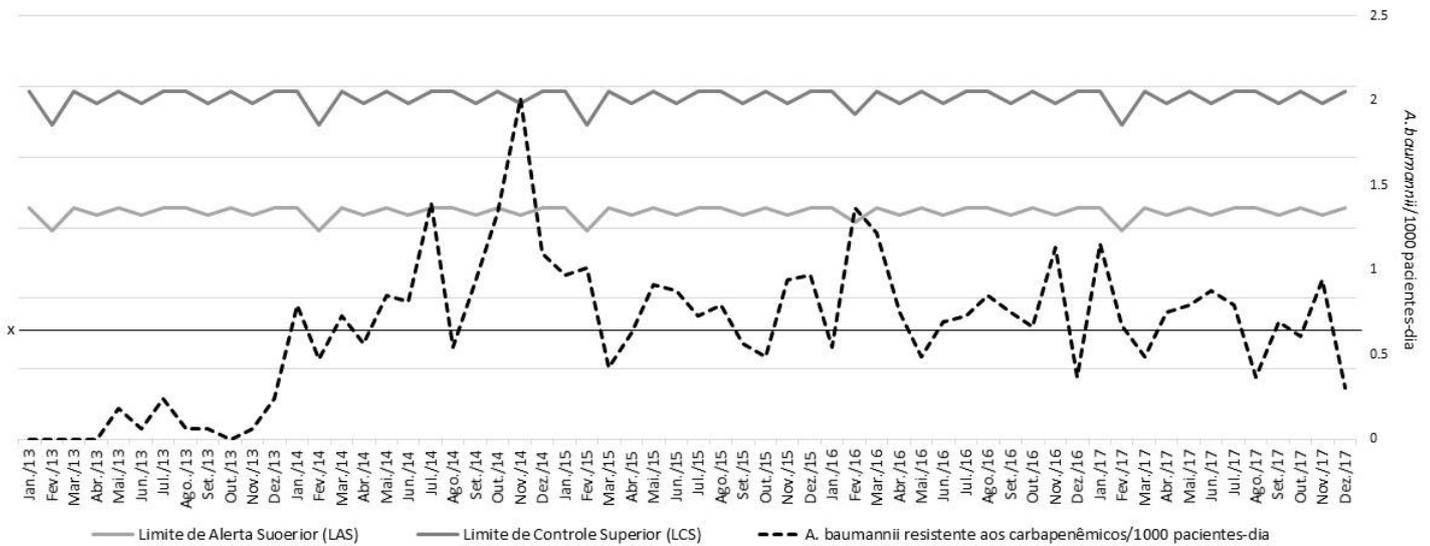


Figura 2. Nível endêmico de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos por 1000 pacientes-dia de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Limite de alerta superior ($3\sigma + X$), limite de controle superior ($2\sigma + X$); X, linha central (média de infecções = 0,7). Fonte: A autora.

Durante o surto, no mês de novembro de 2014, foram identificados 25 pacientes com infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos, correspondendo a 32 episódios. O tempo de hospitalização foi em média de 51 dias (de 6 a 108 dias), com destaque para a UTI de adultos (56%), sendo a maioria dos pacientes (68%) com infecção do trato respiratório e com índice de mortalidade de 64%. Treze pacientes (52%) fizeram uso de carbapenêmicos previamente à infecção e 60% recebeu terapia antimicrobiana definitiva inapropriada. Três pacientes tiveram isolados de ponta de cateter, previa ou posteriormente à infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos. Os dados demográficos dos pacientes envolvidos no surto estão na Tabela 7.

Tabela 7. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no surto por *Acinetobacter baumannii* multirresistente em novembro de 2014 (continua)

Paciente	Idade (anos)	Diagnóstico/ Comorbidades	Data da infecção	Sítio	Clínica	Hospitalização (dias)	Terapia prévia	Terapia definitiva	Terapia apropriada	Evolução
A	44	TCE	01/11/2014	Líquor	UTI	38	MEM, VAN, PTZ, ERT, TEC, TIG	PB+TIG+AMS	Sim	Óbito
B	44	Pneumonia	03/11/2014	Secreção traqueal	PS	25	CLI, CFP, PTZ, TEC, IMI, VAN	Não	Não	Óbito
C	41	Neoplasia de esôfago	03/11/2014	Líquido pleural	CIR	52		PB	Sim	Óbito
D	45	Derrame pleural	03/11/2014	Secreção traqueal	PS	43	TIG, IMI, PB, TEC, MEM, PTZ	PB+TIG	Sim	Óbito
E	37	Ferimento por arma de fogo	03/11/2014	Secreção traqueal	UTI	30	CFP, TEC, OXA	Nenhuma	Não	Alta
F	25	Lupus	03/11/2014	Sangue	UTI	99	CFP, TEC, VAN, IMI, MEM, PB, TIG	PB+TIG	Sim	Alta
G	69	Insuficiência renal crônica	04/11/2014	Secreção de ferida	TRA	36	CFZ, ERT, TEC	TIG	Sim	Óbito
H	56	Neoplasia cerebral	04/11/2014	Secreção traqueal	UTI	84	CFP, CFZ, PTZ, PB, ERT, MEM, TEC	PB+TEC	Sim	Óbito
I	74	Insuficiência urinária	04/11/2014	Secreção traqueal	UTI	102	TEC, MEM, TIG, CIP, PB, VAN, IMI	Nenhuma	Não	Óbito
J	71	Abdome agudo	05/11/2014	Líquido ascítico	CIR	64	CRO, MET, CIP, PTZ	Nenhuma	Não	Alta
K	77	Fratura de fêmur	07/11/2014	Secreção traqueal	CIR	30	CFZ, ERT, VAN	PB+TIG	Sim	Óbito
L	79	Edema pulmonar	07/11/2014	Fragmento ósseo						
			09/11/2014	Urina	UTI	108	CFP, PTZ, TEC	AMK	Sim	Alta
			10/11/2014	Secreção traqueal	PS					
M	25	TCE	11/11/2014	Secreção traqueal	UTI	58	CFZ, CRO, CLI	PB+TIG	Sim	Alta
			11/11/2014	Sangue						
N	14	Paralisia cerebral	12/11/2014	Secreção traqueal	CM	6	CLI, CFP	Nenhuma	Não	Alta

Tabela 7. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no surto por *Acinetobacter baumannii* multirresistente em novembro de 2014 (conclusão)

Paciente	Idade (anos)	Diagnóstico/ Comorbidades	Data da infecção	Sítio	Clínica	Hospitalização (dias)	Terapia prévia	Terapia definitiva	Terapia apropriada	Evolução
O	21	Ferimento por arma de fogo	12/11/2014	Ferida operatória	CIR	52	CFZ, CLI, CIP	TIG		Alta
P	19	TCE	14/11/2014	Secreção traqueal	UTI	37	CFZ, CFP, VAN, OXA, MEM, TIG, PB	PB+TIG	Sim	Alta
Q	17	TCE	24/11/2014	Sangue	UTI	7	CRO, CLI	Nenhuma	Não	Óbito
R	75	AVC	17/11/2014	Ponta de cateter	UTI	96	PTZ, TEC, MEM	Nenhuma	Não	Alta
S	62	HAS	25/11/2014	Secreção de ferida	CM					
T	89	AVC	22/11/2014	Secreção traqueal	CM	75	TEC, PTZ, CLI, CRO	AMS	Não	Óbito
U	42	Hidrocefalia	23/11/2014	Secreção traqueal	PS	43	VAN, CFP, TEC, OXA	PB+TIG	Sim	Óbito
V	51	TCE	27/11/2014	Ponta de cateter	UTI	40	CFZ, OXA, MEM, VAN, AMI	PB	Sim	Óbito
W	74	Insuficiência renal crônica	25/11/2014	Secreção traqueal	UTI	33	CFP, TEC, OXA, CRO, PTZ, MEM	PB+TEC	Sim	Óbito
X	52	TCE	25/11/2014	Secreção de dreno	UTI	52	ERT, CFP, CIP	Nenhuma	Não	Óbito
Y	77	Pneumonia	28/11/2014	Secreção traqueal	UTI	20	CFZ, CRO	TIG	Sim	Óbito
			30/11/2014	Secreção traqueal	CIR	22	CRO, PTZ	PB	Sim	Óbito

TCE, Traumatismo cranioencefálico; AVC, Acidente Vascular Cerebral; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; PS, Pronto Socorro; CIR, Cirurgia; TRA, Transplantados; CM, Clínica Médica; CFZ, Cefazolina, CPM; Cefepime, VAN; Vancomicina, MEM; Meropenem, PB; Polimixina B, TEC; Teicoplanina, CLI; Clindamicina; CRO, Ceftriaxone, CIP; Ciprofloxacina, PTZ; Piperacilina-Tazobactam, SUT; Sulfametoxazol, TIG; Tigeciclina, LVX; Levofloxacina, IPM; Imipenem, AMK; Amicacina, AMS; Ampicilina-sulbactam.

Os fatores de risco associados com a mortalidade em 30 dias e as características clínicas e demográficas relevantes da população estudada estão apresentados na Tabela 8. Entre os pacientes, 39% evoluíram para o óbito em até 30 dias após o diagnóstico da infecção. No total, 340 (69,5%) pacientes foram do sexo masculino, com idade média de 57±21 anos (variação de 0 a 97 anos). Foi observado que 70% deles ficaram internados por mais de 30 dias sendo que a internação de 65% foi na UTI. Entre os fatores de risco considerados significativos pela análise univariada estão o uso de procedimentos invasivos como ventilação mecânica, cateter venoso central, sondas nasogástrica ou nasoenteral, sonda vesical, hemodiálise, e cardiopatia, nefropatia ou uso de carbapenêmicos previamente à infecção. A presença de sepse e terapia definitiva inapropriada com tigeciclina foram considerados com fatores de risco independentes. Além disso, foi verificado que 93,9% dos pacientes tiveram infecções por microrganismos MDR e 41,5% por microrganismos XDR.

Tabela 8. Características clínicas e demográficas e fatores de risco associados à mortalidade em 30 dias dos pacientes com infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (continua)

Fatores de risco	Total	Óbito	Alta	Univariada		Multivariada	
	N= 489 (%)	N= 191 (39.0%)	N= 298 (61.0%)	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Idade - média ± desvio padrão	57 ± 21	64 ± 19	52 ± 20	-	<0,0001*	-	-
Sexo							
Masculino	340 (69,5)	66 (34,5)	215 (72,1)	-	-	-	-
Feminino	149 (30,5)	125 (65,4)	83 (27,8)	-	-	-	-
Tempo de hospitalização	58 ± 61	39 ± 35	71 ± 71	-	<0,0001*	-	-
Tempo de hospitalização >30 dias	343 (70,1)	100 (52,3)	243 (81,5)	0,2 (0,2 - 0,4)	<0,0001*	1,3 (0,85 - 2,02)	0,2
Unidade de Terapia Intensiva	320 (65,4)	129 (67,5)	191 (64,1)	1 (0,8 - 2)	0,4344	-	-
Cirurgia	324 (66,2)	120 (62,8)	204 (68,4)	0,8 (0,5 - 1)	0,199	-	-
Procedimentos invasivos	472 (96,5)	188 (98,4)	284 (95,3)	3 (0,9 - 11)	0,0782	-	-
Ventilação mecânica	350 (71,6)	154 (80,6)	196 (65,7)	2 (1 - 3)	0,0004*	1,2 (0,73 - 1,98)	0,4
Traqueostomia	354 (72,4)	143 (74,9)	211 (70,8)	1 (0,8 - 2)	0,3267	-	-
Cateter Venoso Central	438 (89,6)	180 (94,2)	258 (86,5)	3 (1 - 5)	0,0068*	1 (0,47 - 2,03)	0,9
Dreno	115 (23,5)	41 (21,5)	74 (24,8)	0,8 (0,5 - 1)	0,3918	-	-
Sondas nasogástrica/enteral	415 (84,9)	179 (93,7)	236 (79,2)	4 (2 - 7)	<0,0001*	0,7 (0,35 - 1,3)	0,2
Sonda vesical	386 (78,9)	161 (84,3)	225 (75,5)	2 (1 - 3)	0,02*	0,8 (0,85 - 2,25)	0,1
Hemodiálise	205 (41,9)	111 (58,1)	94 (31,5)	3 (2 - 4)	<0,0001*	1,3 (0,89 - 2,07)	0,1
Nutrição parenteral	55 (11,2)	26 (13,6)	29 (9,7)	1 (0,8 - 3)	0,1851	-	-
Comorbidades	271 (55,4)	133 (69,6)	138 (46,3)	3 (2 - 4)	<0,0001*	1,4 (0,9 - 2,15)	0,1

Tabela 8. Características clínicas e demográficas e fatores de risco associados à mortalidade em 30 dias dos pacientes com infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (conclusão)

Fatores de risco	Total N= 489 (%)	Óbito N= 191 (39,0%)	Alta N= 298 (61,0%)	Univariada		Multivariada	
				OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Neoplasia	58 (11,9)	29 (15,2)	29 (9,7)	2 (1 - 3)	0,0689	-	-
Cardiopatia	55 (11,2)	33 (17,3)	22 (7,4)	3 (1 - 5)	0,0007*	1 (0,56 - 1,9)	0,9
Diabetes Mellitus	94 (19,2)	43 (22,5)	51 (17,1)	1 (0,9 - 2)	0,1394	-	-
Nefropatia	91 (18,6)	49 (25,6)	42 (14,1)	2 (1 - 3)	0,0014*	0,6 (0,37 - 1,1)	0,1
Problemas respiratórios	63 (12,9)	28 (14,7)	35 (11,7)	1 (0,8 - 2)	0,3479	-	-
HIV ⁴	7 (1,4)	3 (1,6)	4 (1,3)	1 (0,3 - 5)	1	-	-
Uso prévio de antimicrobianos	444 (90,8)	176 (92,1)	268 (89,9)	1 (0,7 - 3)	0,4087	-	-
Carbapenêmicos	241 (49,3)	111 (58,1)	130 (43,6)	2 (1 - 3)	0,0018*	1,02 (0,81 - 1,79)	0,300
Cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a	280 (57,3)	101 (52,9)	179 (60,1)	0,7 (0,5 - 1)	0,117	-	-
Glicopeptídeos	286 (58,5)	119 (62,3)	167 (56,0)	1 (0,9 - 2)	0,1703	-	-
Fluorquinolonas	92 (18,8)	32 (16,7)	60 (20,1)	0,8 (0,5 - 1)	0,3507	-	-
Polimixinas	34 (6,9)	19 (9,9)	15 (5,0)	2 (1 - 4)	0,0371*	0,8 (0,4 - 1,77)	0,6
Tigeciclina	33 (6,7)	11 (5,8)	22 (7,4)	0,8 (0,4 - 2)	0,4851	-	-
Terapia empírica inapropriada	317 (64,8)	116 (60,7)	201 (67,4)	0,8 (0,7 - 1)	0,1291	-	-
Terapia definitiva inapropriada	184 (37,6)	55 (28,8)	129 (43,2)	0,5 (0,4 - 0,8)	0,0012*	0,9 (0,62 - 1,39)	0,7
Monoterapia	221 (45,2)	76 (39,8)	145 (48,7)	0,7 (0,5 - 1)	0,0546	-	-
Tigeciclina	72 (14,7)	17 (8,9)	55 (18,4)	0,4 (0,2 - 0,8)	0,0036*	0,6 (0,33 - 1,02)	0,05*
Polimixinas	114 (23,3)	50 (26,2)	64 (21,5)	1 (0,8 - 2)	0,2303	-	-
Aminoglicosídeos	22 (4,5)	8 (4,2)	14 (4,7)	0,9 (0,4 - 2)	0,7909	-	-
Carbapenêmicos	7 (1,4)	1 (0,5)	6 (2,0)	0,3 (0,03 - ,2)	0,176	-	-
Terapia combinada	121 (24,7)	45 (23,6)	76 (25,5)	0,9 (0,6 - 1)	0,6271	-	-
Com carbapenêmicos	49 (10,0)	20 (10,5)	29 (9,7)	1 (0,6 - 2)	0,7904	-	-
Sem carbapenêmicos	74 (15,1)	26 (13,6)	48 (16,1)	0,8 (0,5 - 1)	0,4526	-	-
Com polimixinas	108 (22,1)	43 (22,5)	65 (21,8)	1 (0,7 - 2)	0,8553	-	-
Origem da infecção							
Corrente sanguínea	60 (12,3)	34 (17,8)	26 (8,7)	2 (1 - 4)	0,0028*	0,5 (0,27 - 0,99)	0,04*
Trato respiratório	286 (58,5)	111 (58,1)	175 (58,7)	1 (0,7 - 1)	0,8938	-	-
Trato urinário	56 (11,4)	18 (9,4)	38 (12,7)	0,7 (0,4 - 1)	0,2596	-	-
Sítio cirúrgico/ferida	87 (17,8)	28 (14,7)	59 (19,8)	0,7 (0,4 - 1)	0,1471	-	-
Resistência aos antibióticos							
MDR	459 (93,9)	178 (93,2)	281 (94,3)	0,8 (0,4 - 2)	0,6	-	-
XDR	203 (41,5)	71 (37,2)	132 (44,3)	0,7 (0,5 - 1)	0,1	-	-

OR, Odds ratio; IC, Intervalo de confiança; P estatisticamente significante ($\leq 0,05$); HIV, do inglês *Human immunodeficiency virus*

Quando a análise dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias foi realizada para pacientes que tinham infecções mais graves, entre elas pneumonia e infecção de corrente sanguínea (Tabela 9), observou-se que os fatores associados com mortalidade em pacientes com bacteremia foram tempo prolongado de internação, uso de traqueostomia e uso de terapia combinada com polimixinas e apenas a presença de nefropatia foi fator de risco independente. Já em pacientes com pneumonia, os fatores associados com mortalidade foram o tempo de hospitalização, presença em UTI, uso de hemodiálise, cardiopatia, nefropatia, diabetes, uso prévio de cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e polimixinas, e como fator independente, a terapia inapropriada. Observou-se que a terapia combinada em pneumonia foi melhor do que a monoterapia em infecções graves por amostras resistentes a carbapenêmicos.

