

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MARIA CLARA DE MORAIS BATISTA

**INFECÇÕES POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EM UNIDADES DE TERAPIA  
INTENSIVA NEONATAL: FATORES DE RISCO, IMPACTO NA MORTALIDADE E  
MEDIDAS DE CONTROLE - UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Uberlândia

2023

MARIA CLARA DE MORAIS BATISTA

**Infecções por *Acinetobacter baumannii* em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal:  
fatores de risco, impacto na mortalidade e medidas de controle - uma revisão da  
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Instituto de Ciências Biomédicas da  
Universidade Federal de Uberlândia para  
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Dra. Denise Von Dolinger de  
Brito Röder.

Co-orientador (a): Dra. Ralciane de Paula  
Menezes

Uberlândia

2023

MARIA CLARA DE MORAIS BATISTA

**Infecções por *Acinetobacter baumannii* em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal:  
fatores de risco, impacto na mortalidade e medidas de controle - uma revisão da  
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Instituto de Ciências Biomédicas da  
Universidade Federal de Uberlândia para  
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Dra. Denise Von Dolinger de  
Brito Röder.

Co-orientador (a): Dra. Ralciane de Paula  
Menezes

Uberlândia, 21 de Junho de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dra. Ralciane de Paula Menezes - Co-orientadora

---

Dra. Iara Rossi Gonçalves

---

Me. Nagela Bernadelli Sousa Silva

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus, por me permitir chegar até aqui superando todas as dificuldades.

À minha família por todo o apoio que me deram. Em especial aos meus pais por sempre me incentivarem e acreditarem em mim quando nem eu mesma acredito, aos meus irmãos por tornarem a vida em Uberlândia mais fácil longe dos nossos pais, às minhas tias que sempre cuidam de mim me colocando em suas orações diárias e me recebem com carinho cada vez que eu volto à minha cidade natal e à minha prima Poliana que me acolheu como uma filha no começo da graduação quando tudo parecia muito difícil.

Aos meus amigos que sempre me animam nos momentos bons e ruins, trazem palavras de consolo, compartilham seus conhecimentos e me apoiam a todo momento. Em especial, à Nathalia, minha dupla da graduação que me acompanhou a cada instante, não mediu esforços pra me ajudar e me ensinar coisas valiosas na vida pessoal e acadêmica, ao Vitor pelo companheirismo essencial, por sempre me confortar e pelos almoços no restaurante universitário que, com certeza, me ajudaram muito a passar pelo final da graduação com mais leveza e ao Guilherme, minha grande inspiração de profissional e de força nos momentos que pensei em desistir.

Também agradeço de forma especial à Ralciane por me acolher no laboratório quando eu mais pensava em desistir do curso, por me ensinar tanto e me orientar da forma mais gentil com um coração gigante.

À minha psicóloga Laura por me ajudar a entender que sou capaz de muito sucesso na vida.

À todos que conviveram comigo durante o período de graduação e impactaram minha vida positivamente. Em especial, aos professores pelo conhecimento transmitido que contribuiu na minha formação acadêmica, aos profissionais e estagiários da Unidade de Diagnóstico por Imagem do HC-UFU e aos profissionais e às estudantes do Laboratório de Análises Clínicas da ESTES.

## RESUMO

As infecções relacionadas aos cuidados de saúde (IRAS) têm crescido mundialmente e afetam os pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Nesta unidade são admitidos neonatos prematuros, com baixo peso e em uso de dispositivos invasivos, condições consideradas de risco para as IRAS. *Acinetobacter baumannii* é um microrganismo Gram-negativo causador de IRAS particularmente em unidades críticas, como a UTIN, sendo responsável por elevar a mortalidade dos neonatos, o que acontece devido a alta capacidade de sobrevivência e colonização da bactéria no ambiente assim como a grande resistência antimicrobiana que esse microrganismo apresenta. Diante da relevância desse microrganismo, é fundamental conhecer os fatores que colaboram para os casos de IRAS e a frequência com que elas aparecem. Desse modo, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre a ocorrência de IRAS por *A. baumannii* em UTIN, bem como os fatores de risco associados e medidas de controle. Esse microrganismo é a espécie do gênero mais encontrada em UTIN, capaz de colonizar a superfície de equipamentos médicos, a pele e mucosas dos humanos, o que facilita a disseminação e o aparecimento de IRAS, que acometem principalmente a corrente sanguínea e o trato respiratório dos neonatos. A colonização pode estimular a formação de biofilmes e contribuir para o surgimento de cepas resistentes de *A. baumannii*. Na UTIN, a grande maioria delas apresenta resistência aos carbapenêmicos dificultando o tratamento das IRAS e estabelecendo uma necessidade de antibioticoterapia combinada, além de aumentar a taxa de mortalidade. *A. baumannii* pode causar até 80% das mortes de neonatos infectados por essa bactéria e isso evidencia a importância das medidas de controle de infecção e da análise do perfil epidemiológico de cada UTIN a fim de seguir com um tratamento adequado.

**PALAVRAS-CHAVE:** neonatos, unidade de terapia intensiva neonatal, *Acinetobacter baumannii*, infecção, colonização, fatores de risco.

## ABSTRACT

Healthcare-associated infections (HAIs) have grown worldwide and affect patients admitted to Neonatal Intensive Care Units (NICUs). This unit admits premature neonates, with low weight and using invasive devices, conditions considered risk factors for HAIs. *Acinetobacter baumannii* is a Gram-negative microorganism that causes HAIs particularly in critical units, such as the NICU, being responsible for raising the mortality rate of newborns, which happens due to the high capacity for survival and colonization of the bacteria in the environment as well as the great antimicrobial resistance it presents. Given the relevance of this microorganism, it is essential to know the factors that contribute to HAIs cases and the frequency with which they appear. Thus, the aim of this study was to review the literature on the occurrence of HAI by *A. baumannii* in the NICU, as well as the associated risk factors and control measures. This microorganism is the species of the genus most found in NICUs, capable of colonizing the surface of medical equipment, the skin and mucous membranes of human beings, which facilitates the dissemination and appearance of HAIs that mainly affect the bloodstream and respiratory tract of neonates. Colonization can stimulate the formation of biofilms and contribute to the emergence of resistant strains of *A. baumannii*. In the NICU, the vast majority of them show resistance to carbapenems, making the treatment of HAI difficult and establishing a need for combined antibiotic therapy, beyond increasing the mortality rate. *A. baumannii* can cause up to 80% of deaths in neonates infected by this bacterium and this highlights the importance of infection control measures and analysis of the epidemiological profile of each NICU in order to follow with an adequate treatment.