Tabela 9. Características clínicas e demográficas e fatores de risco associados à mortalidade em 30 dias em pacientes com infecções de corrente sanguínea e de trato respiratório por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (continua)

Fatores de risco	Bacteremia					Pneumonia				
	Total N=60 (%)	Óbito N=34 (56.7%)	Alta N=26 (43.3%)	Univariada <i>P</i> (OR)	Multivariada <i>P</i> (OR)	Total N=286 (%)	Óbito N=111 (38.8%)	Alta N=175 (61.2%)	Univariada <i>P</i> (OR)	Multivariada <i>P</i> (OR)
Idade - média ± desvio padrão	55 ± 24	60 ± 27	48 ± 17	0,0002*	-	56 ± 21	66 ± 18	50 ± 21	<0,0001*	-
Sexo										
Masculino	39 (65,0)	20 (58,8)	19 (73,1)	-	-	194 (67,8)	71 (64,0)	123 (70,3)	-	-
Feminino	21 (35,0)	14 (41,2)	7 (26,9)	-	-	92 (32,2)	40 (36,0)	52 (29,7)	-	-
Tempo de hospitalização	51 ± 43	30 ± 23	78 ± 49	<0,0001*	-	62 ± 67	42 ± 42	75 ± 77	<0,0001*	-
Unidade de Terapia Intensiva	36 (60,0)	18 (52,9)	18 (69,2)	0,2 (0,8)	-	194 (67,8)	63 (56,7)	131 (74,8)	0,001* (0,4)	-
Cirurgia	39 (65,0)	20 (58,8)	19 (73,1)	0,3 (0,8)	-	169 (59,1)	61 (54,9)	108 (61,7)	0,3 (0,8)	-
Procedimentos invasivos	58 (96,7)	32 (94,1)	26 (100,0)	0,5 (0,6)	-	280 (97,9)	111 (100,0)	170 (97,1)	0,1 (7)	-
Ventilação mecânica	38 (63,3)	19 (55,8)	19 (73,1)	0,2 (0,5)	-	241 (84,3)	97 (87,4)	144 (82,31)	0,3 (1)	-
Traqueostomia	38 (63,3)	17 (50,0)	21 (80,8)	0,02* (0,2)	-	247 (86,4)	92 (82,9)	155 (88,6)	<0,0001* (4)	-
Cateter Venoso Central	55 (91,7)	30 (88,2)	25 (96,1)	0,4 (0,3)	-	268 (93,7)	108 (97,3)	160 (91,4)	0,05* (3)	-
Dreno	12 (20,0)	5 (14,7)	7 (26,9)	0,4 (0,5)	-	65 (22,7)	23 (20,7)	42 (24)	0,5 (0,8)	-
Sondas nasogástrica/enteral	55 (91,7)	30 (88,2)	25 (96,1)	0,4 (0,3)	-	268 (93,7)	106 (95,5)	162 (92,6)	0,5 (2)	-
Sonda vesical	52 (86,7)	28 (82,4)	24 (92,3)	0,4 (0,4)	-	230 (80,4)	94 (84,7)	136 (77,7)	0,1 (2)	-
Hemodiálise	24 (40,0)	17 (50,0)	7 (26,9)	0,07 (3)	-	136 (47,5)	69 (62,2)	67 (38,3)	<0,0001* (3)	-
Nutrição parenteral	5 (8,3)	3 (8,8)	2 (7,7)	0,9 (1)	-	30 (10,5)	12 (10,8)	18 (10,3)	0,9 (1)	-
Comorbidades										
Cardiopatia	7 (11,7)	6 (17,6)	1 (3,8)	0,1 (5)	-	33 (11,5)	20 (18,0)	13 (7,5)	0,006* (3)	-
Neoplasia	8 (13,3)	4 (11,8)	4 (15,4)	0,7 (0,7)	-	28 (9,8)	15 (13,5)	13 (7,5)	0,09 (2)	-
Diabetes Mellitus	12 (20,0)	9 (26,5)	3 (11,5)	0,2 (3)	-	54 (18,9)	29 (26,1)	25 (14,3)	0,01* (2)	-

Tabela 9. Características clínicas e demográficas e fatores de risco associados à mortalidade em 30 dias em pacientes com infecções de corrente sanguínea e de trato respiratório por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (conclusão)

Fatores de risco	Bacteremia					Pneumonia				
	Total N=60 (%)	Óbito N=34 (56.7%)	Alta N=26 (43.3%)	Univariada <i>P</i> (OR)	Multivariada <i>P</i> (OR)	Total N=286 (%)	Óbito N=111 (38.8%)	Alta N=175 (61.2%)	Univariada <i>P</i> (OR)	Multivariada <i>P</i> (OR)
Nefropatia	14 (23,3)	13 (38,2)	1 (3,8)	0,0018* (15)	0,05* (0,3)	57 (19,9)	29 (26,1)	28 (16,0)	0,04* (2)	0,05* (0,5)
Problemas respiratórios	7 (11,7)	4 (11,8)	3 (11,5)	1 (1)	-	45 (15,7)	19 (17,1)	26 (14,9)	0,6 (1)	-
HIV	2 (3,3)	0	2 (7,7)	0,2 (0,1)	-	4 (1,4)	3 (2,7)	1 (0,6)	0,3 (5)	-
Uso prévio de antimicrobianos	53 (88,3)	29 (85,3)	24 (92,3)	0,7 (0,5)	-	270 (94,4)	106 (95,5)	164 (93,7)	0,6 (1)	-
Carbapenêmicos	26 (43,3)	15 (44,1)	11 (42,3)	0,9 (1)	-	156 (54,5)	68 (61,3)	88 (50,3)	0,06 (2)	-
Cefalosporinas de 3ª e 4ª	34 (56,7)	18 (52,9)	16 (61,5)	0,5 (0,7)	-	180 (62,9)	60 (54,0)	120 (68,6)	0,01* (0,5)	-
Fluorquinolonas	6 (10,0)	3 (8,8)	3 (11,4)	1 (7)	-	55 (19,2)	23 (20,7)	32 (18,3)	0,6 (1)	-
Polimixinas	3 (5,0)	3 (8,8)	0	0,2 (6)	-	24 (8,4)	14 (12,6)	10 (5,7)	0,04* (2)	-
Tigeciclina	3 (5,0)	2 (5,9)	1 (3,8)	1 (2)	-	20 (7,0)	7 (6,3)	13 (7,5)	0,7 (0,8)	-
Terapia empírica inapropriada	32 (53,3)	18 (52,9)	14 (53,8)	0,9 (1)	-	187 (65,4)	72 (64,9)	115 (65,7)	0,9 (1)	-
Terapia definitiva inapropriada	14 (23,3)	8 (23,5)	6 (23,1)	0,9 (1)	-	100 (35,0)	30 (27,0)	70 (40,0)	0,03* (0,6)	-
Monoterapia	21 (35,0)	8 (23,5)	4 (15,4)	0,5 (2)	-	32 (11,2)	30 (27,0)	20 (11,4)	0,0007* (3)	0,04* (2)
Tigeciclina	3 (5,0)	1 (2,9)	0	1 (2)	-	10 (3,5)	5 (4,5)	5 (2,9)	0,5 (2)	-
Polimixinas	14 (23,3)	5 (14,7)	2 (7,7)	0,7 (2)	-	14 (4,5)	5 (4,5)	9 (5,1)	1 (0,9)	-
Aminoglicosídeos	2 (3,3)	2 (5,9)	0	0,5 (4)	-	2 (0,7)	0	2 (1,1)	0,5 (0,3)	-
Carbapenêmicos	0	0	0	1 (0,8)	-	3 (1,0)	1 (0,9)	2 (1,1)	1 (0,7)	-
Terapia combinada	20 (33,3)	9 (26,5)	1 (3,8)	0,03* (9)	-	20 (7,0)	1 (0,9)	19 (10,9)	0,0007* (0,07)	-
Com carbapenêmicos	6 (10,0)	3 (8,8)	0	0,3 (6)	-	10 (3,5)	0	3 (1,7)	0,2 (0,2)	-
Sem carbapenêmicos	14 (23,3)	6 (17,7)	1 (3,8)	0,1 (5)	-	10 (3,5)	1 (0,9)	9 (5,1)	0,09 (0,2)	-
Com polimixinas	20 (33,3)	9 (26,5)	1 (3,8)	0,03* (9)	-	13 (4,5)	1 (0,9)	12 (6,9)	0,02* (0,1)	-

OR, *Odds ratio*; IC, Intervalo de confiança; P estatisticamente significativa ($\leq 0,05$); HIV, do inglês *Human immunodeficiency virus*

A mortalidade foi de 56,7% para pacientes com bacteremia e de 38,8% para pacientes com pneumonia. A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 3) comprovou que o grupo de pacientes com bacteremia teve menor probabilidade de sobrevivência e em menor tempo com relação a pacientes com pneumonia ou outras infecções.

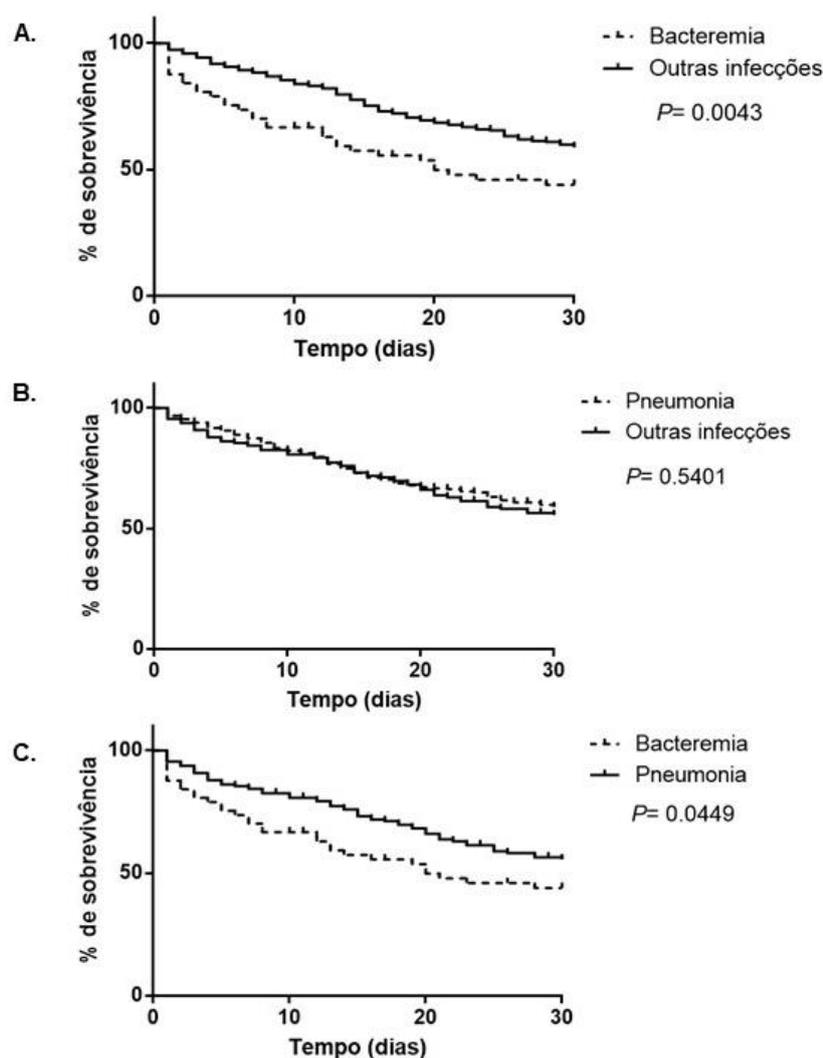


Figura 3. Curva de sobrevivência dos pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos. **A.** Pacientes com bacteremia em relação a pacientes com outras infecções. **B.** Pacientes com pneumonia em relação a pacientes com outras infecções. **C.** Pacientes com bacteremia em relação a pacientes com pneumonia. Fonte: A autora.

A figura 4 e a Tabela 10 trazem a relação entre a dose diária definida dos antimicrobianos por 1000 pacientes-dia e o número de pacientes com infecção por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos por 1000 pacientes-dia. Foi observado alto consumo de todos os antimicrobianos avaliados, com destaque para cefepime, ceftriaxona, principalmente no mês de agosto de 2014, mês que precedeu o surto. Não foi observada correlação positiva entre o aumento na incidência de infecções e o consumo de antibióticos, com exceção de polimixina B ($P= 0.015$)

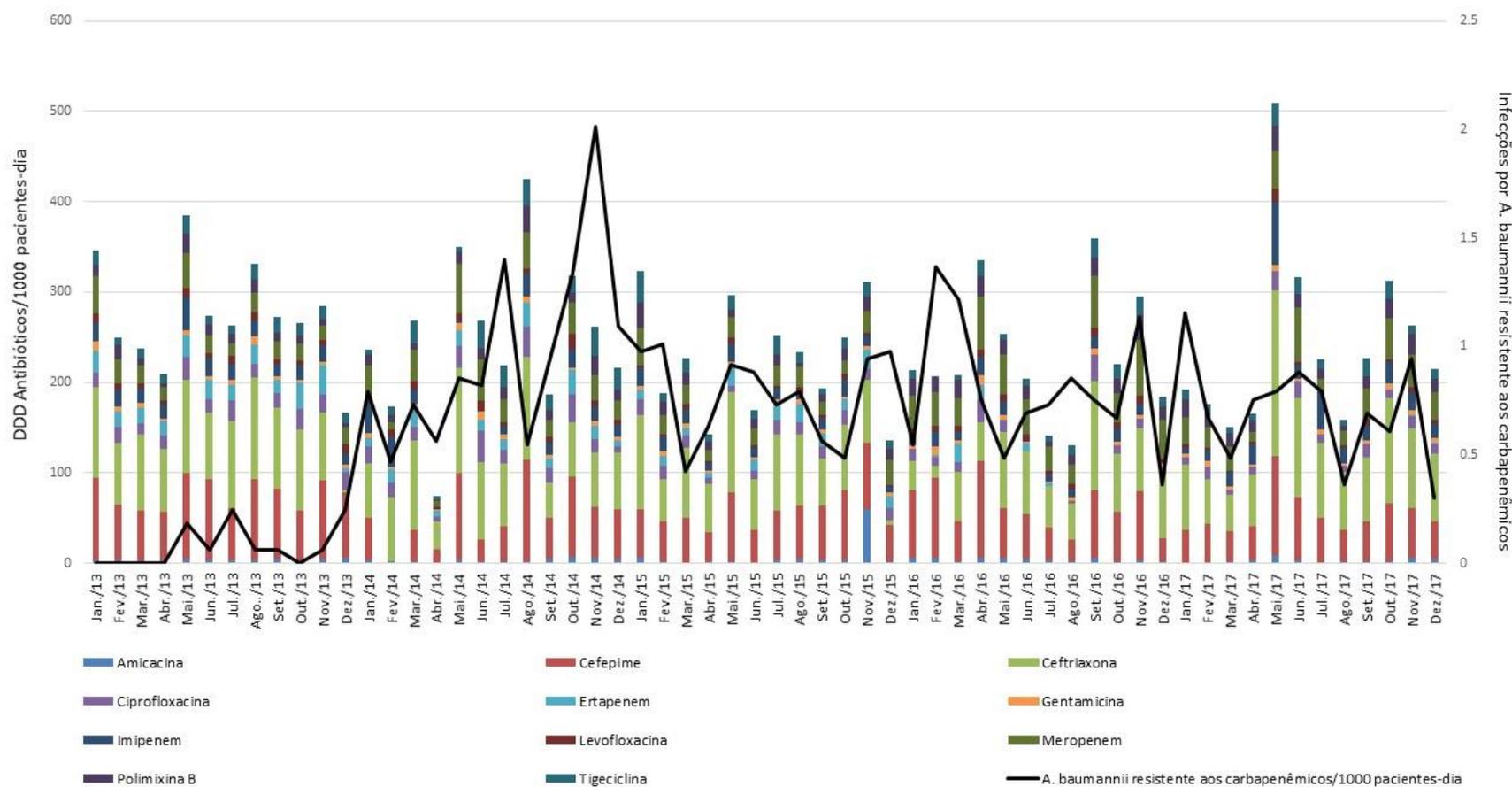
Tabela 10. Dose diária definida de cada antimicrobiano por 1000 pacientes dia no período estudado (continua)

Meses	AMI	CFP	CRO	CIP	ERT	GEN	IPM	LEV	MER	PB	TIG
Jan./13	4,0	91,1	99,1	16,6	24,3	11,1	20,1	10,0	42,1	12,0	15,1
Fev./13	3,7	61,0	68,8	17,7	16,6	5,7	19,0	5,9	27,2	16,0	7,6
Mar./13	3,3	54,9	84,0	12,8	16,6	6,3	15,4	5,5	20,5	7,7	10,5
Abr./13	3,3	54,3	68,5	14,7	16,0	3,2	16,4	4,3	13,4	4,7	10,6
Mai./13	5,4	94,1	103,0	26,1	23,1	6,5	35,1	11,7	37,7	21,9	20,5
Jun./13	3,6	89,4	74,4	14,5	20,5	5,1	19,2	6,3	20,0	12,1	8,5
Jul./13	3,2	58,4	96,0	22,0	18,3	5,1	17,9	8,9	13,2	10,9	9,5
Ago./13	3,6	89,0	112,7	14,6	22,0	8,7	18,1	8,9	21,8	14,2	17,8
Set./13	5,4	77,0	90,2	15,8	14,3	4,2	13,8	5,1	20,0	8,6	18,1
Out./13	4,0	54,7	89,3	22,6	28,8	3,9	15,5	5,2	18,8	9,4	13,5
Nov./13	4,2	87,5	75,5	19,5	32,6	4,1	18,5	5,2	15,6	6,9	15,3
Dez./13	5,9	72,6	3,1	19,8	3,8	3,4	12,4	10,3	19,4	4,0	11,4
Jan./14	3,3	47,5	60,0	18,6	10,0	5,0	32,2	7,5	34,4	12,5	5,1
Fev./14	1,8	0,8	70,7	15,7	14,9	2,7	33,7	7,3	8,3	8,1	9,5
Mar./14	1,6	36,0	98,9	13,6	21,3	5,4	15,2	9,9	35,0	6,4	25,2
Abr./14	1,1	14,4	30,5	5,9	5,8	2,0	0,5	2,1	6,1	1,7	3,7
Mai./14	3,8	96,6	116,5	23,1	17,3	8,3	2,2	8,2	54,9	13,9	5,6
Jun./14	2,4	24,2	85,8	34,3	12,8	8,1	2,6	10,6	44,9	12,3	30,4
Jul./14	2,1	39,2	68,7	15,8	11,8	5,7	8,8	4,5	25,2	12,8	23,8
Ago./14	2,3	112,6	113,1	33,2	27,0	7,0	24,8	5,8	40,6	29,7	29,0
Set./14	5,0	45,9	38,7	16,1	10,8	3,6	12,8	7,3	18,2	11,3	16,9
Out./14	6,9	88,2	60,4	30,7	27,1	3,5	19,7	16,9	35,5	10,6	19,0
Nov./14	5,8	56,9	59,2	14,8	15,2	5,8	15,6	6,3	29,1	20,4	32,4
Dez./14	5,1	55,1	62,8	5,8	6,5	4,9	12,6	6,5	20,9	12,1	24,5
Jan./15	6,4	52,7	104,5	17,7	10,6	3,9	20,5	2,9	41,5	28,4	33,9
Fev./15	2,1	43,9	47,2	15,2	10,0	5,4	16,0	2,6	21,4	15,0	9,5
Mar./15	1,4	49,4	76,5	14,4	7,5	5,8	16,1	4,5	21,7	13,7	16,1
Abr./15	1,6	32,7	53,5	7,2	5,0	2,8	8,4	1,6	12,1	9,3	8,9
Mai./15	2,3	75,8	112,1	6,4	20,9	6,2	19,2	7,5	22,6	7,2	15,9
Jun./15	0,5	36,0	57,3	8,8	11,3	3,6	10,6	2,1	19,6	10,2	9,3
Jul./15	3,6	55,2	84,4	15,1	18,0	4,7	12,3	3,2	22,0	12,9	21,3

Tabela 10. Dose diária definida de cada antimicrobiano por 1000 pacientes dia no período estudado (conclusão)

Meses	AMI	CFP	CRO	CIP	ERT	GEN	IPM	LEV	MER	PB	TIG
Ago./15	4,4	58,7	79,6	13,8	19,8	5,1	7,0	6,1	23,8	3,8	12,0
Set./15	3,9	59,2	53,2	13,1	15,2	3,3	12,6	3,6	14,0	9,2	6,2
Out./15	2,8	78,3	71,7	16,6	11,8	2,7	19,4	6,8	14,5	13,3	11,9
Nov./15	59,6	74,4	68,8	11,5	21,4	5,2	11,9	2,5	23,4	16,8	15,9
Dez./15	2,5	39,7	6,0	13,1	12,9	4,1	6,2	2,0	28,0	11,7	9,9
Jan./16	5,9	75,5	32,0	12,9	0,1	4,5	11,8	6,0	37,4	18,8	8,9
Fev./16	5,9	89,0	13,0	9,9	2,7	9,1	15,4	7,4	37,2	15,8	1,1
Mar./16	2,7	43,4	54,5	11,6	19,3	4,9	9,2	5,8	30,9	21,2	5,0
Abr./16	6,8	106,3	43,4	24,4	16,9	10,3	20,2	7,7	58,8	23,1	16,7
Mai./16	6,1	54,5	84,5	13,6	0,0	5,2	15,2	7,4	44,6	16,2	6,3
Jun./16	5,5	49,1	69,5	0,1	9,0	0,7	0,7	8,3	38,1	14,7	8,8
Jul./16	3,1	36,6	46,0	0,0	3,0	2,1	7,0	5,3	26,2	5,2	6,2
Ago./16	1,6	25,2	39,6	2,2	0,0	4,2	10,0	5,2	21,5	9,9	11,2
Set./16	6,0	75,7	120,5	29,1	0,1	6,0	14,1	8,5	57,5	20,0	21,5
Out./16	2,3	54,6	63,8	10,5	0,0	3,5	14,9	6,2	32,9	16,2	14,9
Nov./16	3,2	76,0	69,8	10,5	0,1	5,0	11,3	9,1	61,8	29,0	19,4
Dez./16	2,6	25,6	70,8	7,8	0,0	4,4	0,5	3,7	43,5	14,5	10,1
Jan./17	1,4	36,2	71,0	8,4	0,0	3,9	6,9	4,4	29,1	19,8	10,7
Fev./17	1,5	42,0	49,3	13,9	0,0	6,4	12,2	2,6	23,0	16,2	8,5
Mar./17	2,3	33,7	40,0	5,1	0,0	3,4	16,2	2,4	26,4	15,0	6,5
Abr./17	3,3	38,0	57,3	7,3	0,0	3,4	22,1	2,9	10,7	13,6	6,4
Mai./17	8,7	110,6	182,9	20,8	0,0	7,0	69,1	14,9	41,4	29,2	24,4
Jun./17	4,1	69,6	108,9	18,5	0,0	3,3	14,4	4,0	60,4	14,5	18,9
Jul./17	1,2	48,7	82,8	10,2	0,0	4,7	41,8	2,9	11,7	10,5	10,8
Ago./17	2,8	34,5	63,6	6,5	0,0	3,3	17,5	2,3	16,6	5,5	5,8
Set./17	1,5	45,2	70,6	14,0	0,0	4,8	16,1	7,4	33,9	13,4	20,0
Out./17	2,5	64,0	116,7	8,8	0,0	6,1	24,5	2,6	46,2	21,3	19,7
Nov./17	5,6	55,4	88,9	12,5	1,4	5,7	19,5	6,5	35,5	23,4	8,2
Dez./17	5,3	41,6	74,3	11,4	0,3	6,4	15,2	3,9	31,2	15,2	10,9

AMI, Amicacina; CFP, Cefepime; CRO, Ceftriaxone; CIP, Ciprofloxacina; ERT, Ertapenem; GEN, Gentamicina; IPM, Imipenem; LEV, Levofloxacina; MER, Meropenem; PB, Polimixina B; TIG, Tigeciclina.



ção entre a dose diária definida (DDD) dos antimicrobianos por 1000 pacientes-dia e o número de pacientes com infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos por 1000 pacientes-dia no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de estudo. Fonte: A autora.

A terapia antimicrobiana foi avaliada e os pacientes com infecção por *A. baumannii* resistente a outros antibióticos além dos carbapenêmicos apresentaram índices de terapia inadequadas semelhantes às dos pacientes com cepa suscetível. No total, a resistência à tigeciclina, aminoglicosídeos, ampicilina-sulbactam foram de 21,1%, 36,3% e 85,7%, respectivamente, e apenas um isolado resistente à polimixina foi detectado. Por outro lado, os pacientes que apresentaram infecção causada por cepa resistente tiveram maior tempo de internação do que aqueles que apresentaram o fenótipo susceptível principalmente os grupos resistentes à polimixina ($P < 0,0001$), MDR ($P < 0,0001$) e XDR ($P < 0,0001$) (Tabela 11).

Tabela 11. Terapia inapropriada e evolução clínica de pacientes com infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos e outros antibióticos

Antibióticos	Resistência à: [n/n (%)]	Sensibilidade à: [n/n (%)]	P (OR)
Tigeciclina			
Terapia inadequada	54/115 (46,9)	179/397 (45,1)	0,7 (1,0)
Mortalidade em 30 dias	43/115 (37,4)	154/397 (38,8)	0,8 (0,9)
Tempo de hospitalização [média (dias)]	65 (0-469)	58 (0-849)	0,4 (ND)
Polimixinas			
Terapia inadequada	1/546 (0,2)	545/546 (99,8)	1,0 (0,003)
Mortalidade em 30 dias	1/546 (0,2)	211/545 (38,6)	0,4 (5,0)
Tempo de hospitalização [média (dias)]	179 (-)	44 (0-782)	< 0,0001* (ND)
Aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina)			
Terapia inadequada	91/198 (45,9)	144/317 (45,4)	0,9 (1,0)
Mortalidade em 30 dias	72/198 (36,4)	128/317 (40,4)	0,4 (0,8)
Tempo de hospitalização [média (dias)]	57 (0-469)	60 (2-849)	1,0 (ND)
Ampicilina-sulbactam			
Terapia inadequada	216/468 (46,1)	10/24 (41,7)	0,7 (1,0)
Mortalidade em 30 dias	176/468 (37,6)	12/24 (50,0)	0,2 (0,6)
Tempo de hospitalização [média (dias)]	58 (0-782)	91 (4-849)	0,9 (ND)
MDR			
Terapia inadequada	85/283 (30,0)	30/263 (11,4)	< 0,0001* (0,2)
Mortalidade em 30 dias	117/283 (41,3)	14/263 (5,3)	< 0,0001* (9,3)
Tempo de hospitalização [média (dias)]	59 (1-849)	51 (3-196)	0,4 (ND)
XDR			
Terapia inadequada	104/233 (44,6)	30/263 (11,4)	0,5 (0,9)
Mortalidade em 30 dias	33/233 (14,2)	14/263 (5,3)	< 0,0001* (0,09)
Tempo de hospitalização [média (dias)]	59 (1-469)	51 (3-196)	0,2 (ND)

$P \leq 0,05$ estatisticamente significativa; ND, não determinado; MDR, do inglês *multidrug resistant*; XDR, do inglês *extensively-drug resistant*.

Um total de 107 amostras foram recuperadas e avaliadas para os genes de oxacilinas (*bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-24}, *bla*_{OXA-51}, *bla*_{OXA-58} e *bla*_{OXA-143}) além dos genes de resistência *bla*_{KPC}, *bla*_{IMP-1}, *bla*_{VIM-1}, *bla*_{TEM}, e *bla*_{NDM}, como evidenciado na Tabela 12. Um total de 101 cepas (94,5%) foi positiva para o gene *bla*_{OXA-23} e nenhuma apresentou outros genes de resistência testados. A maioria das amostras positivas para o gene *bla*_{OXA-23} foram isoladas na UTI de adultos (50,5%), seguido do Pronto Socorro (22,8%) e da Clínica Cirúrgica (11,9%).

Tabela 12. Frequência de episódios de infecções e colonizações por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, contendo genes de oxacilinas

Sítio	<i>bla</i> _{OXA-23} ⁺ N = 101 (94,4)	<i>bla</i> _{OXA23} ⁻ N = 6 (5,6)	Total N = 107 (%)
Sangue	18 (17,8)	1 (16,7)	19 (17,8)
Trato respiratório	41 (40,6)	1 (16,7)	42 (39,2)
Urina	8 (7,9)	0	8 (7,5)
Cirúrgico/ferida	13 (12,9)	0	13 (12,1)
Mucosa anal	7 (6,9)	4 (66,7)	11 (10,3)
Ponta de cateter	14 (13,9)	0	14 (13,1)
Unidades / setores			
UTI ^a de adultos	51 (50,5)	1 (16,7)	52 (48,6)
Clínica Cirúrgica	12 (11,9)	0	12 (11,2)
Clínica Médica	6 (5,9)	0	6 (5,6)
Pronto Socorro	23 (22,8)	0	23 (21,5)
Outros ^b	11 (10,9)	5 (83,3)	16 (14,9)

^aUnidade de Terapia Intensiva, ^bMoléstias Infecciosas, Oncologia, UTI neonatal, UTI pediátrica, Pediatria

Estudo 2: Análise dos isolados de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos de hospitais do estado de Minas Gerais

Foram selecionadas 12 amostras clínicas de *A. baumannii*, obtidas de diferentes hospitais do estado de Minas Gerais, nos anos de 2015 e 2016 para serem avaliadas. A tabela 13 demonstra a caracterização das amostras de *A. baumannii* analisadas nesse estudo. Todas amostras foram negativas para os genes *bla*_{OXA-24}, *bla*_{OXA-58} e *bla*_{OXA-143},

*bla*_{KPC}, *bla*_{IMP-1}, *bla*_{VIM-1}, *bla*_{TEM}. Sete amostras (58,3%) foram positivas para o gene *bla*_{OXA-23} e apenas uma (8,3%) foi positiva para o gene *bla*_{NDM-1}. Todas as amostras apresentaram o perfil de multirresistência, 6 (50%) delas eram provenientes de infecções graves (pneumonia e bacteremia) e 3 (25%) de colonização. Além disso, 7 (58%) das amostras foram isoladas na UTI.