**KEYWORDS:** neonates, neonatal intensive care unit, *Acinetobacter baumannii*, infection, colonization, risk factors.

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                                                                                          | <b>7</b>  |
| <b>2. UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL E INFECÇÕES<br/>RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE.....</b>                                                                                            | <b>8</b>  |
| <b>3. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES<br/>RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE.....</b>                                                                                        | <b>9</b>  |
| <b>4. <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>: CARACTERIZAÇÃO, EPIDEMIOLOGIA DAS<br/>INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UNIDADES DE<br/>TERAPIA INTENSIVA NEONATAL E MORBIMORTALIDADE.....</b> | <b>11</b> |
| <b>5. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA.....</b>                                                                                                                                                          | <b>15</b> |
| <b>6. O QUE PODE SER FEITO PARA REDUZIR A COLONIZAÇÃO E INFECÇÕES<br/>POR <i>A. BAUMANNII</i> EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL?<br/>QUAIS AS PERSPECTIVAS FUTURAS?.....</b>               | <b>19</b> |
| <b>7. CONCLUSÃO.....</b>                                                                                                                                                                           | <b>20</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                                                                                            | <b>21</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos observa-se um aumento das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), impactando na elevação da morbimortalidade e nos custos hospitalares. Esse crescimento das infecções pode estar associado com o cuidado inadequado dos pacientes e a higienização ineficaz do ambiente. Os pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são os mais comumente atingidos por essas infecções, por apresentarem estado de saúde mais crítico, permanecerem longos períodos internados e necessitarem utilizar dispositivos invasivos, aumentando sua exposição aos microrganismos encontrados no ambiente hospitalar (MIR *et al*, 2021; VARGAS *et al*, 2021).

Na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), as IRAS também impactam no aumento da morbidade e mortalidade, dos custos hospitalares, como ainda, em alguns casos, podem comprometer o desenvolvimento do neonato acometido. São considerados grupos de risco neonatos prematuros, com baixo peso, que necessitam utilizar dispositivos invasivos como ventilação mecânica, nutrição parenteral, acesso venoso central e aqueles que permanecem no hospital por um tempo prolongado (CHAUDHARY *et al*, 2020; THATRIMONTRICHA *et al*, 2021).

Um dos principais agentes etiológicos dessas infecções é *Acinetobacter baumannii*, uma bactéria Gram-negativa que foi declarada como um problema urgente pelas principais autoridades mundiais de saúde. *A. baumannii* tem uma grande capacidade de sobreviver, permanecer e desenvolver-se em diversos locais, podendo colonizar tanto o ambiente hospitalar quanto os indivíduos internados e profissionais de saúde. Essa bactéria pode acometer diferentes sítios anatômicos, com destaque para corrente sanguínea e trato respiratório (MEA *et al*, 2021; THATRIMONTRICHA *et al*, 2021).

Assim, é fundamental que aconteça uma vigilância constante e eficaz em unidades críticas, como as UTINs a fim de identificar os principais agentes causadores de IRAS, os fatores de risco associados, como ainda a capacidade de colonização do ambiente e a epidemiologia para que sejam tomadas providências para diminuir os casos das infecções e, conseqüentemente a morbimortalidade e custos hospitalares (RANGELOVA *et al*, 2020). Desse modo, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre a ocorrência de IRAS por *A. baumannii* em pacientes admitidos em UTIN, apresentando os fatores de risco para infecção, como ainda apresentar dados atuais sobre a epidemiologia das

IRAS por *A. baumannii* em UTIN de todo o mundo, e propor medidas de controle das IRAS por esse patógeno em UTIN.

## **2. UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL E INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE**

São chamados recém-nascidos (RN) ou neonatos, os bebês com até 28 dias de vida, os quais requerem cuidados, já que possuem um sistema imune ainda em formação sendo vulneráveis às infecções. Apesar das precauções serem uma necessidade para todos os neonatos, existem aqueles que requerem cuidados maiores. Prematuridade, malformações e baixo peso ao nascer são condições clínicas de alto risco de morte que alguns RN apresentam. Os neonatos com alguma dessas condições clínicas devem ser admitidos em UTIN, um setor crítico do hospital reservado aos pacientes RN graves que conta com recursos adequados e instrumentos especializados, além de uma equipe multidisciplinar destinada a atender as necessidades de suporte a vida dos pacientes (DINI *et al*, 2020; PRAZERES *et al*, 2021; BAZAID *et al*, 2022;).

Os neonatos podem ser classificados de acordo com a idade gestacional em prematuros extremos (nascidos antes de 32 semanas de gestação) ou tardios (nascidos entre 34 e 36 semanas de gestação). Podem ser classificados também de acordo com o peso apresentado ao nascimento em peso adequado (entre 3000g e 3999g), peso inadequado (entre 2500g e 2999g), baixo peso (<2500g), podendo ser muito baixo peso (<1500g) e extremo baixo peso (<1000g). As malformações cardiovasculares, neurológicas, respiratórias, gastrointestinais ou de outros sistemas também são causas de internação na UTIN (SILVA *et al*, 2020; LIMA *et al*, 2022).

Além da divisão de acordo com o peso, no ambiente de cuidados neonatais os neonatos são separados conforme o grau de vulnerabilidade e dependência da equipe médica, sendo classificados pela necessidade de dedicação dos profissionais da saúde para cada RN. Em cada categoria, os neonatos são colocados em áreas diferentes da unidade neonatal que representam cada uma, que segundo a Portaria N° 930, de 10 de maio de 2012, devem ser: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), que abriga os RN com alto risco de morte ou Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal (UCIN) com a tipologia Convencional (UCINCo) e Canguru (UCINCa). Essas últimas são consideradas semi-intensivas para os RN de médio risco, mas que ainda necessitam de atenção contínua (DINI *et al*, 2020; FÔNSECA *et al*, 2023).

A UTIN abriga os recém-nascidos debilitados fisicamente e com o sistema imunológico imaturo e, por isso, é um local que deve possuir equipamentos atualizados para a manutenção das funções vitais dos pacientes. Dentre esses equipamentos, destacam-se a incubadora neonatal que é uma ferramenta parecida com o útero que contribui para o desenvolvimento dos bebês e os mantém aquecidos; o respirador para ajudar na respiração quando os neonatos não são capazes de respirar sozinhos; sondas e cateteres para nutri-los e hidratá-los e o monitor usado para acompanhar as frequências cardíaca e respiratória dos recém-nascidos (MENEZES *et al*, 2021; SILVA; SANTOS; REIS, 2023).

Essas condições em que os neonatos se encontram fazem com que eles sejam mais suscetíveis à IRAS. Além da vulnerabilidade que os RN exibem, a incidência de infecções nos pacientes de UTIN acontece pela colonização de microrganismos multirresistentes, pela higiene inadequada do ambiente ou das mãos dos profissionais da saúde, por intervenções invasivas e devido ao rodízio constante da equipe médica e de pacientes no local. Em geral, os microrganismos causadores dessas infecções são bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas, mas também podem ser causadas por fungos e vírus. As IRAS são responsáveis por cerca de um terço da mortalidade neonatal e, segundo diversos estudos sobre essas infecções em UTIN, são comumente causadas por *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus* coagulase negativa, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Enterococcus faecalis* e *Serratia marcescens*. De todas essas, as que apresentam maior taxa de mortalidade são as bactérias Gram-negativas (20-74%), enquanto as Gram-positivas apresentam uma taxa de mortalidade entre 7 e 11%. Frequentemente as bactérias que aparecem em maior número são *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *Staphylococcus* sp., embora a prevalência de cada uma possa variar entre um estudo e outro (BENTLIN; RUGOLO, 2010; SANTOS; FARAY, 2019; PACE; YANOWITZ, 2022; SILVA *et al*, 2022).