Tabela 13. Caracterização das amostras de *Acinetobacter baumannii* provenientes de hospitais do estado de Minas Gerais selecionadas para o estudo

Amostras	Data de Isolamento	Mesorregião de MG	Perfil de resistência	Genes de identificação e resistência	Sítio de Infecção	Clínica
01	2016	Sul e Sudoeste	AMI, APS, CAZ, CFL, CIP, CPM, GEN, MER	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁺ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Ferida	UTI
03	2016	Triângulo Mineiro	AMI, CAZ, CFL, CFP, CIP, CRO, IMP, MER, NOR, SUL	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁻ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁻ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Sangue	Oncologia
04	2016	Triângulo Mineiro	AMI, CAZ, CFP, CIP, CRO, GEN, IMP, MER, PTZ	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁺ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Sangue	Clínica Médica
06	2016	Triângulo Mineiro	IMP, CFL, APS, CIP, CAZ	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁻ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Secreção traqueal	UTI
17	2016	Norte	APS, CFP, CRO, CAZ, IMP, MER, PTZ	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁻ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁻ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁺ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Swab retal	Neurologia
18*	2015	Triângulo Mineiro	APS, CIP, CPM, IPM, MER	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁺ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Secreção traqueal	UTI
21	2016	Norte	AMI, APS, CAZ, CFP, CRO, GEN, IMP, MER, PTZ, SUL	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁺ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Ponta de cateter	UTI
22	2016	Norte	AMI, APS, CAZ, CIP, CPM, CRO, IMP, MER	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁻ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁻	Swab retal	Clínica Médica
24	2016	Norte	AMI, APS, CAZ, CFL, CIP, CPM, GEN, IMP, MER	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁺ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Swab retal	UTI
25	2016	Norte	AMI, APS, CAZ, CIP, CRO, IMP, PTZ, MER, SUL	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁻ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁻	Secreção traqueal	UTI
26	2016	Norte	AMI, APS, CAZ, CIP, CRO, IMP, MER, PTZ, SUL	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁺ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Urina	UTI
120*	2016	Triângulo Mineiro	AMI, APS, CIP, CPM, IPM, MER	<i>bla</i> _{OXA-51} ⁺ ; <i>bla</i> _{OXA-23} ⁺ <i>bla</i> _{NDM-1} ⁻ <i>A.b_hyp</i> ⁺	Sangue	Clínica Médica

AMI, amicacina; APS, ampicilina/sulbactam; CAZ, ceftazidima, CFL, cefalotina; CFP, cefepime; CRO, ceftriaxona; CIP, ciprofloxacina; CPM, cefepime; GEN, gentamicina; IMP, imipenem; MER, meropenem; NOR, norfloxacina; PTZ, piperacilina/tazobactam; SUL, sulfonamida, UTI, Unidade de Terapia Intensiva. *Amostras do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Para rastrear a origem evolutiva das 12 amostras de *A. baumannii* selecionadas, a tipagem de sequências multilocus dessas cepas foi realizada utilizando o esquema do Instituto Pasteur (PubMLST), entretanto não foi possível determinar o ST da amostra 22. A tabela 14 mostra as combinações dos conjuntos de alelos de cada um dos sete *loci* analisados, definindo os STs. A análise dos diferentes alelos mostrou que as amostras pertencentes ao mesmo complexo clonal (CC) variaram principalmente locus *fusA*. De acordo com o MLST foram determinados sete STs e quatro CCs, distribuídos da seguinte maneira: 1) CC79, ST79 (n=5), ST298 (n=1) e ST1466 (n=1), 2) CC1, ST1 (n=1) e ST623 (n=1), 3) CC216, ST1465 (n=1), 4) CC15, ST634 (n=1). Os STs 1465 e 1466, isolados na região norte, são descritos pela primeira vez neste estudo e foram depositados no banco de dados do MLST, disponível no endereço eletrônico: https://pubmlst.org/bigsub?db=pubmlst_abaumannii_pasteur_seqdef, acesso em 23/04/2020.

A partir da análise dos alelos foi construída a figura 5, que mostra a população “snapshot” dos STs de *A. baumannii* descritos até o momento, evidenciando a similaridade entre eles e a indicação daqueles detectados neste estudo, bem como de seus respectivos CCs. No geral, as amostras isoladas no Triângulo Mineiro, com exceção da amostra 18, pertenceram ao CC79, porém algumas com STs diferentes. As amostras da região Norte apresentaram maior variabilidade de CCs, incluindo CC1 e CC79.

Tabela 14. Conjunto de alelos de cada um dos sete *loci* analisados por MLST (esquema Pasteur), STs e CCs correspondentes

Amostra	Região	MLST (Pasteur)							ST	CC
		<i>cpn60</i>	<i>fusA</i>	<i>gltA</i>	<i>pyrG</i>	<i>recA</i>	<i>rplB</i>	<i>rpoB</i>		
1	Sul e Sudoeste	1	1	1	1	5	1	1	1	1
3	Triângulo Mineiro	1	165	2	2	29	4	5	298	79
4	Triângulo Mineiro	26	2	2	2	29	4	5	79	79
6	Triângulo Mineiro	26	2	2	2	29	4	5	79	79
17	Norte	5	1	2	2	7	9	4	1465	216
18	Triângulo Mineiro	6	1	8	2	3	5	4	634	15
21	Norte	26	199	2	2	29	4	5	1466	79
24	Norte	1	1	2	1	5	1	1	623	1
25	Norte	26	2	2	2	29	4	5	79	79
26	Norte	26	2	1	2	29	4	5	79	79
120	Triângulo Mineiro	26	2	2	2	29	4	5	79	79

MLST, *Multilocus sequence typing*; ST, *Sequence Type*; CC, *Complexo Clonal*.

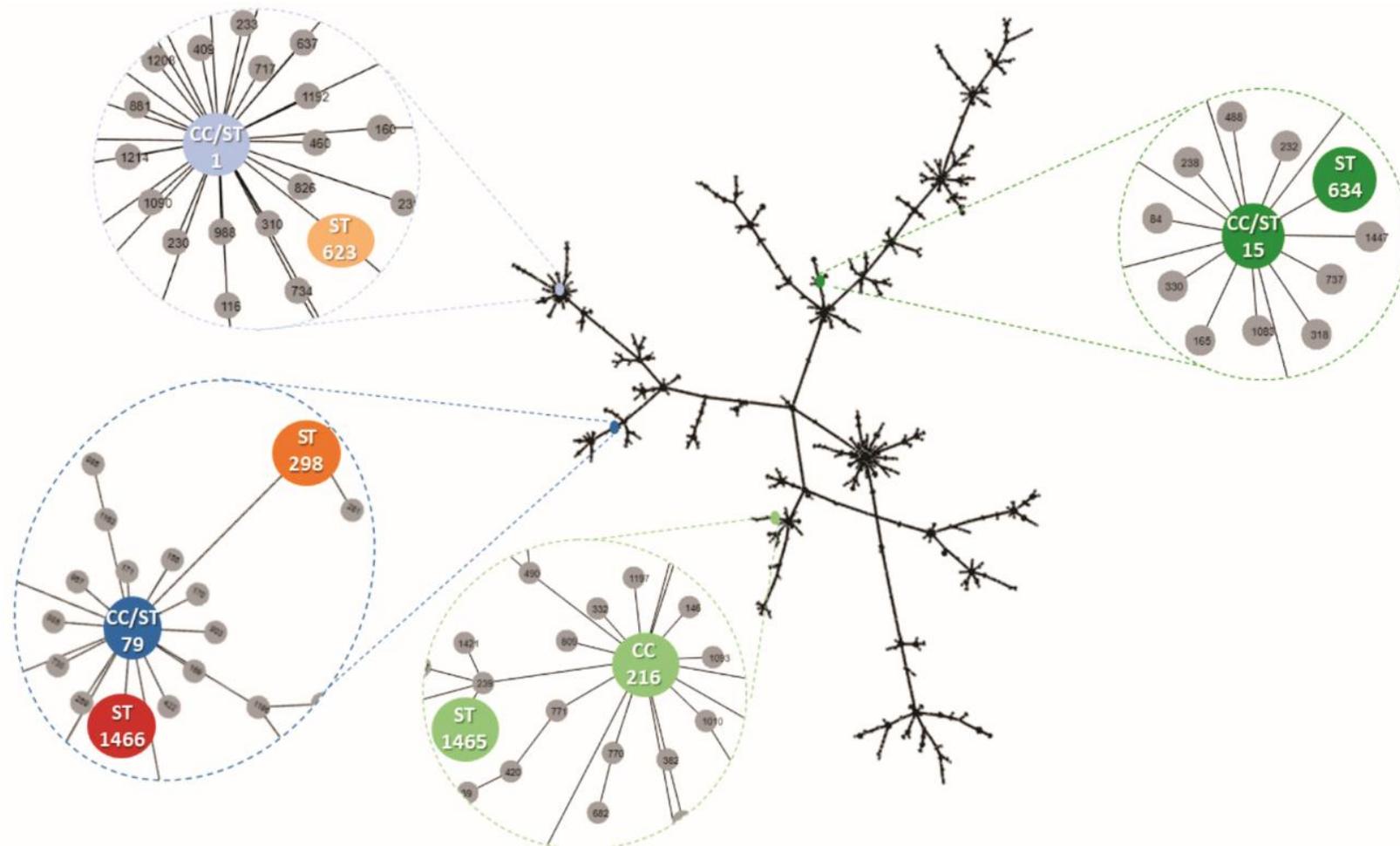


Figura 5. Diagrama construído utilizando o algoritmo goeBURST e visualizado no software PhyloViz (PHYLOVIZ Online) indicando a similaridade entre os Sequence Types (STs). Os Complexos Clonais (CCs) e os STs observados no presente estudo estão ampliados e destacados por cores.

Fonte:

A

autora.

A amostra Ab17, positiva para o gene *bla*_{NDM-1}, apresentou alta CIM a maioria dos antibióticos testados, incluindo imipenem (>8 µg/mL), meropenem (>8 µg/mL), cefepime (>16 µg/mL), ceftriaxone (>32 µg/mL), ceftazidima (>16 µg/mL), piperacilina (> 64 µg/mL) e amicacina (32 µg/mL), mas sensibilidade a ciprofloxacina (1 µg/mL), gentamicina (≤2 µg/mL), levofloxacina (2 µg/mL) e sulfametoxazol/trimetoprim (≤ 2/38 µg/mL). Este isolado, teve seu genoma sequenciado, revelando um tamanho de 3,78 MB, conteúdo GC de 38,9% de N50 de 339725 (nº de acesso do Genbank JAATNE010000000). O sequenciamento revelou que a amostra 17 carregava no cromossomo uma variante do gene *bla*_{OXA-51-like}, *bla*_{OXA-106}, e o gene de resistência *bla*_{ADC-25}, com a sequência de inserção *ISAbal upstream* a este. Além disso, a amostra apresentou o gene *bla*_{NDM-1} em um plasmídeo (pAb17), com 41087 pb (nº de acesso do Genbank MT002974).

O plasmídeo pAb17 continha um transposon, identificado como Tn125, composto pelo gene *aphA6* (*aminoglycoside-modifying enzyme encoding gene*) seguido da sequência de inserção *ISAbal25 upstream* ao gene *bla*_{NDM-1}, o qual foi seguido *downstream* pelos genes *ble*_{MBL} (*bleomicin resistance gene*), *trpF* (*phosphoribosylanthranilate isomerase*) e genes do Sistema de Secreção Tipo IV (*vir* genes). Foi observado que o Tn125 da amostra 17 não continha genes comuns neste transposons como *groES-groEL-insE*, bem como a segunda cópia do gene *ISAbal25* (Figura 6A).

Foi realizada comparação dos dados genômicos do plasmídeo descrito nesse estudo com outros relatados no Brasil, Índia e China que apresentaram similaridade de 99,9% com pAb17 (Figura 6B). No entanto, estes plasmídeos continham a estrutura completa do Tn125. Um outro plasmídeo isolado no Brasil e um nos Estados Unidos os quais apresentaram 100% de similaridade com pAb17 também continham a deleção dos genes *groES-groEL-insE* e a segunda cópia do gene *ISAbal25*.

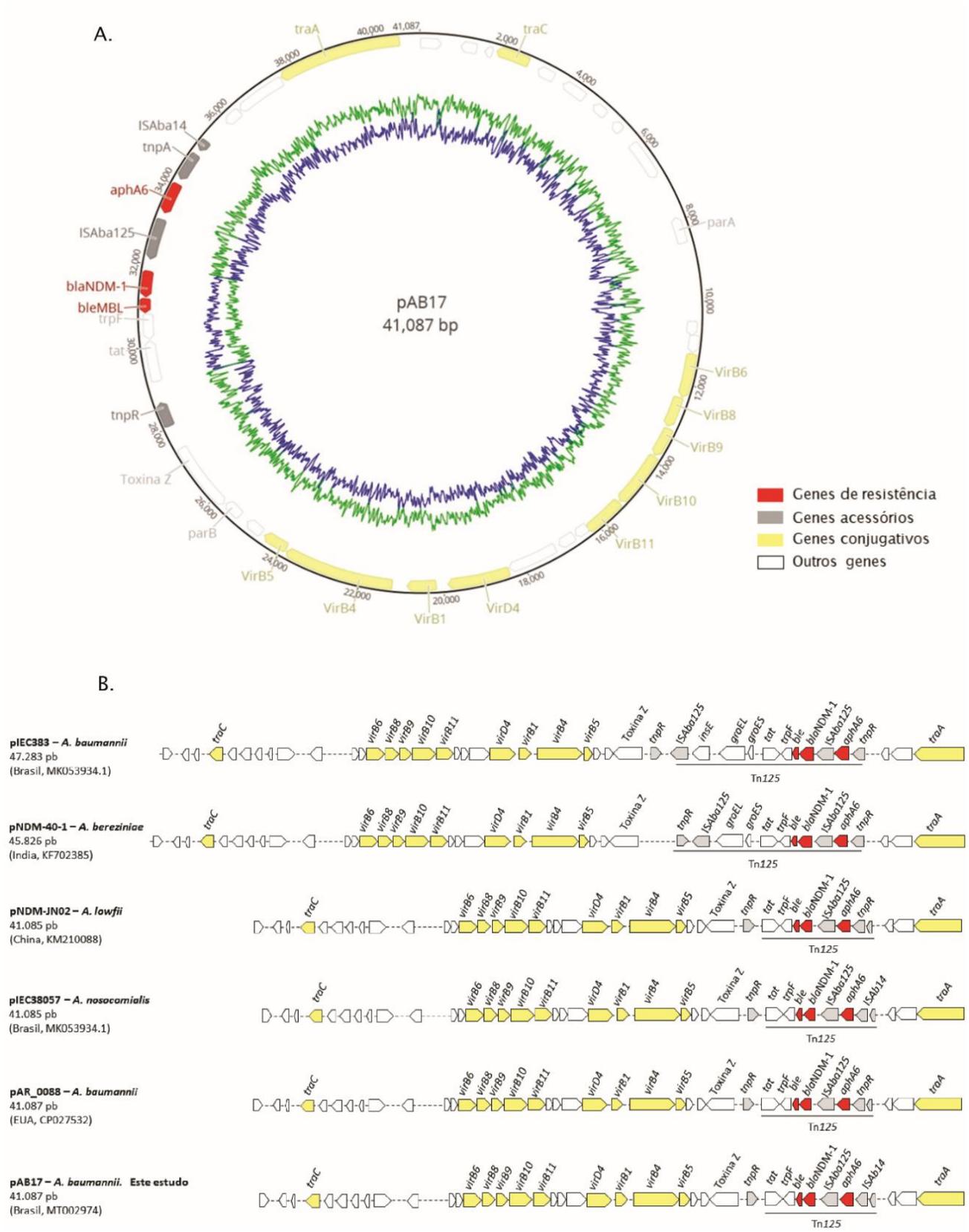


Figura 6. A. Estrutura circular do plasmídeo pAB17, da amostra 17, positiva para o gene *bla*_{NDM-1}. **B.** Comparação de plasmídeos carreadores do Tn125 isolados no Brasil, Índia, China e Estados Unidos.

5. DISCUSSÃO

O aumento da incidência de infecções causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos é um grave problema de saúde, particularmente aquelas em que o agente etiológico é *Acinetobacter baumannii*, que é reconhecido pela OMS como uma das principais ameaças nos ambientes hospitalares, infectando, principalmente, pacientes imunocomprometidos e com diversas comorbidades (WHO, 2017b). Essa disseminação rápida e global de *A. baumannii* como um patógeno nosocomial importante é notável e demonstra uma adaptação bem-sucedida ao ambiente hospitalar, mantendo essa espécie em ascensão até o momento (PELEG; SEIFERT; PATERSON, 2008; HAMIDIAN; NIGRO, 2019). O tratamento de infecções por *A. baumannii* é dificultado, ainda, pela emergência de cepas multirresistentes (MDR), extensivamente resistentes (XDR) e pan-resistentes (PDR) no ambiente hospitalar (MAGIORAKOS, 2012; VRANCIANU et al., 2020).