Um estudo de revisão feito por Silva e colaboradores (2022) demonstrou que as IRAS mais frequentes em ordem de prevalência na UTIN são: infecções da corrente sanguínea associadas ao cateter venoso central (43%), pneumonias provocadas por sondas nasogástricas ou intubação endotraqueal (26%), infecções urinárias comumente relacionadas com o cateter vesical (14%), infecções dos locais cirúrgicos que acontecem após cirurgias (12%) e infecções relacionadas ao uso de nutrição parenteral (5%).

### **3. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE**

Algumas condições inerentes aos neonatos prematuros e outras indispensáveis para manutenção da vida dos mesmos nas UTIN podem ser consideradas fatores de risco para ocorrência de IRAS. Esses procedimentos, como a utilização de ventilação mecânica e o uso de cateter venoso central são considerados porta de entrada para microrganismos favorecendo a colonização desses e o surgimento de infecções. Um estudo recente de Oliveira e Sorte demonstrou que mais de 60% dos neonatos com infecções apresentavam prematuridade e baixo peso, visto que uma área corporal menor evidencia uma dificuldade no combate à infecção (CRUZ *et al*, 2020; OLIVEIRA; SORTE, 2022).

Outro fator determinante para a aquisição das infecções nos recém-nascidos é a imaturidade do sistema imune desses pacientes. Os seres humanos possuem um sistema imune composto pela parte inata e pela parte adquirida, onde a primeira corresponde à resposta inicial à infecção promovida pelo sistema complemento e fagócitos e a outra representa uma resposta mais lenta que acontece através dos linfócitos e anticorpos provenientes da mãe. Os pacientes recém-nascidos admitidos em UTIN por não apresentarem as barreiras naturais de proteção (pele e mucosas) totalmente maduras estão mais vulneráveis a colonização e infecção por microrganismos presentes no ambiente hospitalar quando realizam algum procedimento invasivo, visto que essas barreiras representam a primeira linha de proteção contra patógenos no sistema inato. Segundo Santos e Faria (2021), recém-nascidos prematuros não possuem a última camada de pele completa, o que deixa a função de defesa comprometida e insuficiente, facilitando a chegada de agentes patológicos, como os microrganismos, e promovendo perda de líquidos, desequilíbrio de temperatura e eletrólitos e suscetibilidade a lesões, fatores que evidenciam a ineficácia da pele como barreira. Além disso, neonatos com pele imatura são mais submetidos a procedimentos invasivos que também são condições de risco para a entrada de infecções (GLASER *et al*, 2020).

Dispositivos invasivos como o cateter venoso central ou periférico, o tubo endotraqueal para ventilação mecânica e a sonda para nutrição enteral são alguns dos métodos usados para garantir as funções vitais e desenvolvimento dos bebês, mas também causam a quebra da barreira protetora que impede a entrada dos microrganismos. Essas intervenções são um importante fator de risco para as infecções, assim como a hospitalização prolongada

dos neonatos mais críticos e o uso de antimicrobianos de amplo espectro que acabam sendo condições determinantes para a contaminação pelos microrganismos, já que os pacientes passam por mais procedimentos invasivos para tratar suas enfermidades e ficam expostos devido ao tratamento de antibioticoterapia. Ademais, um fator de risco está atrelado a outro, como o uso de cateter em um nascido de baixo peso acarretando sepse, e essa relação entre as condições é um agravo significativo para o surgimento de infecções (CRUZ *et al*, 2020; MALAQUIAS *et al*, 2022).

A colonização microbiana no ambiente da UTIN também é um fator de risco notável para a aquisição de IRAS. Apesar da presença do microrganismo, na colonização não há sinais patológicos de infecção. Além da pele e mucosas, a colonização também pode ocorrer em superfícies de materiais, equipamentos, nas roupas e mãos dos profissionais da saúde da UTIN. *Acinetobacter baumannii* é um microrganismo com alta capacidade de sobreviver no ambiente e, por isso, é bastante disseminado nas unidades de terapia intensiva. A habilidade que ele possui de formar biofilmes é um importante fator para a colonização do corpo humano, além de contribuir para a permanência desse microrganismo em equipamentos hospitalares, para a resistência antimicrobiana da bactéria capaz de crescer em biofilme e poder abrigar vários microrganismos. Segundo um estudo feito em uma UTIN na Índia por Mir e colaboradores entre 2019 e 2020, *A. baumannii* estava presente em equipamentos da UTIN como balança, aquecedor, bomba de seringa, cama e respirador. O mesmo estudo também revelou a presença de *A. baumannii* nas mãos de cerca de 16% dos profissionais testados e alertou que transmissão de um microrganismo pelas mãos dos funcionários contribui para a ocorrência de 20% a 40% das IRAS (HARTMANN; KAKITANI; SAWADA, 2018; GAJIC *et al*, 2021; MIR *et al*, 2021; QUEIROZ; MACIEL; SANTOS, 2022).

#### **4. ACINETOBACTER BAUMANNII: CARACTERIZAÇÃO, EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL E MORBIMORTALIDADE**

*Acinetobacter* é um gênero de bactérias aeróbicas Gram-negativas imóveis e que possui alta capacidade de adaptação ao ambiente. Pertence ao reino *Bacteria*, ao filo *Proteobacteria*, à classe *Gammaproteobacteria*, à ordem *Pseudomonadales* e à família *Moraxellaceae*. As mais de sessenta espécies relacionadas a esse grupo são organismos versáteis, não fermentativos, não esporulados, catalase positivos, oxidase negativos e se apresentam como cocobacilos não flagelados. As bactérias que fazem parte desse gênero são

consideradas onipresentes, já que podem ser encontradas e sobreviver em diversos locais e animais. O solo, a água e o esgoto são exemplos de ambientes onde esses microrganismos podem ser encontrados, além do corpo humano, peixes, bovinos e alimentos como vegetais e leite (CARVALHEIRA, SILVA & TEIXEIRA, 2021; WHITEWAY *et al*, 2022).

Nesse conjunto, os membros mais relevantes clinicamente foram agrupados recebendo o nome de complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (Acb). Esse complexo é composto pelas espécies *A. baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter seifertii* e *Acinetobacter dijkschoorniae*. *A. calcoaceticus* é uma bactéria ambiental isolada do solo e que raramente causa doença, enquanto as outras espécies pertencentes ao complexo são associadas a infecções humanas. As espécies desse grupo apresentam características genéticas muito similares e são fenotipicamente indistinguíveis, o que torna a diferenciação entre elas mais complicada e explica o agrupamento nesse complexo. A identificação de cada uma é feita por métodos moleculares, mas ainda é um desafio devido a semelhança e falta das técnicas na rotina dos laboratórios. Quando identificadas, é visto que *A. baumannii* é a bactéria do Complexo Acb mais prevalente e representa mais de 60% das infecções associadas a ele (GALES *et al*, 2019; VILLALÓN *et al*, 2019; CHAGAS *et al*, 2022).

A importância que *A. baumannii* apresenta como patógeno para as infecções adquiridas em ambientes hospitalares acontece em razão da sua alta capacidade de sobreviver em diversos locais e à sua resistência aos antimicrobianos. Algumas autoridades mundiais de saúde, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), reconhecem o perigo que essa bactéria pode causar, tendo a declarado como uma ameaça urgente para a saúde global. Por se adaptar e permanecer facilmente por longos períodos no ambiente, *A. baumannii* contribui para a disseminação de cepas multirresistentes (IBRAHIM *et al*, 2021; MEA *et al*, 2021).

De acordo com diversos estudos, *A. baumannii* é a espécie do gênero mais encontrada em UTIN. Uma pesquisa feita na África do Sul publicada em 2021 registrou que *A. baumannii* representa 8% do total de bactérias encontradas nas hemoculturas positivas da UTIN analisada, correspondendo a 29% das Gram-negativas e mais de 80% dos organismos não-fermentadores. No Brasil, um estudo feito em duas UTINs de um hospital de ensino no Ceará apontou uma porcentagem parecida de prevalência de *A. baumannii* (7,6%) entre as bactérias identificadas. Mir e colaboradores (2021) demonstraram a presença de *A. baumannii* em cerca de 16% das amostras de sangue analisadas no estudo feito no mesmo ano, além de registrar que esse microrganismo é a segunda bactéria mais prevalente na superfície de

equipamentos e materiais presentes no ambiente da unidade, aparecendo em 10% dos locais, o que influencia muito na disseminação. Esse microrganismo pode ser encontrado colonizando os tubos de ventilação, as incubadoras, os monitores, umidificadores, leitos, armários e bandejas hospitalares. Além disso, a pele, as superfícies mucosas e a área perianal dos pacientes também podem ser colonizadas pela *A. baumannii* (OLIVEIRA; LINHARES; MEDEIROS, 2020; MIR *et al*, 2021; PILLAY *et al*, 2021).

A contaminação dos pacientes por essa bactéria é responsável pela maioria das IRAS que se manifestam em áreas distintas do corpo. Estudos feitos no mundo todo mostram que os sítios de infecção acometidos por *A. baumannii* são os tratos respiratório, gastrointestinal e urinário, a corrente sanguínea, o sistema nervoso central e feridas na pele ou mucosas e as infecções em todos esses locais podem provocar sepse. Segundo Mashau e colaboradores (2022) em um estudo feito para analisar a incidência de bacteremia e meningite em neonatos da África do Sul, de 2014 a 2019, *A. baumannii* foi identificada em 13% dos isolados da corrente sanguínea e em 23% dos isolados de fluido cefalorraquidiano. Já no Brasil, dois surtos por *A. baumannii* em um hospital de Uberlândia registrou a bactéria na corrente sanguínea em 25% dos casos, na mucosa ocular em 12,5% e no trato respiratório em 6,25% dos casos, enquanto o restante foram colonizações no trato gastrointestinal dos neonatos. Na Índia, Mahich e colaboradores (2021) encontraram *A. baumannii* em 17,5% dos neonatos com sepse causada por bactérias Gram-negativas e 9,3% desses desenvolveram IRAS. A ocorrência dessas infecções está relacionada a quebra da barreira natural de proteção pela utilização de procedimentos invasivos como cateter central e tubo endotraqueal, além da facilidade que *A. baumannii* tem de criar biofilmes nesse tubo que provoca grande colonização no trato respiratório inferior (RÖDER *et al*, 2019; IBRAHIM *et al*, 2021; NGUYEN; JOSHI, 2021; MAHICH *et al*, 2021; CHIUSAROLI *et al*, 2022; MASHAU *et al*, 2022).

Os principais fatores de risco para morte neonatal são o baixo peso ao nascer, baixo Apgar e malformações (16%), seguidos de hemocultura positiva para bactérias (10%) e sepse (8%). A presença de bactérias pode originar as IRAS, contribuindo significativamente para a morbimortalidade hospitalar, sobretudo quando atingem os recém-nascidos admitidos em UTIN, onde a *A. baumannii* é uma das causas mais comuns. Uma análise de estudos sobre IRAS em UTIN publicados entre 1995 e 2019 realizados no Brasil demonstrou uma incidência média de 34,2% de IRAS nas unidades. Nos países em desenvolvimento, a frequência de IRAS em UTIN varia de 15 a 62 infecções a cada 1000 pacientes (FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021; REDDY *et al*, 2021; SANTOS; SILVA; REIS, 2023).

Um estudo realizado no Triângulo Mineiro revelou as IRAS como a terceira maior causa de mortes na UTIN, contribuindo para 4,21% dos óbitos nas unidades das cidades analisadas. Em UTIN, IRAS por *A. baumannii* impactam de forma significativa no aumento da morbimortalidade. Em geral, a mortalidade causada por *A. baumannii* em UTIN pode variar de 14% a 80%, apresentando as maiores porcentagens quando a bactéria é multirresistente. Um estudo sobre bactérias Gram-negativas multirresistentes realizado em uma UTIN na Argentina exibiu uma mortalidade de 24% devido a esses microrganismos. Segundo Thatrimontrichai e colaboradores (2020), os neonatos que são infectados por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos e desenvolvem bacteremia, meningite e pneumonia associada ao ventilador apresentam uma frequência de morbimortalidade cerca de 10% maiores do que os neonatos não infectados. Um estudo publicado por esses autores em 2016 na Tailândia registrou uma diferença significativa entre a mortalidade de pneumonia associada ao ventilador causada por *A. baumannii* suscetível a carbapenêmicos (7,7%) e por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (15,9%) nos neonatos, além de não ter registrado nenhuma morte nos RN não infectados (THATRIMONTRICHAI *et al*, 2016; THOMAS *et al*, 2018; BERBERIAN *et al*, 2019; CHAUDHARY *et al*, 2020; DINIZ; RODRIGUES; ANDRADE, 2020; THATRIMONTRICHAI *et al*, 2020).

Esse microrganismo apresenta alguns números parecidos de incidência de bacteremia causada por ele em UTIN em diferentes países (11,4% em um estudo em Taiwan; 14,1% na Tailândia; 13,1% na África do Sul) assim como a incidência de pneumonia associada à ventilação (75,2% em um estudo tailandês; 78% em um estudo no Paquistão; 23,5% na Indonésia) e sepse (32,1% no Nepal; 13% na África do Sul). Dos estudos apresentados sobre a bacteremia, o tailandês registrou mortalidade de 21,2% para *A. baumannii*. Na pneumonia associada à ventilação, o estudo tailandês exibiu mortalidade de 14,5% para *A. baumannii*, no indonésio, 35,3% de óbitos ocorreram por essa enfermidade nos neonatos no geral e a pesquisa do Paquistão não registrou esse dado. Por último, a sepse neonatal causada por *A. baumannii* registrou 30% de mortalidade no estudo nepalês e 32% no sul-africano. No Brasil, um estudo registrou mortalidade de 25% em dois surtos por *A. baumannii* em uma UTIN, com infecções da corrente sanguínea e pneumonia associada à ventilação, além de neonatos colonizados pela bactéria. Outro estudo realizado no país, sobre a colonização por *A. baumannii* nos neonatos admitidos em uma UTIN, exibiu que dos 21 pacientes colonizados por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos, quatro faleceram (19,1%) (THATRIMONTRICHAI *et al*, 2013; THATRIMONTRICHAI *et al*, 2016; MACIEL *et al*,

2018; THOMAS *et al*, 2018; RÖDER *et al*, 2019; CHAUDHARY *et al*, 2020; CHU *et al*, 2020; HUSSAIN *et al*, 2020; WILAR *et al*, 2022).