Na nossa avaliação, considerando incidência em um período de 5 anos, observamos frequência elevada de infecções causadas por *A. baumannii* MDR (93,3%). Infelizmente, complicando ainda mais a situação 41,5% dessas cepas foram caracterizadas como XDR. Em recente estudo realizado em hospital universitário na Espanha por Ciginskiene e colaboradores (2019) identificou-se que a frequência de cepas de *A. baumannii* com fenótipo MDR e XDR foi de 13,3% e 68,3%, respectivamente. No Brasil, um estudo no estado de São Paulo detectou que 39,3% das amostras de *A. baumannii* foram MDR e 60,7%, XDR (TAVARES et al., 2019) enquanto um estudo em Goiânia detectou 91,1% das cepas com perfil MDR, (CASTILHO et al., 2017), demonstrando o potencial desses fenótipos altamente resistentes em disseminar no ambiente hospitalar.

Em estudo prévio realizado no HC-UFU (hospital de estudo), foi detectado 78% de *A. baumannii* com o perfil XDR (ROYER et al., 2018). Em situações como estas, as opções de tratamento se restringem a antibióticos considerados altamente tóxicos como as polimixinas e, conseqüentemente, o aumento do consumo destes fármacos tem levado ao aumento dos índices de resistência a eles (CHEN, Z. et al., 2015; BOINETT et al., 2019). No presente estudo, somente um isolado apresentou resistência às polimixinas, entretanto, há relatos publicados que mostram frequências extremamente alarmantes de *A. baumannii* resistente a estes antibióticos, como o realizado por Nowak e colaboradores (2017), o qual demonstrou frequência entre 32% e 62% em países europeus como Grécia, Itália e Espanha. Lima et al. (2020) observaram que a América Latina é a região com maior incidência de *A. baumannii*

resistente às polimixinas entre pacientes hospitalizados, o que está relacionado com o alto consumo de antibióticos nesta região. Especificamente, no Brasil, dados similares foram encontrados com frequências de 15% e 81%, respectivamente observadas nos estudos de Rodriguez et al. (2019) e Genteluci et al. (2016).

Ainda sobre resistência, a literatura internacional mostra que a incidência de infecções por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos excede 90% em países europeus e asiáticos (WHO, 2017c; LEVY-BLITCHTEIN et al, 2018; RAMETTE et al., 2018; SHIRMOHAMMADLOU et al., 2018; ISLER et al., 2019). Em países em desenvolvimento, como o Brasil, apesar de haver lacunas e dificuldades no conhecimento da epidemiologia de infecções de um modo geral, incluindo aquelas causadas por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos, um estudo realizado por Gales e colaboradores (2012) indicou aumento significativo nas frequências de resistência ao imipenem de 12,6% no período de 1997-1998 para 71,4% em 2008-2010, o que também foi relatado no estudo de Rossi e colaboradores (2017) com variação de 30% para 70% na resistência aos carbapenêmicos em *Acinetobacter* spp., entre os anos de 2010 e 2014, em hospital de referência em São Paulo.

A. baumannii provoca frequentemente pneumonias (entre 19% e 50%), infecções de corrente sanguínea (entre 18% e 40%) e infecções de sítio cirúrgico (entre 18% a 24%), mais comuns em pacientes adultos internados em unidades críticas (WISPLINGHOFF et al., 2012; KIM et al., 2014; LYNCH; ZHANEL; CLARK, 2017; RUSSO et al., 2019; MOUBARECK; HALAT, 2020). Corroborando a literatura em relação as infecções mais frequentes, o nosso estudo mostrou alta frequência (644 episódios) de infecções de trato respiratório (54,7%), sítio cirúrgico (18,3%) e corrente sanguínea (13,7%) por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos nos cinco anos de vigilância epidemiológica, com a maior incidência de amostras observadas na UTI de adultos (60,2%).

Os resultados encontrados indicam que houve aumento de cerca de quatro vezes na incidência de infecção causada por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos no período de 2013 a 2017, especialmente no ano de 2014 (1,0/1000 pacientes-dia), principalmente nos pacientes internados na UTI de adultos. Por outro lado, apesar de estudos publicados em países desenvolvidos apresentarem maior incidência, de 2,68/1000 pacientes-dia a 4,4/1000 pacientes-dia (CHEON et al., 2016; AYOBAMI et al., 2019), este estudo evidenciou uma situação de endemicidade de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos no HC-UFU, provavelmente também influenciada por fatores que poderiam estar relacionados com as formas de atuação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar para prevenção e controle dessas infecções, bem como a baixa adesão à higienização das mãos por parte da equipe, o

que favorece muito a disseminação desses microrganismos no ambiente hospitalar. Além disso, *A. baumannii* tem habilidade de desenvolver resistência aos antimicrobianos disponíveis para o tratamento bem como capacidade de sobreviver por longos períodos no ambiente (LOPEZ-GIGOSOS et al. 2019). Corroborando com essa hipótese, um trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa em 2013 identificou um clone (clone H) de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos contendo gene *bla*_{OXA-23} no ambiente do hospital de estudo, com contaminação expressiva nas grades das camas independente do momento da coleta (ROYER et al., 2013).

Durante o período de análise dos dados foi detectado um surto de *A. baumannii* multirresistente em novembro de 2014 no qual a frequência desses isolados ultrapassou o limite de controle superior estabelecido, de 3σ acima da incidência média desses casos. Assim como em outros relatos, esse surto foi relacionado ao longo tempo de hospitalização, com a maioria dos pacientes internados na UTI de adultos (BIANCO et al., 2016; ROSSI et al., 2016; TANGUY et al., 2017). Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível adotar medidas de controle e intervenção, entretanto, outros surtos causados por outros microrganismos foram relatados nesse hospital, incluindo com o fechamento da unidade afetada (CEZÁRIO et al., 2009; CAMPOS et al., 2014; ROSSI et al., 2016). Embora o surto relatado não tenha sido detectado em 2014, o serviço de controle de infecção do hospital tenta evitar ou conter a disseminação de cepas resistentes, além de indicar o uso racional de antibióticos. Assim, ressalta-se a necessidade que os hospitais têm de melhorar as práticas vigilância e controle de infecções, além de laboratórios de microbiologia funcionais, programas de administração de antibióticos, a fim de facilitar a detecção precoce e a implementação de medidas eficazes de controle de infecções, prevenindo ou contendo surtos futuros.

Embora não tenhamos encontrado amostras de *A. baumannii* resistentes a colistina durante o surto, foi possível encontrar correlação positiva do uso deste antibiótico com o desenvolvimento de resistência nestas cepas. Esse aspecto é muito preocupante nesse momento, considerando a grande variedade de cepas de bacilos Gram-negativos como *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *A. baumannii* com resistência a vários antibióticos no hospital estudado (ARAÚJO et al., 2017; FERREIRA et al., 2018; ROYER et al., 2018), bem como a falta de opções de tratamento para essas infecções. Como o uso de antimicrobianos foi intenso, não só de polimixina, a possibilidade de resistência e transmissão dos genes associados entre diferentes espécies é uma realidade inevitável. Corroborando essa possibilidade, vários outros estudos ressaltam correlação positiva entre o uso de

antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência (CHEN et al, 2013, BELL et al., 2014; TAN et al., 2015; FAN et al., 2018; YANG et al., 2018; WANG et al., 2019). Especificamente, no que se refere a *A. baumannii*, é frequente encontrar correlação positiva entre o uso de carbapenêmicos, fluoroquinolonas, tigeciclina e o aumento da incidência de resistência a estes antibióticos (TAN et al. 2015; DJORDJEVIC; FOLIC; JANKOVIC, 2017).

A literatura mostra que o aumento da resistência está associado a maior mortalidade de pacientes infectados por patógenos hospitalares incluindo *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos. Essa mortalidade varia entre 26% e 76%, geralmente associada significativamente ao uso prévio de antibióticos, uso intenso de procedimentos invasivos, presença de infecções graves, longo tempo de internação e gravidade da doença de base como fatores de risco para pior prognóstico dos pacientes (HENIG et al., 2015; BALLOUZ, 2017; WONG et al., 2017; ASIF; ALVI; REHMAN, 2018; VÁZQUEZ-LÓPEZ et al., 2020). Lim e colaboradores (2019), em um estudo de meta-análise realizado com publicações de 29 países, observaram que a mortalidade total de pacientes com pneumonia por *A. baumannii* multirresistente foi de 42,6%, sendo os índices maiores observados na Ásia (56,2%) e Europa (55,7%), e os menores índices na América do Norte (28,6%). Com relação às infecções de corrente sanguínea, dados do programa de vigilância SENTRY mostram alta frequência (70,6%) de *A. baumannii* multirresistente neste tipo de infecção (DIEKEMA et al., 2019).

Adicionalmente, a mortalidade de pacientes com bacteremia e/ou pneumonia por *A. baumannii* multirresistente é maior naqueles que recebem terapia inapropriada, conforme evidenciado por Zilberberg e colaboradores (2016), que mostram que a mortalidade de pacientes que faziam uso de terapia inapropriada foi de 23,6% enquanto a mortalidade de pacientes com terapia adequada foi de 16,6%. Em outro estudo, realizado por Du et al. (2019), a mortalidade foi de 86,1% em pacientes que receberam terapia antimicrobiana inadequada, significativamente superior à de 33,7% dos pacientes que receberam tratamento antimicrobiano adequado, evidenciando, assim, que a terapia antimicrobiana inadequada pode influenciar na sobrevivência dos pacientes. Similarmente, o presente estudo mostrou frequência de 39% de mortalidade em 30 dias, independentemente associada com a terapia definitiva feita de forma inadequada com tigeciclina, além da presença de infecções de corrente sanguínea. Adicionalmente, o estudo comprovou que o grupo de pacientes com bacteremia teve menor probabilidade de sobrevivência e em menor tempo com relação a pacientes com pneumonia ou outras infecções.

Embora a tigeciclina seja uma opção disponível no tratamento dessas infecções, vários especialistas alertam que não é o melhor antimicrobiano que deve ser utilizado, pois alguns

estudos têm mostrado que a mortalidade se apresenta maior nos grupos tratados com este antimicrobiano (CHUANG et al. 2014; JEAN et al., 2015; NI et al., 2016; XU et al., 2016). Entretanto, as contradições persistem, uma vez que outros estudos indicam que a tigeciclina é uma opção viável no tratamento de infecções por *A. baumannii* multirresistente, tanto de forma isolada ou em combinação com outros antimicrobianos, quando usada corretamente, levando-se em consideração a susceptibilidade (TUCKER et al., 2017; ZHOU et al., 2019). Assim, mais estudos são necessários para compreender o papel da tigeciclina no tratamento de infecções por *A. baumannii* multirresistente.

Estudos de prevalência em países europeus, como a Itália, mostraram que 44% dos pacientes internados receberam algum tipo de terapia antimicrobiana (VICENTINI et al., 2018). Por outro lado, em países em desenvolvimento, o consumo de antibióticos geralmente é mais elevado, particularmente em UTIs, devido a dificuldades no diagnóstico (MOREIRA et al., 2013; BEBELL; MUIRU, 2014). No estudo de Porto e colaboradores (2020), realizado no Brasil, foi relatado consumo de antimicrobianos de 52,2%, o qual variou de acordo com a região (48,6% no Sul do país e 60,4% no Nordeste). Assim, estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes internados recebem pelo menos um tipo de antibiótico durante sua hospitalização e, em cerca de 20% a 30% dos casos, este uso é desnecessário (SPIVAK; COSGROVE; SRINIVASAN, 2016; TAMMA et al., 2017, BRAGA et al, 2019).

Além disso, a terapia realizada através da combinação de drogas pode favorecer a pressão seletiva, a qual seleciona cepas resistentes (SCHMID et al., 2019). Por outro lado, estudos mostram que é possível que mortalidade de pacientes com infecções por microrganismos resistentes aos carbapenêmicos seja menor, quando a terapia específica e adequada é realizada através da combinação de antimicrobianos incluindo carbapenêmicos, indicando uma atividade sinérgica entre as drogas (TUMBARELLO et al., 2012; PETROSILLO et al., 2013; DAIKOS et al., 2014). No entanto, para *Acinetobacter* spp. especificamente, os estudos não comprovaram que a terapia combinada é mais eficaz na prevenção do surgimento de resistência (POULIKAKOS; TANSARLI; FALAGAS, 2014; TUON; ROCHA; MERLINI, 2015).

Uma pesquisa realizada por Tsioutus e colaboradores (2016) envolvendo infecções por *A. baumannii* XDR não encontrou vantagem clínica em relação aos esquemas de combinação a base de colistina. No nosso estudo a terapia combinada com colistina, avaliada por estatística univariada, foi fator de risco para mortalidade em infecções graves, entretanto não foi considerado fator de risco independente para o pior prognóstico, talvez justificado pelo número pequeno de casos avaliados. Por outro lado, a terapia combinada em pacientes com

pneumonia foi melhor do que a monoterapia em infecções graves por amostras resistentes aos carbapenêmicos. Embora a terapia com colistina seja uma opção para o tratamento de *A. baumannii* MDR e XDR; estudos evidenciam que não é um tratamento ideal, uma vez que pacientes em uso deste antimicrobiano apresentaram maior risco de resultados adversos do que os pacientes tratados com β -lactâmicos (PAUL et al., 2010). Isso ocorre porque a colistina é um antibiótico de espectro muito estreito, além de possuir barreiras de uso, como nefrotoxicidade e neurotoxicidade (SHI et al., 2019).

Nesse sentido, a OMS recomenda o acompanhamento do consumo de antibióticos através da Dose Diária Definida (DDD), a qual permite comparações com dados de outros hospitais (WHO, 2013). De modo geral, neste estudo, o consumo de todos os antimicrobianos avaliados foi alto, com destaque para ceftriaxona (72,6/1000 pacientes-dia) e cefepime (58,1/1000 pacientes-dia). No que se refere aos carbapenêmicos, o consumo foi de 55,8/1000 pacientes-dia no HC-UFU durante o período de estudo, enquanto que os dados de hospitais de outros países mostram um consumo médio de 1,94/1000 pacientes-dia e 35,0 /1000 pacientes-dia (BALKHY et al., 2018; DUNG et al., 2019). Por outro lado, vale ressaltar que a DDD pode superestimar a dose diária recomendada ou prescrita, porém é uma unidade de medida técnica internacionalmente comparável, podendo assim fornecer uma estimativa do consumo de antimicrobianos do período de estudo (MEYER et al., 2013). Além disso, salienta-se a urgência em melhorar o uso de antibióticos, através da implementação de mais programas de gerenciamento do uso destas drogas do nos hospitais, o que representa um importante desafio. O uso intenso destes antimicrobianos tem sido observado e relatado em vários estudos realizados no Hospital avaliado há anos, mostrando que é uma constante que deveria ser reavaliada, pois facilita a emergência de cepas MDR e isso tem sido observado nos vários trabalhos realizados na região (ROSSI et al., 2016; DANTAS et al., 2015).

Conforme mencionado, o tratamento antibiótico adequado é muito importante nos hospitais, particularmente nas UTIs (CHEN, C.H. et al., 2015). Em contrapartida, pacientes com cepas de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos são mais propensos a receber terapia inapropriada em relação àqueles com cepas sensíveis devido às limitadas opções de antimicrobianos para estas cepas (LEMOS et al., 2014; ZILBERBERG et al., 2014). Trabalhos como o estudo de Leão e colaboradores (2017) destacam a forte relação entre a escolha do tratamento antimicrobiano empírico e o risco de morte em pacientes hospitalizados com infecções graves, onde foi visto que 88% das infecções por *A. baumannii* estavam associadas com mortalidade. Aqui, dentro dos parâmetros considerados, a maioria dos pacientes avaliados recebeu terapia empírica inadequada, a qual foi associada com

mortalidade em pacientes com pneumonia que receberam tratamento monoterápico, comprovando que antibioticoterapia empírica inadequada associada ao fenótipo de resistência do microrganismo parece resultar em piores prognósticos para pacientes com infecções graves por *A. baumannii* multirresistente. Neste sentido, ressalta-se a importância do descalonamento de antimicrobianos, considerando a condição clínica do paciente e o perfil de sensibilidade constatado no antibiograma (MORAES et al., 2016). O descalonamento pode ser realizado através da substituição de um antimicrobiano de amplo espectro por outro de espectro mais estreito ou pela interrupção de um ou mais antimicrobianos em terapias combinadas (DE BUS et al., 2020).

A resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* ocorre geralmente através da produção de β -lactamases adquiridas, incluindo oxacilinases e metalo- β -lactamases (LEE et al., 2017). Disseminada em nível mundial, *bla*_{OXA-23} é o principal mecanismo de resistência encontrado em *A. baumannii*, pela sua característica de alojar-se em plasmídeos (RODRIGUEZ; NASTRO; FAMIGLIATI, 2017). Amostras de *A. baumannii* produtoras de *bla*_{OXA-23} foram identificadas no Brasil em 2003 e, desde então vários relatos deste fenótipo têm sido encontrados na literatura (DALLA-COSTA et al., 2003; CHAGAS et al., 2014; NEVES et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2019). Assim como na literatura, em nosso estudo, *bla*_{OXA-23} foi encontrado numa frequência de 94,5%. Em outro estudo realizado no mesmo hospital (ROYER et al., 2015), todas as amostras foram positivas para esse gene, o que comprova a endemicidade deste gene no hospital avaliado. Apesar de ser predominantemente encontrado em *Acinetobacter* sp., *bla*_{OXA-23} já foi detectado em Enterobacterales, como *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* (BONNET et al., 2002; LA et al., 2014; PAUL et al., 2017), o que reforça o potencial de disseminação deste tipo de carbapenemases.

Na segunda etapa desta pesquisa, foram recuperadas 17 amostras de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos, provenientes de outros hospitais do estado de Minas Gerais, das quais 12 foram selecionadas para estudo molecular. Além dos genes de resistência, foi identificado na população estudada sete STs, agrupados em quatro complexos clonais diferentes (CC79, CC1, CC216 e CC15). A classificação filogenética por MSLT revelou predominância do ST/CC79 (n=5), o qual é um dos mais frequentes no Brasil e na América do Sul (AZEVEDO et al., 2019). Outros perfis comuns no país são o CC1 e CC15 (CALDART et al., 2019; TAVARES et al., 2019) os quais foram detectados com menos frequência neste estudo. Por outro lado, foram identificados dois STs novos, ST1465 pertencente ao CC216, e ST1466 pertencente ao CC79. Os dados apresentados mostram uma heterogeneidade epidemiológica, com vários clones presentes simultaneamente nas regiões do

estado estudadas, como visto pelo número de diferentes ST identificados. Em contrapartida, a descoberta de diferentes STs em *A. baumannii* multirresistentes merece a atenção devido ao perfil de resistência antimicrobiana desse microrganismo (AZEVEDO et al., 2019b). Por fazerem parte de clones epidêmicos no país, podemos inferir a capacidade destes novos STs se tornarem bem-sucedidos em permanecer no ambiente hospitalar por longos períodos, se tornando epidêmicos no Brasil e até na América do Sul (PAGANO et al., 2019).

Atualmente, o CC92 é considerado o complexo clonal mais disseminado do banco de dados do MLST de *A. baumannii*, estando associado ao gene *bla_{OXA-23}*, (KARAH et al., 2012, ZARRILLI et al., 2013). Por não ter havido neste estudo nenhuma amostra produtora de *bla_{OXA-23}* relacionada ao CC92, sugere-se que a disseminação de *bla_{OXA-23}* no Brasil seja mediada por plasmídeos, similares àqueles encontrados em amostras pertencentes ao CC92 (MUGNIER et al., 2010). Entretanto, os mecanismos que favorecem a aquisição e a disseminação de um tipo particular de oxacilinase não estão claros (MAYANSKIY et al., 2017). Um estudo realizado no Brasil por Pagano e colaboradores (2019), mostrou cepas de *A. baumannii* pertencentes a diferentes CCs, contendo *bla_{OXA-23}*, o que demonstra que a mobilidade deste gene pode não estar clonalmente relacionada. Alguns estudos anteriores relataram a disseminação de *A. baumannii* multirresistente pertencentes aos CC15 e CC79, em diferentes estados brasileiros que abrigaram *bla_{OXA-23}* (CHAGAS et al., 2014; CAMARGO et al., 2016). No nosso estudo, embora tenhamos avaliado poucas amostras, houve predominância de cepas contendo *bla_{OXA-23}* nos complexos clonais CC1, CC15 e CC79, reforçando a ideia de que esse gene está disseminado em *A. baumannii* independente do complexo clonal.

Todas as amostras da região Triângulo Mineiro pertenceram ao CC79 e ambos STs novos foram isolados na região Norte. Assim, a análise MLST nesse estudo foi importante pois permitiu a comparação dos nossos resultados com o cenário regional no que diz respeito à distribuição e predominância de STs circulantes em amostras clínicas de *A. baumannii*. Isto pode ser evidenciado com a descrição de dois novos ST, bem como STs comuns circulando no ambiente hospitalar.

Adicionalmente, a amostra 17, a qual foi positiva para *bla_{NDM-1}* e interessante negativa para *bla_{OXA-23}*, teve seu genoma sequenciado, uma vez que foi identificada como *A. baumannii* pela técnica de MALDI-TOF apesar de ser negativa para o gene usado como marcador da espécie, *bla_{OXA-51-like}*. A identificação correta de *Acinetobacter* spp. é essencial, pois patógenos hospitalares como *A. baumannii*, *A. pittii* e *A. nosocomialis* diferem em suas características biológicas e patológicas, além de diferenças na suscetibilidade antimicrobiana

e mecanismos de resistência (VIJAYAKUMAR; BISWAS; VEERARAGHAVAN, 2019). A identificação em nível de espécie de *Acinetobacter* não é consistente e confiável com os métodos fenotípicos existentes, devendo ser feita por métodos automatizados ou moleculares (HOWARD et al., 2012). Métodos automatizados como o VITEK-2 são amplamente utilizados em laboratórios de microbiologia, inclusive no laboratório do hospital deste estudo. Wang e colaboradores (2014) compararam os sistemas VITEK MS e VITEK-2, e observaram que o primeiro conseguiu identificar com mais precisão três espécies (*A. junii*, *A. hemolyticus* e *A. johnsonii*), mas não conseguiu discriminar as espécies no complexo *A. baumannii*. Hsueh et al. (2014) avaliaram a capacidade do MALDI-TOF na identificação correta de espécies dentro do complexo *A. baumannii* e encontraram uma taxa de identificação dentro do complexo *A. baumannii* de 85,3%.

O sequenciamento do genoma completo fornece a base para uma análise genômica detalhada, que permite a compreensão sobre o papel de *A. baumannii* e seus mecanismos de resistência (REUTER et al., 2013). Assim, pode-se observar que a amostra carregava no cromossomo o gene *bla*_{OXA-106}, variante de *bla*_{OXA-51-like}. Essa variante difere de *bla*_{OXA-51-like} apenas por um aminoácido (His₁₉₈ → Asp) (EVANS et al., 2007) e até o momento, não foi relatada no Brasil antes deste estudo. As enzimas *bla*_{OXA-51-like} são consideradas como fracas carbapenemases, o que sugere que elas conferem resistência aos carbapenêmicos com o auxílio de um promotor adjacente ao gene, geralmente a sequência de inserção *ISAbal* (TURTON et al., 2006). Estudos prévios relataram que *ISAbal* atua como um forte promotor (ROYER et al., 2018; VIJAYAKUMAR et al., 2019) e, embora não tenhamos encontrado essa inserção em *bla*_{OXA-106}, a encontramos adjacente ao gene de resistência cromossomal *bla*_{ADC-25}, o que poderia justificar a CIM mais alta da amostra para as cefalosporinas.

O contexto genético de *bla*_{NDM} geralmente inclui a sequência de inserção *ISAbal25*, sempre *upstream* a *bla*_{NDM}, *ble*_{MBL} sempre *downstream*, seguida por formas completas ou pedaços de vários genes, incluindo *trpF*, *tat*, *cutA*, *groES-groEL* e outra cópia de *ISAbal25*, formando um transposon chamado Tn125 (HU et al., 2012; JONES et al., 2015). Em *Acinetobacter* spp., o Tn125 geralmente é altamente conservado em plasmídeos, mas neste estudo descrevemos um plasmídeo incomum que perdeu alguns genes em sua cópia do Tn125. Neste contexto, a perda de genes pode representar uma importante estratégia de disseminação plasmidial, a qual conta com custos de adequação mais baixos em microrganismos epidemiologicamente importantes (FUGA et al., 2020).

O plasmídeo pAb17 relatado nesse estudo foi idêntico a outro plasmídeo relatado na espécie *Acinetobacter nosocomialis* na cidade de Belém, região Norte do Brasil.

Curiosamente, as duas cepas foram isoladas em 2016 e os pacientes tinham doenças neurológicas, no entanto, as cepas estavam geograficamente distantes a 2.330,4 km (BRASILIANSE et al., 2019). Outro plasmídeo idêntico foi relatado em *A. baumannii* nos EUA, em 2018, sugerindo a circulação desse plasmídeo no continente americano contendo uma variante do Tn125 em *Acinetobacter* sp., uma vez que não foi encontrado no GenBank plasmídeo semelhante em isolados da Europa e somente um na Ásia. Além de *bla*_{NDM}, o plasmídeo também abriga o gene *aphA6* no Tn125, que codifica a resistência ao aminoglicosídeo (JONES et al., 2015), o que poderia explicar a resistência à amicacina.

Até o momento, no Brasil, apenas uma amostra de *A. baumannii* produtora de *bla*_{NDM-1} foi reportada e pertencia ao ST25/CC25 (PILLONETTO et al., 2014). Em nosso estudo, conforme mencionado anteriormente, a análise do MLST revelou que Ab17 pertence a um novo ST, ST1465/CC216. Estudos anteriores mostraram que esse plasmídeo com uma variante do Tn125 se disseminou em *Acinetobacter* sp., a partir de diferentes STs: ST71/CC410, ST239 e ST464 (ROJAS et al., 2016; MARQUEZ-ORTIZ et al., 2017; BRASILIANSE et al., 2019). Wu e colaboradores (2019) mostraram que espécies de *Acinetobacter* são distribuídas em múltiplos STs, sugerindo heterogeneidade de *bla*_{NDM-1} entre espécies bacterianas. Curiosamente, esses STs não pertencem aos clones de risco comumente descritos (CC1, CC15 e CC79) (VASCONCELOS et al., 2015), portanto, esses novos STs merecem uma investigação mais profunda para identificar novos clones de alto risco responsáveis pela disseminação internacional de *bla*_{NDM-1}, evidenciando possíveis reservatórios desse gene.

Assim, este estudo corrobora com a literatura, mostrando a variabilidade do Tn125 entre diferentes espécies de *Acinetobacter* sp. (WU et al., 2019). O isolamento contínuo de novos STs de *A. baumannii* portadores de *bla*_{NDM-1} suscita as preocupações sobre a disseminação desses genes, uma vez que essas cepas também podem atuar como doadoras de genes, espalhando-os a outras bactérias, incluindo microrganismos da ordem Enterobacteriales. Medidas rigorosas de controle e prevenção devem ser tomadas, uma vez identificados *A. baumannii* positivos para NDM-1, para impedir a transferência de genes de resistência para bactérias clinicamente relevantes.

O cenário atual é de rápida disseminação de cepas hospitalares MDR e XDR, reduzindo as opções terapêuticas. Dessa forma, estudos similares a este devem ser incentivados com o intuito tanto de fornecer suporte para as equipes das Comissões de Controle Hospitalar, no sentido de oferecer dados a respeito da epidemiologia local, regional e nacional de IRAS causadas por *A. baumannii* multirresistente como de esclarecer os

mecanismos envolvidos na resistência deste microrganismo, o qual é elencado como prioridade mundial nos estudos pela OMS. Além disso, a compreensão dos mecanismos de resistência, sua disseminação bem como seu potencial patogênico pode fornecer também subsídios para melhorar o tratamento de pacientes com infecções graves, conseqüentemente diminuindo a mortalidade e morbidade.

6. CONCLUSÕES

O estudo detectou a presença endêmica importante de *A. baumannii* MDR em hospital terciário de grande porte no Brasil. Os resultados obtidos permitiram as seguintes conclusões:

- Alta prevalência de *A. baumannii* MDR em hospital com alto consumo de antibióticos, de difícil erradicação, com possível impacto na mortalidade e no controle epidemiológico destas cepas.
- Maior risco de evolução para óbito em pacientes com infecção grave (pneumonia e bacteremia) e com terapia definitiva inapropriada, particularmente naqueles em regimes de monoterapia
- Elevada frequência (endemicidade) de *bla*_{OXA-23} nas amostras.
- Os resultados sugerem que as detecções precoces de infecções, além de programas de uso racional de antibióticos, podem ajudar na prevenção de infecções e aumentará a qualidade dos cuidados no hospital investigado.

Na segunda etapa deste trabalho, os resultados mostram a disseminação de diferentes STs de *A. baumannii* MDR no estado de Minas Gerais, destacando-se os seguintes resultados:

- Predominância do ST/CC79, um dos mais frequentes no Brasil e na América do Sul
- Identificação de dois STs novos, ST1465/CC216 e ST1466/CC79, cuja importância epidemiológica deve ser investigada futuramente.
- Presença do gene *bla*_{NDM-1} em *A. baumannii* no Brasil, com emergência no estado de Minas Gerais.
- Presença da variante *bla*_{OXA-106}, não identificada antes no país.
- Disseminação nacional do plasmídeo pAb17, relatado no estado de Minas Gerais pela primeira vez nesse estudo, o qual foi idêntico a outro plasmídeo isolado na região Norte do Brasil.
- A amostra Ab17 pertencia ao ST novo, ST1465, sugerindo heterogeneidade de *bla*_{NDM-1} NDM-1 entre espécies bacterianas.
- O isolamento de novos STs de *A. baumannii* portadores de *bla*_{NDM-1} reforça a necessidade de implementação de medidas rigorosas de controle e prevenção.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEGIANZI, B. et al. Global infection prevention and control priorities 2018–22: a call for action. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 12, p. e1178-e1180, 2017.

[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30427-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30427-8)

ALTSCHUL, S. F. et al. Basic local alignment search tool. **Journal of molecular biology**, v. 215, n. 3, p. 403-410, 1990. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(05\)80360-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(05)80360-2)

AMBLER, R.P. The structure of β -lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321-331, 1980.

<https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>

ARAÚJO, B.F. et al. High frequency of the combined presence of QRDR mutations and PMQR determinants in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from nosocomial and community-acquired infections. **Journal of Medical Microbiology**, v. 66, n. 8, p. 1144-1150, 2017. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000551>

ASIF, M.; ALVI, I.A.; REHMAN, S.U. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 1249, 2018.

<https://doi.org/10.2147/IDR.S166750>

AYOBAMI, O. et al. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. **Emerging Microbes & Infections**, v. 8, n. 1, p. 1747-1759, 2019.

<https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1698273>

AZEVEDO, F.K.S.F et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in two hospitals in Central Brazil: the role of ST730 and ST162 in clinical outcomes. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, n. 1, p. 31-40, 2019.

<https://doi.org/10.1099/jmm.0.000853>

AZEVEDO, F.K.S.F. de et al. New sequence types of *Acinetobacter baumannii* in two emergency hospitals in the Central-West region of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019b. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0077-2019>

BALKHY, H.H. et al. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 156, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0451-9>

BALLOUZ, T. et al. Risk factors, clinical presentation, and outcome of *Acinetobacter baumannii* bacteremia. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, p. 156, 2017. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00156>

BEBELL, L.M.; MUIRU, A.N. Antibiotic use and emerging resistance: how can resource-limited countries turn the tide?, **Global Heart**, v. 9, n. 3, p. 347-358, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.08.009>

- BELL, B.G. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 13, 2014.
- BERTINI, A. et al. Characterization and PCR-based replicon typing of resistance plasmids in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 10, p. 4168-4177, 2010. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>
- BIANCO, A. et al. Control of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital in Southern Italy. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 747, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2036-7>
- BISWAS, S. et al. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 10, n. 8, p. 917-934, 2012. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2036-7>
- BOINETT, C.J. et al. Clinical and laboratory-induced colistin-resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii*. **Microbial Genomics**, v. 5, n. 2, 2019. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000246>
- BONNET, R. et al. Chromosome-encoded class D β -lactamase OXA-23 in *Proteus mirabilis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 2004-2006, 2002. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.6.2004-2006.2002>
- BRAGA, I.A. **Estudo Multicêntrico de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Unidades de Terapia Intensiva de Adultos no Estado de Minas Gerais**. Brasil. 2019. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.
- BRAGA, I.A. et al. Using point prevalence survey to define burden of antimicrobial use among 35 adult intensive care units in Brazil. **Infectious Diseases**, v. 51, n. 6, p. 459-462, 2019. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1581371>
- BRASILIENSE, D. et al. Diversity of metallo- β -lactamase-encoding genes found in distinct species of *Acinetobacter* isolated from the Brazilian Amazon Region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019. <https://doi.org/10.1590/0074-02760190020>
- CALDART, R.V. et al. *Acinetobacter baumannii* infections in Amazon Region driven by extensively drug resistant international clones, 2016-2018. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019. <https://doi.org/10.1590/0074-02760190232>
- CAMARGO, C.H. et al. Population structure analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Brazil reveals predominance of clonal complexes 1, 15, and 79. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 2545-2547, 2016. <https://doi.org/10.1128/AAC.02186-15>
- CAMPOS, P.A. et al. A sustained endemic outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: A 30-month surveillance study. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 46, n. 8, p. 547-554, 2014. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.912348>
- CARVALHO, K.R. et al. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying *bla*OXA-23 collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil.