## 5. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A resistência antimicrobiana é a capacidade que os microrganismos apresentam de tornar ineficazes os mecanismos de ação das drogas antimicrobianas, podendo ser intrínseca ou desenvolvida com o tempo, sendo denominada resistência adquirida, que pode ocorrer por mutação genética mesmo que anteriormente tenha demonstrado sensibilidade a um certo antimicrobiano e sua principal causa é o uso exacerbado das drogas antimicrobianas. Ainda há a resistência adaptativa, descrita como aquela estimulada por um sinal ambiental específico que tende a modular a expressão gênica (como estresse, nutrição, pH) e, justamente por isso e diferentemente das outras, é uma resistência temporária que pode ser revertida assim que o estímulo é retirado (CHRISTAKI; MARCOU; TOFARIDES, 2019; MORRISON; ZEMBOWER, 2020).

*A. baumannii* é uma bactéria que representa uma grande ameaça para a saúde mundial e faz parte do grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e espécies de *Enterobacter*), o qual representa bactérias de tratamento difícil devido a resistência que cresce cada vez mais. As bactérias resistentes são classificadas de acordo com a dimensão de resistência em: multirresistentes (MDR) que são aquelas que não apresentam susceptibilidade a pelo menos um agente em três ou mais classes de antimicrobianos; extensivamente resistentes (XDR) que não são susceptíveis a pelo menos um agente em cada classe, exceto duas ou menos e, por fim, as bactérias pan resistentes (PDR) demonstram resistência a todos os agentes de todas as classes antimicrobiana. A fim de se tornarem menos suscetíveis às drogas, os microrganismos atuam a partir de alguns mecanismos de resistência diferentes. É importante conhecê-los para entender qual a melhor estratégia de tratamento a seguir frente a uma infecção por uma bactéria resistente. *A. baumannii* é conhecida por sua resistência aos carbapenêmicos e também apresenta resistência intrínseca a alguns  $\beta$ -lactâmicos, como penicilina, e cefalosporinas e pode usar todos os mecanismos de resistência a antibióticos, além de apresentar uma habilidade significativa de adquirir resistência a outros tipos de drogas como as tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, macrolídeos e polimixinas. Apesar disso, não há uma definição totalmente aceita sobre a dimensão da resistência dessa bactéria

(NAZIR, 2019; KYRIAKIDIS *et al*, 2021; MOUBARECK; HALAT, 2020; SOBOUTI *et al*, 2020).

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) alertou que *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos é uma prioridade crítica por colocar em risco os pacientes e os sistemas de saúde, visto que a bactéria é facilmente disseminada no ambiente hospitalar. A resistência de *A. baumannii* aos carbapenêmicos pode ser dada por quatro mecanismos diferentes com os três primeiros sendo não-enzimáticos. O primeiro é quando há alteração nas proteínas de ligação à penicilina causando a diminuição da afinidade pelo agente antimicrobiano ou modificando a produção dessas proteínas. O segundo acontece pela mutação ou expressão reduzida de porinas, que causa a diminuição da permeabilidade de membrana já que as porinas e outras proteínas da membrana externa são responsáveis pelo transporte de antimicrobianos para dentro da célula; a alteração na proteína CarO está associada a resistência a imipenem e meropenem. O terceiro é a superexpressão de bombas de efluxo que, ao contrário das porinas, são responsáveis por bombear os agentes antimicrobianos para fora da célula conferindo resistência a eles; a categoria de bombas de efluxo mais presente em *A. baumannii* é a RND (resistência-nodulação-divisão) onde está presente a bomba AdeABC composta por três componentes importantes para conferir resistência de alto nível aos carbapenêmicos: proteína de fusão de membrana (AdeA), proteína transportadora (AdeB) e proteína da membrana externa (AdeC); a expressão dessa bomba é controlada por um regulador de resposta (adeR) e um sensor quinase (adeS); esse sistema de bombas de efluxo é relacionado com a resistência a ampicilina e meropenem (NGUYEN; JOSHI, 2021; CHAGAS *et al*, 2022; QUEIROZ; MACIEL; SANTOS, 2022).

O outro mecanismo de resistência aos carbapenêmicos é o enzimático, o mais presente em *A. baumannii* e acontece através da inativação ou degradação enzimática dos antimicrobianos por três classes de  $\beta$ -lactamases (A, B e D). A classe C das  $\beta$ -lactamases é responsável por hidrolisar as cefalosporinas. Essas enzimas das classes A, B e D também podem ser chamadas de carbapenemases. As enzimas da classe A são dependentes de serina e inibidas por clavulanato ou tazobactam que hidrolisam as penicilinas e cefalosporinas, algumas das encontradas em *A. baumannii* são de espectro estreito e outras de amplo espectro. Na classe B as enzimas são metalo- $\beta$ -lactamases dependentes de zinco e água para ativar e interromper o anel B-lactâmico, são inibidas por quelantes de metais que hidrolisam os  $\beta$ -lactâmicos com exceção do aztreonam; em *A. baumannii* os genes das metalo- $\beta$ -lactâmicos ficam nos integrons de classe 1 e podem conter outros genes de resistência. A classe C

também é conhecida como cefalosporinases derivadas de *Acinetobacter*, dependentes de serina são codificadas por genes do cromossomo bacteriano e são intrínsecas a todas as cepas de *A. baumannii*. Por último, a classe D representa as oxacilinases (OXA) ou “Carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamases” (CHDL) que são mais comuns em *A. baumannii* e recebem esse nome por hidrolisar rapidamente a oxacilina e são dependentes de serina; em *A. baumannii* as enzimas são codificadas por plasmídeos e cromossomos, que são importantes na transmissão de resistência pois uma vez que essa bactéria adquire os genes específicos das enzimas OXA, a disseminação dos genes de resistência aos carbapenêmicos é rápida, os genes são duplicados e trocados entre células e espécies bacterianas. As principais carbapenemases em *A. baumannii* são *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) e Guiana beta-lactamase de espectro estendido (GES) da classe A; Imipenemase (IMP), Verona Integron-encoded metalo- $\beta$ -lactamase (VIM), Seul imipenemase (SIM) e Nova Delhi metalo- $\beta$ -lactamase (NDM) da classe B e OXA-23, OXA-40/24, OXA-48, OXA-51 (mais encontrada no Brasil), OXA-58, OXA-72 e OXA-143 na classe D (KYRIAKIDIS *et al*, 2021; NGUYEN; JOSHI, 2021; MOUBARECK; HALAT, 2020).

As cepas de *A. baumannii* resistentes constituem-se como motivo de preocupação, principalmente nas UTIs, devido à dificuldade de tratamento para as IRAS resultantes desse patógeno, que foi listado como um dos microrganismos perigosos de alta prioridade pelo Instituto de Doenças Infecciosas da América. A classificação das carbapenemases entre as cepas resistentes dessa bactéria é muito importante para escolher o tratamento adequado e evitar a evolução das cepas. Como o segundo organismo não-fermentador mais comumente isolado em amostras humanas, estudos recentes feitos em UTIN mostram que as espécies de *Acinetobacter* aparecem em cerca de 14% dos isolados de recém-nascidos admitidos no local. Um estudo realizado em Marrocos por Arhoun e colaboradores (2019) demonstrou que nos pacientes que adquiriram a infecção por *A. baumannii*, em mais de 90% dos casos as cepas da bactéria identificadas nas amostras foram multirresistentes, o que torna trabalhosa a escolha do antimicrobiano correto. Outro estudo realizado em uma UTIN na Tailândia constatou que 65% dos isolados de *A. baumannii* em um período de sete anos eram resistentes aos carbapenêmicos (ARHOUNE *et al*, 2019; NAZIR, 2019; THATRIMONTRICHA *et al*, 2020; NGUYEN; JOSHI, 2021).

Alguns estudos feitos no Brasil e no mundo mostram que, nas últimas décadas, surtos de infecção por *A. baumannii* resistente acontecem frequentemente no ambiente da UTIN, geralmente resultantes das cepas resistentes aos carbapenêmicos que surgiram recentemente.

A transmissão de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos não é proveniente de uma só origem específica e pode acontecer, principalmente, em decorrência da contaminação das mãos dos profissionais da saúde, do ambiente e dos equipamentos. As consequências dos surtos causam a morte de aproximadamente 30% dos recém-nascidos acometidos (ANVISA, 2021; ALBUQUERQUE et al, 2022; RÖDER et al, 2019; WOON et al, 2023)

Um estudo recente de Nazir (2019) feito na Índia demonstrou que em presença de antimicrobianos como ceftriaxona, cefepima e ampicilina, *A. baumannii* apresentou resistência em 100% das amostras testadas, além da combinação amoxicilina/clavulanato. Piperacilina/tazobactam, gentamicina, ciprofloxacino, ceftriaxona/sulbactam, imipenem e meropenem também foram antimicrobianos que os isolados do estudo apresentaram resistência (mais de 93%). Neste estudo, *A. baumannii* foi sensível à colistina, além de ter apresentado baixa resistência para tigeciclina e minociclina também. No Brasil, um estudo no Mato Grosso do Sul sobre colonização de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos na UTIN também observou resistência a piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, cefepima, gentamicina, ciprofloxacino, imipenem, meropenem, além de outros diferentes do que constatou Nazir em seu estudo na Índia (ampicilina/sulbactam, ceftazidima e tigeciclina). O estudo brasileiro revelou suscetibilidade à colistina de todas as cepas de *A. baumannii* encontradas e sensibilidade à amicacina em 52,4% delas. Outro estudo feito no Brasil, em Goiás, todas as cepas de *A. baumannii* provenientes de uma UTIN foram resistentes à ceftriaxona, cefepima, e piperacilina/tazobactam e 75% das cepas resistiram a meropenem e gentamicina, enquanto apenas uma cepa foi resistente a amicacina (MACIEL et al, 2018; NAZIR, 2019; IBRAHIM, 2019; PRATES; COZAC, 2021).

Por demonstrarem efetividade contra o microrganismo, os carbapenêmicos eram e ainda são muito utilizados para tratar as infecções por *A. baumannii*, mas devido ao crescimento gradual dos isolados dessa bactéria resistente a essa classe de antibióticos, a forma de tratamento deve ser repensada. Atualmente, a melhor e mais utilizada forma de tratamento para combater as infecções por *A. baumannii* resistente é a terapia combinada dos antibióticos de maior sensibilidade com os carbapenêmicos. Uma revisão de Lee e colaboradores (2017) elencou estudos com combinações de antimicrobianos que foram eficazes: meropenem + ampicilina + sulbactam; carbapenêmico + minociclina; meropenem + colistina + tigeciclina; carbapenêmico + colistina; carbapenêmico + colistina + rifampicina; carbapenêmico + polimixina B, entre outros. Sulbactam + colistina e colistina + rifampicina foram combinações com efeito satisfatório para pneumonia associada a ventilação e

meropenem + colistina + tigeciclina; ampicilina + sulbactam + carbapenêmico e colistina + rifampicina foram eficazes para bacteremia. Em UTIN com altas frequências de cepas resistentes aos carbapenêmicos, a terapia escolhida é, geralmente, a combinação de algum carbapenêmico com colistina, dois antibióticos de amplo espectro (LEE *et al*, 2017; NAZIR, 2019; THATRIMONTRICHA *et al*, 2020).

## **6. O QUE PODE SER FEITO PARA REDUZIR A COLONIZAÇÃO E INFECÇÕES POR *A. BAUMANNII* EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL? QUAIS AS PERSPECTIVAS FUTURAS?**

De acordo com os números apresentados, as IRAS e a colonização por *Acinetobacter baumannii* devem ser controladas na UTIN a fim de reduzir as taxas de morbimortalidade e, conseqüentemente, os custos hospitalares. Para essa finalidade, é necessário que os profissionais de saúde da unidade realizem corretamente as medidas de controle e prevenção de infecção. A higienização das mãos antes e após o contato com o paciente, assim como entre pacientes diferentes e entre os procedimentos que envolvam fluidos corporais é recomendada para que não aconteça a transmissão de patógenos, já que as mãos dos profissionais da saúde são o principal veículo de disseminação de patógenos em ambiente hospitalar. Também é importante que esses profissionais usem corretamente os equipamentos de proteção individual necessários para atender o neonato. Além disso, os procedimentos invasivos são importantes fatores de risco para infecção e devem ser realizados após a antisepsia adequada no local e o manuseio correto dos equipamentos utilizados que, no caso de tubos endotraqueais, devem ser trocados regularmente para evitar colonização. A limpeza do ambiente da UTIN (superfícies de equipamentos, paredes e chão) com hipoclorito de sódio feita diariamente também é uma medida fundamental para a redução das IRAS no local (JESUS, 2020; THATRIMONTRICHA *et al*, 2020).

O uso indiscriminado de antimicrobianos é um fator de risco para o desenvolvimento de infecções e se torna necessário o uso racional e consciente desses agentes para que a contaminação por *A. baumannii* seja diminuída também. Para isso, é importante que as IRAS sejam diagnosticadas com precisão, o patógeno causador identificado o mais rápido possível (principalmente no caso de cepas resistentes) e que um antibiograma seja feito para que a terapia antimicrobiana adequada seja iniciada o quanto antes, contribuindo para um melhor prognóstico do neonato e, conseqüentemente, reduzindo o tempo de internação (considerado

um dos principais fatores de risco para ocorrência de IRAS) (PRATES; COZAC, 2021; DA SILVA *et al*, 2022).

Outra providência a ser tomada a fim de reduzir as IRAS na UTIN é a análise do perfil epidemiológico da unidade. Essa análise permite a avaliação do quadro de saúde dos pacientes internados no local, além da verificação das espécies microbiológicas presentes na unidade e do perfil de sensibilidade de cada uma delas. O conhecimento desses dados proporciona uma abordagem mais correta para ações de prevenção e tratamento das IRAS pois permite que as intervenções para controle das infecções não sejam generalizadas, mas sim focadas em determinado problema (SOUSA *et al*, 2019; ROCHA *et al*, 2020). Para a redução das IRAS e colonização por *Acinetobacter baumannii* em UTIN, espera-se que sejam implementadas políticas de educação sobre higienização e antissepsia regulares para os profissionais da saúde e para a equipe de limpeza nos hospitais, e pesquisas constantes acerca do aspecto de saúde dos pacientes da unidade, do perfil microbiológico e antimicrobiano dos organismos encontrados no local. Também é interessante que os pacientes colonizados com cepas resistentes sejam isolados e os equipamentos médicos sejam individuais na unidade.