International Journal of Antimicrobial Agents, v.34, n.1, p.25-8, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.12.009>

CASTILHO, S.R.A. et al. *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0176790, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176790>

CERDEIRA, L.T. et al. Rapid hybrid de novo assembly of a microbial genome using only short reads: *Corynebacterium pseudotuberculosis* I19 as a case study. **Journal of Microbiological Methods**, v. 86, n. 2, p. 218-223, 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2011.05.008>

CEZÁRIO, R.C. et al. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 27, n. 5, p. 269-274, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.09.009>

CHAGAS, T.P. et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008-2011): countrywide spread of OXA-23-producing clones (CC15 and CC79). **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, v.79, n.4, p.468-72, 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.006>

CHAGAS, T.P.G. et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008–2011): countrywide spread of OXA-23–producing clones (CC15 and CC79). **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 79, n. 4, p. 468-472, 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.006>

CHAGAS, T.P.G. et al. Detection of an NDM-1-producing *Acinetobacter bereziniae* strain in Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.03.005>

CHAKRAVARTY, B. Genetic mechanisms of antibiotic resistance and virulence in *Acinetobacter baumannii*: background, challenges and future prospects. **Molecular Biology Reports**, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05389-4>

CHEN, C.H. et al. Infection control programs and antibiotic control programs to limit transmission of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections: evolution of old problems and new challenges for institutes. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 12, n. 8, p. 8871-8882, 2015.
<https://doi.org/10.3390/ijerph120808871>

CHEN, I.L. et al. Antibiotic consumption and healthcare-associated infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli at a large medical center in Taiwan from 2002 to 2009: implicating the importance of antibiotic stewardship. **PloS one**, v. 8, n. 5, p. e65621, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065621>

CHEN, Z. et al. Meta-analysis of colistin for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2015. <https://doi.org/10.1038/srep17091>

CHEON, S. et al. Controlling endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units using antimicrobial stewardship and infection control. **The Korean**

Journal of Internal Medicine, v. 31, n. 2, p. 367, 2016.
<https://doi.org/10.3904/kjim.2015.178>

CHUANG, Y.C. et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 102, 2014.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-102>

ČIGINSKIENĖ, A. et al. Ventilator-associated pneumonia due to drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and mortality relation with resistance profiles, and independent predictors of in-hospital mortality. **Medicina**, v. 55, n. 2, p. 49, 2019.
<https://doi.org/10.3390/medicina55020049>

CLSI, CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**. CLSI supplement M100. 2018

DAIKOS, G.L. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 4, p. 2322-2328, 2014.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>

DALLA-COSTA, L.M. et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v.41, n.7, p.3403-6, 2003. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.7.3403-3406.2003>

DANTAS, R.C. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. **Journal of Medical Microbiology**, v.63, n.12, p.1679-1687, 2014. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.073262-0>

DANTAS, R.C.C. **Estudo epidemiológico molecular da resistência aos carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de sangue: produção de β -lactamases, perda de porina OprD e hiperexpressão de bombas de efluxo**. 2015. Tese. (Doutorado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

DE BUS, L. et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 7, p. 1404, 2020.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06111-5>

DIANCOURT, L. et al. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. **PLoS One**, v.5, n.4, p.e10034, 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010034>

DIEKEMA, D. J. et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 7, p. e00355-19, 2019. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>

DIJKSHOORN, L. et al. Comparison of outbreak and non-outbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. **Journal Clinical Microbiology**, v.34, n.6, p. 1519-25, 1996. <https://doi.org/10.1128/JCM.34.6.1519-1525.1996>

DINARELLI, S. et al. Nanotools and molecular techniques to rapidly identify and fight bacterial infections. **Journal of microbiological methods**, v. 138, p. 72-81, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2016.01.005>

DJORDJEVIC, Z.M.; FOLIC, M.M.; JANKOVIC, S.M. Previous antibiotic exposure and antimicrobial resistance patterns of *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with nosocomial infections. **Balkan Medical Journal**, v. 34, n. 6, p. 527, 2017.

<https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2016.1844>

DU, X. et al. Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Infection Control**, v. 47, n. 9, p. 1140-1145, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.03.003>

DUNG, V.T.V. et al. Antimicrobial susceptibility testing and antibiotic consumption results from 16 hospitals in Viet Nam: The VINARES project 2012–2013. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 18, p. 269-278, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.06.002>

EL HAGA, H. et al. Dissemination of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains carrying the *bla*_{GES}, *bla*_{NDM} and *bla*_{OXA23} in Morocco. **Germs**, v. 9, n. 3, p. 133, 2019.

<https://doi.org/10.18683/germs.2019.1168>

EVANS, B. A. et al. Eleven novel OXA-51-like enzymes from clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 13, n. 11, p. 1137-1138, 2007.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01828.x>

FALAGAS, M.E.; MICHALOPOULOS, A. Polymyxins: old antibiotics are back. **The Lancet**, v. 9511, n. 367, p. 633-634, 2006.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68241-X)

FAN, Y. et al. Data on antibiotic use for detecting clusters of healthcare-associated infection caused by multidrug-resistant organisms in a hospital in China, 2014 to 2017. **Journal of Hospital Infection**, v. 101, n. 3, p. 305-312, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.06.011>

FERREIRA, M.L. et al. Association of colistin-resistant KPC clonal strains with subsequent infections and colonization and biofilm production. **Microbial Drug Resistance**, v. 24, n. 10, p. 1441-1449, 2018.

<https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0043>

FORTALEZA, C.M.C.B.; DE FREITAS, F.M.; LAUTERBACH, G.P. Colonization pressure and risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical surgical intensive care unit in Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 3, p. 263-265, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.03.016>

FUGA, B. et al. Novel small IncX3 plasmid carrying the *bla*_{KPC-2} gene in high-risk *Klebsiella pneumoniae* ST11/CG258. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 96, n. 2, p. 114900, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114900>

GAIARSA, S. et al. Comparative analysis of the two *Acinetobacter baumannii* multilocus sequence typing (MLST) schemes. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 930, 2019.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00930>

GALES, A.C. et al. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 73, n. 4, p. 354-360, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007>

GARNACHO-MONTERO, J. et al. *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: Molecular epidemiology, clinical features and predictors of mortality. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 34, n. 9, p. 551-558, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.018>

GENTELUCI, G.L. et al. Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 2, p. 91-95, 2016. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160021>

GILBERT, D.N.; SANDE, M.A.; MOELLERING, R.C.; ELIOPOULOS, G.M. **The Sanford guide to antimicrobial therapy**. 49 ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy Incorporated, 2019.

GIRIJA, S.A.; PRIYADHARSINI, J.V.; PARAMASIVAM, A. Prevalence of carbapenem-hydrolyzing OXA-type β -lactamases among *Acinetobacter baumannii* in patients with severe urinary tract infection. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica**, p. 1-7, 2019. <https://doi.org/10.1556/030.66.2019.030>

GRAU, S. et al. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, p. 16-24, 2013. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(13\)70128-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70128-9)

GROSSO, F. et al. OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii*: a new hotspot of diversity in Rio de Janeiro? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.66, n.11, p.62-5, 2011. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq406>

GULEN, T.A. et al. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 38, p. 32-35, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.06.014>

GUO, W. et al. Antimicrobial resistance surveillance and prediction of Gram-negative bacteria based on antimicrobial consumption in a hospital setting: A 15-year retrospective study. **Medicine**, v. 98, n. 37, 2019. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017157>

HAMEED, F. et al. Plasmid-mediated *mcr-1* gene in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: first report from Pakistan. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0237-2019>

HAMIDIAN, M.; NIGRO, S.J. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Microbial genomics**, v. 5, n. 10, 2019. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000306>

HENIG, O. et al. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: matched case–control study. **European Journal of**

Clinical Microbiology & Infectious Diseases, v. 34, n. 10, p. 2063-2068, 2015.
<https://doi.org/10.1007/s10096-015-2452-4>

HÉRITIER, C. et al. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.49, n.10, p.4174-9, 2005.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4174-4179.2005>

HIGGINS, P.G. et al. OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v.57, n.5, p. 2121-6, 2013. <https://doi.org/10.1128/AAC.02413-12>

HIGGINS, P.G.; LEHMANN, M.; SEIFERT, H. Inclusion of OXA-143 primers in a multiplex polymerase chain reaction (PCR) for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.35, n.3, p.305, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.014>

HIJAZI, K.; JOSHI, C.; GOULD, I.M. Challenges and opportunities for antimicrobial stewardship in resource-rich and resource-limited countries. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 17, n. 8, p. 621-634, 2019. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1640602>

HOLT, K. et al. Five decades of genome evolution in the globally distributed, extensively antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 1. **Microbial Genomics**, v. 2, n. 2, 2016. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000052>

HOWARD, A. et al. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. **Virulence**, v. 3, n. 3, p. 243-250, 2012. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>

HSUEH, P.R. et al. Evaluation of the Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry system for identification of blood isolates of *Acinetobacter* species. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 8, p. 3095-3100, 2014.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01233-14>

HU, H. et al. Novel plasmid and its variant harboring both a *bla*_{NDM-1} gene and type IV secretion system in clinical isolates of *Acinetobacter lwoffii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 4, p. 1698-1702, 2012. <https://doi.org/10.1128/AAC.06199-11>

HUANG, Y. et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Clinical efficacy of combined antimicrobial therapy and in vitro drug sensitivity test results. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 92, 2019. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00092>

ISLER, B. et al. New treatment options against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 63, n. 1, 2019.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01110-18>

JEAN, S.S. et al. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. **Future Microbiology**, v. 10, n. 3, p. 407-425, 2015. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.135>

JEON, J.H. et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 5, p. 9654-9692, 2015. <https://doi.org/10.3390/ijms16059654>

- JIA, H. et al. Emerging challenges of whole-genome-sequencing–powered epidemiological surveillance of globally distributed clonal groups of bacterial infections, giving *Acinetobacter baumannii* ST195 as an example. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 309, n. 7, p. 151339, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.151339>
- JIN, H. et al. Drug-resistant gene based genotyping for *Acinetobacter baumannii* in tracing epidemiological events and for clinical treatment within nosocomial settings. **Chinese Medical Journal**, v.122, n.3, p.301-6, 2009.
- JONES, L.S. et al. Characterization of plasmids in extensively drug-resistant *Acinetobacter* strains isolated in India and Pakistan. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 2, p. 923-929, 2015. <https://doi.org/10.1128/AAC.03242-14>
- KANAFANI, Z.A. et al. Multi-drug resistant *Acinetobacter* species: a seven-year experience from a tertiary care center in Lebanon. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 9, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0297-6>
- KARAH, N. et al. Insights into the global molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible clones of *Acinetobacter baumannii*. **Drug Resistance Updates**, v.15, n.4, p. 237-47, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2012.06.001>
- KENGKLA, K. et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 1, p. 22-32, 2018. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx368>
- KIM, U.J. et al. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. **Chonnam Medical Journal**, v. 50, n. 2, p. 37-44, 2014. <https://doi.org/10.4068/cmj.2014.50.2.37>
- KIM, Y.J. et al. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. **Journal of Korean Medical Science**, v. 27, n. 5, p. 471-475, 2012. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.5.471>
- KLEIN, E.Y. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 15, p. E3463-E3470, 2018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- LA FORGIA, G.M.; COUTTOLENC, B.F. Hospital performance in Brazil: the search for excellence. **The World Bank**, 2008. <https://doi.org/10.1596/978-0-8213-7358-3>
- LA, M.V. et al. Unusual detection of an *Acinetobacter* class D carbapenemase gene, *bla*_{OXA-23}, in a clinical *Escherichia coli* isolate. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 10, p. 3822-3823, 2014. <https://doi.org/10.1128/JCM.01566-14>
- LABARCA, J.A. et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 42, n. 2, p. 276-292, 2016.

- LEÃO, A.C.Q. et al. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 386, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1695-8>
- LEAVITT, A. et al. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 8, p. 3026-3029, 2007. <https://doi.org/10.1128/AAC.00299-07>
- LEE, C. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, p. 55, 2017. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>
- LEE, Y. et al. A novel insertion sequence, IS*Aba10*, inserted into IS*Aba1* adjacent to the *bla*_{OXA-23} gene and disrupting the outer membrane protein gene *carO* in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 1, p. 361-363, 2011. <https://doi.org/10.1128/AAC.01672-09>
- LEMOS, E.V. et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 5, p. 416-423, 2014. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12363>
- LEUNGTONGKAM, U. et al. Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in association with conjugative plasmid or class 1 integrons of *Acinetobacter baumannii*. **PLoS One**, v. 13, n. 12, p. e0208468, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208468>
- LEVY-BLITCHTEIN, S. et al. Emergence and spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* international clones II and III in Lima, Peru. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0127-9>
- LIM, S.M.S. et al. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 79, n. 6, p. 593-600, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.09.012>
- LIMA, W.G. et al. Chromosomally encoded and plasmid-mediated polymyxins resistance in *Acinetobacter baumannii*: a huge public health threat. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 37, n. 6, p. 1009-1019, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3223-9>
- 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 & Infectious Diseases**, p. 1-12, 2020.
- LIU, Q. et al. Risk and prognostic factors for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia: a retrospective study in a tertiary hospital of West China. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0130701, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130701>
- LOPEZ-GIGOSOS, R.M. et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is associated with enhanced survival on hospital fabrics. **Acta Microbiologica et**

Immunologica Hungarica, v. 66, n. 1, p. 143-154, 2019.
<https://doi.org/10.1556/030.65.2018.043>

LYNCH III, J.P.; ZHANEL, G.G.; CLARK, N.M. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: treatment options. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, 2017. p. 311-325. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599225>

MACHADO, J.P.; MARTINS, M.; LEITE, I.C. Variação do desempenho hospitalar segundo fontes de pagamento nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00114615, 2016. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00114615>

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**, v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

MAIDEN, M.C. *Multilocus sequence typing* of bacteria. **Annual Review of Microbiology**, v.60, p.561-588, 2006. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.59.030804.121325>

MARQUEZ-ORTIZ, R.A. et al. Genomic epidemiology of NDM-1-encoding plasmids in Latin American clinical isolates reveals insights into the evolution of multidrug resistance. **Genome Biology and Evolution**, v. 9, n. 6, p. 1725-1741, 2017.
<https://doi.org/10.1093/gbe/evx115>

MARTINEZ, T. et al. Genetic environment of the KPC gene in *Acinetobacter baumannii* ST2 clone from Puerto Rico and genomic insights into its drug resistance. **Journal of Medical Microbiology**, v. 65, n. 8, p. 784, 2016. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000289>

MARTINS, A.F. et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme: dissemination in Southern Brazil. **Infection**, v.37, n.5, p.474-6, 2009.
<https://doi.org/10.1007/s15010-009-9003-9>

MARTINS, N. et al. Imported and intensive care unit-born *Acinetobacter baumannii* clonal complexes: one-year prospective cohort study in intensive care patients. **Microbial Drug Resistance**, v.19, n.3, p. 216-23, 2013. <https://doi.org/10.1089/mdr.2012.0174>

MAYANSKIY, N. et al. Emergence of the uncommon clone ST944/ST78 carrying *bla*_{OXA-40}-like and *bla*_{CTX-M}-like genes among carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter baumannii* in Moscow, Russia. **Microbial Drug Resistance**, v. 23, n. 7, p. 864-870, 2017.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0302>

MENDES, R.E. et al. Metallo- β -lactamases. **Journal of Pathology and Laboratory Medicine**, v.42, n. 2, p.103-113, 2006. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000200007>

MEYER, E. et al. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, n. 6-7, p. 388-395, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.04.004>

MORAES, R.B. et al. Descalonamento, adequação antimicrobiana e positividade de culturas em pacientes sépticos: estudo observacional. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 315-322, 2016.