## 7. CONCLUSÃO

As IRAS por *Acinetobacter baumannii* têm aumentado significativamente nas unidades de terapia intensiva neonatais nos últimos anos, o que contribui ativamente para o crescimento da mortalidade dos recém-nascidos. Os fatores de risco associados às IRAS, como prematuridade, dispositivos invasivos ou colonização por microrganismos favorecem a rápida e constante disseminação de *A. baumannii*, principalmente pela sua alta capacidade de sobreviver em todos os ambientes, sejam eles superfícies ou corpo humano e pela propagação da bactéria pelas mãos colonizadas dos profissionais de saúde. A colonização por *A. baumannii*, atrelado ao uso indiscriminado e incorreto de antimicrobianos, também contribui para o surgimento de isolados resistentes à maioria das classes de antimicrobianos dificultando o tratamento das IRAS, ao limitar as opções terapêuticas e, consequentemente, impactando na morbimortalidade neonatal. Desse modo, o controle das infecções e colonização por *A. baumannii* no ambiente da UTIN é extremamente necessário, tomando medidas como higienização regular do local, pesquisas sobre os microrganismos na unidade e tratamento adequado para as IRAS a fim de diminuir significativamente a mortalidade.

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, C. A. N. de *et al.* Caracterização de surtos hospitalares causados por *Acinetobacter baumannii* produtor de carbapenemase. **Recima21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 3, n. 5, p. 1-10, 2022.
- ARHOUNE, B. *et al.* Intestinal carriage of antibiotic resistant *Acinetobacter baumannii* among newborns hospitalized in Moroccan neonatal intensive care unit. **Plos One**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2019.
- BAZAID, A. S. *et al.* Antibigram of Urinary Tract Infections and Sepsis among Infants in Neonatal Intensive Care Unit. **Children**, v. 9, n. 5, p. 629-638, 2022.
- BENTLIN, M. R.; RUGOLO, L. M. S. de S. Late-onset Sepsis: epidemiology, evaluation, and outcome. **Neoreviews**, v. 11, n. 8, p. 426-435, 2010.
- BERBERIAN, G. *et al.* Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 117, n. 1, p. 6-11, 2019.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. **Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 1.ed., Brasília: Anvisa, 2021.
- CARVALHEIRA, A.; SILVA, J.; TEIXEIRA, P. *Acinetobacter* spp. in food and drinking water – A review. **Food Microbiology**, v. 95, p. 1-51, 2021.
- CHAGAS, T. T. A. *et al.* Capacidade de formação de biofilmes e perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* isolados em unidades de terapia intensiva: uma revisão sistemática. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 2, n. 51, p. 834-859, 2022.
- CHAUDHARY, B. R. *et al.* Study of Antibiotic Susceptibility among Bacterial Isolates in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital: a descriptive cross-sectional study. **Journal Of Nepal Medical Association**, v. 58, n. 231, p. 893-899, 2020.
- CHIUSAROLI, L. *et al.* Therapeutic Options and Outcomes for the Treatment of Neonates and Preterms with Gram-Negative Multidrug-Resistant Bacteria: a systematic review. **Antibiotics**, v. 11, n. 8, p. 1088-1103, 2022.

CHRISTAKI, E.; MARCOU, M.; TOFARIDES, A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. **Journal Of Molecular Evolution**, v. 88, n. 1, p. 26-40, 2019.

CHU, S.-M. *et al.* Risk Factors of Initial Inappropriate Antibiotic Therapy and the Impacts on Outcomes of Neonates with Gram-Negative Bacteremia. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 203-215, 2020.

CRUZ, M. R. *et al.* Fatores de risco relacionado à infecção em UTI neonatal. **Saúde & Ciência em Ação**, v. 6, n. 2, p. 1-15, 2020.

DINI, A. P. *et al.* Adaptation of an instrument to classify neonatal patients into care categories. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, v. 55, n. 1, p. 1-9, 2021.

DINIZ, B. T.; RODRIGUES, H. dos R.; ANDRADE, C. C. F. de. Morbidade neonatal nas unidades de terapia intensiva em hospitais do Triângulo Mineiro - Minas Gerais: vigilância dos últimos quatro anos. **Scientia Generalis**, v. 1, n. 2, p. 88-94, 2020.

FÔNSECA, B. A. V. *et al.* Perfil de saúde de recém-nascidos admitidos em unidade de cuidados intermediários neonatais convencionais. **Enfermería Global**, v. 22, n. 2, p. 404-436, 2023.

FREITAS, F. T. de M.; VIEGAS, A. P. B.; ROMERO, G. A. S. Neonatal healthcare-associated infections in Brazil: systematic review and meta-analysis. **Archives Of Public Health**, v. 79, n. 1, p. 1-10, 2021.

GAJIC, I.; JOVICEVIC, M.; MILIC, M.; *et al.* Clinical and molecular characteristics of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* ST636 outbreak at a neonatal intensive care unit in Serbia. **Journal Of Hospital Infection**, v. 112, p. 54-60, 2021.

GALES, A. C. *et al.* Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: results from the sentry antimicrobial surveillance program (1997-2016). **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. 34-46, 2019.

GLASER, M. A. *et al.* Neonatal Sepsis. **Advances In Neonatal Care**, v. 21, n. 1, p. 49-60, 2020.

HARTMANN, R. C. B.; KAKITANI, D. H.; SAWADA, A. Y. A prevalência bacteriana de colonização versus infecção de pacientes internados em UTI's. **Revista Uningá**, v. 1, n. 55, p. 97-105, 2018.

HUSSAIN, K. *et al.* Intravenous vs intravenous plus aerosolized colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia – a matched case–control study in neonates. **Expert Opinion On Drug Safety**, v. 19, n. 12, p. 1641-1649, 2020.

IBRAHIM, M. E. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia: risk factors, antimicrobial resistance patterns and mechanisms of carbapenem resistance. **Annals Of Clinical Microbiology And Antimicrobials**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2019.

IBRAHIM, S. *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 10, p. 6987-6998, 2021.

JESUS, B. R. M. Atuação do (a) enfermeiro (a) na prevenção e controle das infecções hospitalares na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Pubsaúde**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2020.

KYRIAKIDIS, I. *et al.* *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. **Pathogens**, v. 10, n. 3, p. 373-403, 2021.

LEE, C-R. *et al.* Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, v. 7, p. 1-35, 2017.

LIMA, M. D. O. *et al.* Associação entre peso ao nascer, idade gestacional e diagnósticos secundários na permanência hospitalar de recém-nascidos prematuros. **Reme-Revista Mineira de Enfermagem**, v. 26, p. 1-11, 2022.

MACIEL, W.G. *et al.* Clonal spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit. **Journal Of Hospital Infection**, v. 98, n. 3, p. 300-304, 2018.

MAHICH, S. *et al.* *Acinetobacter* Sepsis Among Out-born Neonates Admitted to Neonatal Unit in Pediatric Emergency of a Tertiary Care Hospital in North India. **The Indian Journal Of Pediatrics**, v. 88, n. 2, p. 127-133, 2020.

MALAQUIAS, C. F. V. *et al.* Fatores de risco da sepse neonatal tardia: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 2, p. 1-8, 2022.

MASHAU, R. C. *et al.* Culture-confirmed neonatal bloodstream infections and meningitis in South Africa, 2014–19: a cross-sectional study. **The Lancet**, v. 10, n. 1, p. 1170-1178, 2022.

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

MENEZES, R. P. *et al.* Healthcare-associated infections in high-risk neonates: temporal trends in a national surveillance system. **Early Human Development**, v. 158, p. 105394, 2021.

MIR, M. A. *et al.* Isolation, characterization and prevention of various microbial strains in NIC unit and PIC unit. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021.

MORRISON, L.; ZEMBOWER, T. R. Antimicrobial Resistance. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America**, v. 30, n. 4, p. 619-635, 2020.

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. 119-148, 2020.

NAZIR, A. Multidrug-resistant *Acinetobacter* septicemia in neonates: a study from a teaching hospital of northern India. **Journal Of Laboratory Physicians**, v. 11, n. 01, p. 23-28, 2019.

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

OLIVEIRA, A. S. F.; LINHARES, M. I.; MEDEIROS, D. P. F. Análise do perfil de sensibilidade a fármacos em bactérias isoladas em UTI neonatal (UTIN). **Essentia - Revista de Cultura, Ciência e Tecnologia da Uva**, p. 60-67, 2020.

OLIVEIRA, C. R. V.; SORTE, N. C. A. B. Caracterização dos fatores de risco e ocorrência de óbito em recém-nascidos com diagnóstico de sepse neonatal em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Research, Society And Development**, v. 11, n. 3, p. 1-13, 2022.

PACE, E.; YANOWITZ, T.. Infections in the NICU: neonatal sepsis. **Seminars In Pediatric Surgery**, v. 31, n. 4, p. 1-6, 2022.

PILLAY, D. *et al.* Neonatal sepsis in a tertiary unit in South Africa. **Bmc Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021.

PRATES, I. C. R. F.; COZAC, E. E. Perfil Epidemiológico e o Gerenciamento do Uso Racional de Antibióticos na UTI Neonatal da Santa Casa de Anápolis. **Brazilian Journal Of Development**, v. 7, n. 10, p. 98587-98603, 2021.

PRAZERES, L. E. N. *et al.* Atuação do enfermeiro nos cuidados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal: revisão integrativa da literatura. **Research, Society And Development**, v. 10, n. 6, p. 1-13, 2021.

QUEIROZ, Y. M. de; MACIEL, I. A.; SANTOS, F. da S. dos. Mecanismo de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* e suas implicações no controle das infecções hospitalares. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 54, n. 1, p. 37-43, 2022.

RANGELOVA, V. *et al.* Surveillance of Nosocomial Infections in a Bulgarian Neonatal Intensive Care Unit. **Folia Medica**, v. 62, n. 4, p. 753-761, 2020.

REDDY, K. *et al.* A retrospective analysis of pathogen profile, antimicrobial resistance and mortality in neonatal hospital-acquired bloodstream infections from 2009–2018 at Tygerberg Hospital, South Africa. **Plos One**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2021.

ROCHA, A. P. S. *et al.* Perfil epidemiológico das leveduroses sistêmicas em Unidades de Terapia Intensiva de hospitais públicos da cidade do Recife – PE, Brasil. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19098-19111, 2020.

RÖDER, D. v. D. de B. *et al.* Surtos bacterianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: histórico de cinco anos. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 26, n. 2, p. 136-140, 2019.

SANTOS, I. S.; FARAY, H. E. F. G. Infecções primárias de corrente sanguínea em recém-nascidos internados em UTI neonatal de um hospital universitário. **Revista de pesquisa em saúde**, v. 20, n. 2, p. 71-75, 2019.

SANTOS, N. M. dos; FARIA, T. A. V. RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO: revisão integrativa acerca das consequências da pele imatura como primeira barreira imunológica. **Brazilian Medical Students**, v. 5, n. 8, p. 1-6, 2021.

SANTOS, Y. M.; SILVA, B. R. M. Q.; REIS, B. C. C. Fatores de riscos relacionados a mortalidade de neonatos em uma unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 3, p. 1-9, 2023.

SILVA, E. P. *et al.* Identificação dos principais patógenos responsáveis por Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal: revisão integrativa. **Research, Society And Development**, v. 11, n. 6, p. 1-16, 2022.

SILVA, S. da *et al.* Tempo de ocorrência da colonização de recém-nascidos por microrganismos de importância epidemiológica em unidade de terapia intensiva. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 10826-10840, 2022.

SILVA, S. R. P. *et al.* Assistência de enfermagem na uti neonatal: dificuldades enfrentadas pelos enfermeiros e prejuízos causados aos recém-nascidos. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 9464-9473, 2020.

SOBOUTI, B. *et al.* Pan drug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections among burnt children. **Medical Journal Of The Islamic Republic Of Iran**, v. 24, n. 34, p. 1-4, 2020.

SOUSA, N. A. de *et al.* Sepsis neonatal – perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 1, p. 46-51, 2019.

THATRIMONTRICHAI, A. *et al.* Intervention to reduce carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 6, p. 710-715, 2020.

THATRIMONTRICHAI, A. *et al.* Neonatal multidrug-resistant bacterial meningitis: a 29-year study from a tertiary hospital in Thailand. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, v. 15, n. 07, p. 1021-1026, 2021.

THATRIMONTRICHAI, A. *et al.* Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in the neonate: a case-case-control study. **Journal Of Infection And Chemotherapy**, v. 22, n. 7, p. 444-449, 2016.

THATRIMONTRICHA, A. *et al.* Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-resistant *Acinetobacterbaumannii* Bacteremia in Neonatal Intensive Care Unit: A Case-case-control Study. **Antimicrobial Reviews**, v. 1, n. 32, p. 140-145, 2013.

THOMAS, R. *et al.* Prevalence, antimicrobial susceptibility profiles and case fatality rates of *Acinetobacter Baumannii* sepsis in a neonatal unit. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, v. 12, n. 04, p. 211-219, 2018.

VARGAS, J. M. *et al.* Impacto de un programa de vigilancia activa y medidas de control de infecciones sobre la incidencia de bacilos gram negativos resistentes a carbapenems en una unidad de cuidados intensivos. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 54, n. 2, p. 134-142, 2022.

VILLALÓN, P. *et al.* Dynamics of a Sporadic Nosocomial *Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii* Complex Population. **Frontiers In Microbiology**, v. 10, p. 1-8, 2019.

VRANCIANU, C. O. *et al.* Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii*. **Microorganisms**, v. 8, n. 6, p. 935-975, 2020.

WHITEWAY, C. *et al.* *Acinetobacter baumannii*. **Trends In Microbiology**, v. 30, n. 2, p. 199-200, 2022.

WILAR, R. *et al.* Causative Bacteria, Risk Factors and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal Intensive Care Unit. **Azerbaijan Medical Journal**, v. 62, n. 10, p. 6421-6430, dez. 2022.

WOON, J. J. *et al.* Molecular Epidemiological Investigation and Management of Outbreak Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Neonatal Intensive Care Unit. **Microorganisms**, v. 1073, n. 11, p. 1-11, 2023.