MOREIRA, M.R. et al. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 1, p. 39-44, 2013. <https://doi.org/10.1590/0037-868216722013>

MOSTACHIO, A.K. et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding oxacillinases and metallo- β lactamases in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. **Journal of Medical Microbiology**, v.58, n.11, p.1522-1524, 2009. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.011080-0>

MOUBARECK, C.A; HALAT, D.H. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. **Antibiotics**, v. 9, n. 3, p. 119, 2020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030119>

MUGNIER, P.D. et al. Worldwide dissemination of the *bla*_{OXA-23} carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n.1, p.35-40, 2010. <https://doi.org/10.3201/eid1601.090852>

MUNOZ-PRICE, L.S. et al. Clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections: study of a 2-state monoclonal outbreak. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 31, n. 10, p. 1057-1062, 2010. <https://doi.org/10.1086/656247>

NAAS, T. et al. Genetic structures at the origin of acquisition of the β -lactamase *bla*_{KPC} gene. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 4, p. 1257-1263, 2008. <https://doi.org/10.1128/AAC.01451-07>

NEVES, F.C. et al. Clinical and microbiological characteristics of OXA-23-and OXA-143-producing *Acinetobacter baumannii* in ICU patients at a teaching hospital, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 6, p. 556-563, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.08.004>

NI, W. et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 47, n. 2, p. 107-116, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011>

NOWAK, J. et al. High incidence of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 12, p. 3277-3282, 2017. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx322>

NOWAK, P.; PALUCHOWSKA, P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, v. 54, n. 2, p. 61-74, 2016. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2016.0009>

- OLIVEIRA, E.A. et al. High rate of detection of OXA-23-producing *Acinetobacter* from two general hospitals in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2019>
- PAGANO, M. et al. Carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* carrying the ISAbal1 upstream *bla*_{OXA-51-like} gene in Porto Alegre, southern Brazil. **Epidemiology & Infection**, v. 141, n. 2, p. 330-333, 2013. <https://doi.org/10.1017/S095026881200074X>
- PAGANO, M. et al. Comparative analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* sequence types in southern Brazil: from the first outbreak (2007–2008) to the Endemic Period (2013–2014). **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 4, p. 538-542, 2019. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0262>
- PAGANO, M. et al. Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter pittii* in Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 45, n. 4, p. 444-445, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.011>
- PAGANO, M.; MARTINS, A.F.; BARTH, A.L. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, n. 4, p. 785-792, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.06.005>
- PARTRIDGE, S.R. et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, 2018. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
- PAUL, D. et al. An unusual occurrence of plasmid-mediated *bla*_{OXA-23} carbapenemase in clinical isolates of *Escherichia coli* from India. **International journal of antimicrobial agents**, v. 49, n. 5, p. 642-645, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.012>
- PAUL, M. et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 5, p. 1019-1027, 2010. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq069>
- PELEG, A.Y.; SEIFERT, H.; PATERSON, D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. **Clinical microbiology reviews**, v. 21, n. 3, p. 538-582, 2008. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
- PETROSILLO, N. et al. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 11, n. 2, p. 159-177, 2013. <https://doi.org/10.1586/eri.12.162>
- PILLONETTO, M. et al. First report of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* sequence type 25 in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 12, p. 7592-7594, 2014. <https://doi.org/10.1128/AAC.03444-14>
- PITIRIGA, V. et al. Antimicrobial stewardship program in a Greek hospital: implementing a mandatory prescription form and prospective audits. **Future Microbiology**, v. 13, n. 08, p. 889-896, 2018. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0020>

POIREL, L. et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 70, n. 1, p. 119-123, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002>

POIREL, L.; NORDMANN, P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 12, n. 9, p. 826-836, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>

PORTO, A.P.M. et al. Global point prevalence survey of antimicrobial consumption in Brazilian hospitals. **Journal of Hospital Infection**, v. 104, n. 2, p. 165-171, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.10.016>

PORTO, J.P. et al. Active surveillance to determine the impact of methicillin resistance on mortality in patients with bacteremia and influences of the use of antibiotics on the development of MRSA infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 6, p.713-718, 2013. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0199-2013>

POULIKAKOS, P.; TANSARLI, G. S.; FALAGAS, M. E. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 10, p. 1675-1685, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2124-9>

PROCOP, G.W.; CHURCH, D.L.; HALL, G.S.; JANDA, W.M.; KONEMAN, E.W.; SCHRECKENBERGER, P.C.; WOODS, G.L. **Koneman Diagnóstico Microbiológico**. Texto e Atlas. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

QUEENAN, A.M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 3, p. 440-458, 2007. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>

RAMETTE, A. et al. Prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from 2005 to 2016 in Switzerland. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 159, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3061-5>

REUTER, S. et al. Rapid bacterial whole-genome sequencing to enhance diagnostic and public health microbiology. **JAMA Internal Medicine**, v. 173, n. 15, p. 1397-1404, 2013. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7734>

ROBLEDO, I.E. et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 1354-1357, 2010. <https://doi.org/10.1128/AAC.00899-09>

ROCHA, I.V. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clones persist on hospital inanimate surfaces. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 5, p. 438-441, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.08.004>

RODRIGUEZ, C.H. et al. Discrepancies in susceptibility testing to colistin in *Acinetobacter baumannii*: The influence of slow growth and heteroresistance. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 54, n. 5, p. 587-591, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.010>

RODRÍGUEZ, C.H.; NASTRO, M.; FAMIGLIETTI, A. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 50, n. 3, p. 327-333, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.10.006>

ROJAS, L.J. et al. Initial assessment of the molecular epidemiology of *bla*_{NDM-1} in Colombia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 7, p. 4346-4350, 2016. <https://doi.org/10.1128/AAC.03072-15>

ROMANIN, P. et al. Multidrug- and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary hospital from Brazil: The importance of carbapenemase encoding genes and epidemic clonal complexes in a 10-year study. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 9, p. 1365-1373, 2019. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0002>

ROSSI, F. et al. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 98-101, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.011>

ROSSI, I. et al. Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **American Journal of Infection Control**, v. 47, n. 12, p. 1431-1435, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.07.009>

ROSSI, I. et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 4, p. 322-329, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.019>

ROYER, S. **Epidemiologia clássica e molecular de pneumonias associadas à ventilação mecânica por *Acinetobacter baumannii* resistente/susceptível ao imipenem em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de adultos do hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia**. 2013. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

ROYER, S. et al. Molecular characterization and clonal dynamics of nosocomial *bla*_{OXA-23} producing XDR *Acinetobacter baumannii*. **PloS one**, v. 13, n. 6, p. e0198643, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198643>

ROYER, S. et al. Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 4, p. 350-7, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.03.009>

RUIZ, M. et al. High prevalence of carbapenem-hydrolysing oxacillinases in epidemiologically related and unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Spain. **Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 13, n. 12, p. 1192-8, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01825.x>

RUSSO, A. et al. Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: clinical features, therapy and outcome from a multicenter study. **Journal of Infection**, v. 79, n. 2, p. 130-138, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.017>

SARIKHANI, Z.; NAZARI, R.; ROSTAMI, M.N. First report of OXA-143-lactamase producing *Acinetobacter baumannii* in Qom, Iran. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 20, n. 11, p. 1282, 2017.

SCHMID, A. et al. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51711-x>

SHI, H.J. et al. Colistin plus carbapenem versus colistin monotherapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 3925, 2019. <https://doi.org/10.2147/IDR.S234211>

SHIRMOHAMMADLOU, N. et al. Resistance pattern and distribution of carbapenemase and antiseptic resistance genes among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients. **Journal of Medical Microbiology**, v. 67, n. 10, p. 1467-1473, 2018. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000826>

SINGH, S. et al. A three-point time series study of antibiotic usage on an intensive care unit, following an antibiotic stewardship programme, after an outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 34, n. 9, p. 1893-1900, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2429-3>

SPIVAK, E.S.; COSGROVE, S.E.; SRINIVASAN, A. Measuring appropriate antimicrobial use: attempts at opening the black box. **Clinical Infectious Diseases**, p. ciw658, 2016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw658>

STIETZ, M.S. et al. *Acinetobacter baumannii* extensively drug resistant lineages in Buenos Aires hospitals differ from the international clones I-III. **Infection, Genetics and Evolution**, v.14, p. 294-301, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.12.020>

TAMMA, P.D. et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. **JAMA Internal Medicine**, v. 177, n. 9, p. 1308-1315, 2017. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1938>

TAN, C.K. et al. Correlation between antibiotic consumption and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* causing health care-associated infections at a hospital from 2005 to 2010. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 48, n. 5, p. 540-544, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.02.004>

TANGUY, M. et al. Management of an *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 47, n. 6, p. 409-414, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.06.003>

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**, v. 9, p. 2898, 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02898>

THOM, K.A. et al. Factors leading to transmission risk of *Acinetobacter baumannii*. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 7, p. e633, 2017. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002318>

- TOMASCHEK, F. et al. Head-to-Head Comparison of Two Multi-Locus Sequence Typing (MLST) Schemes for Characterization of *Acinetobacter baumannii* Outbreak and Sporadic Isolates. **PLoS One**, v.11, n.4, e0153014, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153014>
- TSIOUTIS, C. et al. Clinical epidemiology, treatment and prognostic factors of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 5, p. 492-497, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.07.007>
- TUCKER, H. et al. Efficacy of intravenous tigecycline in patients with *Acinetobacter* complex infections: results from 14 Phase III and Phase IV clinical trials. **Infection and Drug Resistance**, v. 10, p. 401, 2017. <https://doi.org/10.2147/IDR.S143306>
- TUMBARELLO, M. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 7, p. 943-950, 2012. <https://doi.org/10.1093/cid/cis588>
- TUON, F.F.; ROCHA, J.L.; MERLINI, A.B. Combined therapy for multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection—is there evidence outside the laboratory?. **Journal of Medical Microbiology**, v. 64, n. 9, p. 951-959, 2015. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000144>
- TURTON, J.F. et al. The role of IS*AbaI* in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 258, n. 1, p. 72-77, 2006. v.35, n.3, p.305, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00195.x>
- VAN DESSEL, H. et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. **Research in Microbiology**, v.155, n.2, p. 105-12, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2003.10.003>
- VASCONCELOS, A.T.R. et al. The changing epidemiology of *Acinetobacter* spp. producing OXA carbapenemases causing bloodstream infections in Brazil: a BrasNet report. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 83, n. 4, p. 382-385, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.006>
- VÁZQUEZ-LÓPEZ, R. et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 205, 2020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040205>
- VICENTINI, C. et al. Point prevalence data on antimicrobial usage in Italian acute-care hospitals: Evaluation and comparison of results from two national surveys (2011–2016). **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 5, p. 579-584, 2020. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.18>
- VIJAYAKUMAR, S. et al. Insertion sequences and sequence types profile of clinical isolates of carbapenem-resistant *A. baumannii* collected across India over four-year period. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 7, p. 1022-1028, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.11.018>

VIJAYAKUMAR, S.; BISWAS, I.; VEERARAGHAVAN, B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp.: an update. **Future Science OA**, v. 5, n. 7, p. FSO395, 2019. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2018-0127>

VILLALÓN, P. et al. Clonal diversity of nosocomial epidemic *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 3, p. 875-882, 2011. <https://doi.org/10.1128/JCM.01026-10>

VRANCIANU, C.O. et al. Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii*. **Microorganisms**, v. 8, n. 6, p. 935, 2020. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060935>

WALTHER-RASMUSSEN, J.; HØIBY, N. OXA-type carbapenemases. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.57, n.3, p.373-83, 2006. <https://doi.org/10.1093/jac/dki482>

WANG, J. et al. Species distribution of clinical *Acinetobacter* isolates revealed by different identification techniques. **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e104882, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104882>

WANG, R. et al. Trends and correlation of antibiotic susceptibility and antibiotic consumption at a large teaching hospital in China (2007–2016): a surveillance study. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 15, p. 1019, 2019. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S210872>

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012**. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo. ISBN 978-82-8082-525-4.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Burden of Health Care-Associated Infection Worldwide**. A Summary; 2010. 2017a

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed**. 2017b.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance**. Annual report 2017. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark .2017c.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**. ATC Index with DDDs. Oslo, Norway: WHO; 2019.

WILLEMS, S. et al. Whole-genome sequencing elucidates epidemiology of nosocomial clusters of *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 9, p. 2391-2394, 2016. <https://doi.org/10.1128/JCM.00721-16>

WISPLINGHOFF, H. et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. **Journal of Infection**, v. 64, n. 3, p. 282-290, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.12.008>

- WONG, D. et al. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 1, p. 409-447, 2017. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>
- WOODFORD, N. et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.27, n.4, p. 351–353, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.01.004>
- WRIGHT, M.S. et al. New insights into dissemination and variation of the health care-associated pathogen *Acinetobacter baumannii* from genomic analysis. **MBio**, v. 5, n. 1, 2014. <https://doi.org/10.1128/mBio.00963-13>
- WU, C.T. et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 50, n. 6, p. 846-856, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.10.006>
- WU, W. et al. NDM metallo- β -lactamases and their bacterial producers in health care settings. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, 2019. <https://doi.org/10.1128/CMR.00115-18>
- XU, L. et al. Efficacy and safety of tigecycline for patients with hospital-acquired pneumonia. **Chemotherapy**, v. 61, n. 6, p. 323-330, 2016. <https://doi.org/10.1159/000445425>
- YANG, P. et al. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0430-1>
- YIGIT, H. et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 4, p. 1151-1161, 2001. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001>
- YONG, D. et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla* (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.53, n.12, p. 5046-54, 2009. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-09>
- ZARRILLI, R. et al. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.41, n.1, p.11-9, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008>
- ZHOU, H. et al. Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A retrospective study from a Chinese hospital. **Medicine**, v. 98, n. 13, 2019. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014937>
- ZILBERBERG, M.D. et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. **Critical care**, v. 18, n. 6, p. 596, 2014. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>

ZILBERBERG, M.D. et al. Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 221, 2016. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1392-4>

ZONG, Z. et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase in western China. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.31, n.1, p.50-4, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.019>

ANEXO A


 Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Avenida João Naves de Ávila, nº. 2180 – Bloco A – Sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 239/11 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
115/11

Projeto Pesquisa: Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde em hospitais brasileiros: prevalência, fatores de risco, prognóstico, custos e infra-estrutura para controle.

Pesquisador Responsável: Paulo Pinto Gontijo Filho

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.
O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

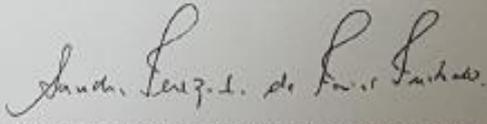
- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento à Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Entrega de Relatório Parcial: fevereiro de 2012
Entrega de Relatório Final: fevereiro de 2013

SITUAÇÃO: APROVADO O PROTOCOLO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 6 de maio de 2011.


 Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora do CEP/UFU

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

(Artigos publicados referentes a tese apresentada)



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org

Major Article

Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Iara Rossi MSc^{a,*}, Sabrina Royer PhD^a, Melina Lorraine Ferreira PhD^a, Paola Amaral Campos PhD^a, Bruna Fuga PhD^a, Gabriel Nogueira Melo PhD^a, Luiz Gustavo Machado PhD^a, Daiane Silva Resende PhD^a, Deivid Batistão PhD^{a,b}, Jane Eire Urzedo MSc^c, Paulo P. Gontijo-Filho PhD^a, Rosineide Marques Ribas PhD^{a,c}

^a Laboratory of Molecular Microbiology, Biomedical Science Institute, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^b School of Medicine, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

^c Hospital Infection Control Committee, Hospital das Clínicas, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

MICROBIAL DRUG RESISTANCE
Volume 00, Number 00, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/mdr.2020.0219

Novel ST1465/CC216 Nosocomial Lineage of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Harboring an Unusual Plasmid Carrying *bla*_{NDM-1} Gene

Iara Rossi,¹ Sabrina Royer,¹ Melina Ferreira,¹ Iolanda A. Braga,² Paola Campos,¹ Deivid Batistão,³ Bruna Fuga,⁴ Louise Cerdeira,^{4,5} Nilton Lincopan,⁶ Paulo P. Gontijo-Filho,¹ and Rosineide M. Ribas¹