

***Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos no Hospital Universitário de Santa Maria, Rio Grande do Sul**

Carbapenem-resistant Acinetobacter spp. and Pseudomonas aeruginosa at the University Hospital of Santa Maria, Rio Grande do Sul state, Brazil

Silvana Oliveira dos Santos¹, Daiane Brezolin², Rosmari Hörner³

¹Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFSM, Santa Maria, RS; ²Farmacêutica, formada pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS; ³ Professora Associada do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UFSM, Santa Maria, RS.

Este estudo recebeu auxílio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

RESUMO

Objetivos: Avaliar as características de sensibilidade a antimicrobianos de *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos, isolados entre agosto de 2011 a janeiro de 2012 de pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria, na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo através da consulta ao banco de dados do Laboratório de Microbiologia, onde foram incluídos todos os isolados de *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* provenientes de diferentes espécimes clínicos coletados de pacientes internados que apresentaram resistência ou perfil intermediário aos antimicrobianos carbapenêmicos de uso neste nosocômio (imipenem, meropenem e ertapenem) verificados através de metodologia convencional pela técnica de difusão do disco (Kirby-Bauer) ou metodologia automatizada (MicroScan® – Siemens) de acordo com as normas preconizadas pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute*.

Resultados: No período estudado foram encontradas 58 amostras de bacilos Gram-negativos não fermentadores resistentes aos carbapenêmicos, sendo 32 do gênero *Acinetobacter* e 26 *P. aeruginosa*. *Acinetobacter* spp. foi mais isolado na Unidade de Tratamento Intensivo, enquanto *P. aeruginosa* prevaleceu no Pronto Atendimento e no Ambulatório. Ambos os microrganismos provieram principalmente de secreções respiratórias.

Conclusões: Neste estudo *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* apresentaram elevada resistência aos antimicrobianos. A polimixina B mostrou-se um bom antimicrobiano para o tratamento de infecções por microrganismos resistentes aos carbapenêmicos neste nosocômio.

DESCRIPTORIOS: *Acinetobacter* spp.; *Pseudomonas aeruginosa*; CARBAPENÊMICOS; RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS; MULTIRRESISTÊNCIA; INFECÇÃO HOSPITALAR; INFECÇÕES POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS.

ABSTRACT

Aims: To evaluate the characteristics of antimicrobial susceptibility of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from August 2011 to January 2012 from inpatients at the University Hospital of Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil.

Methods: A retrospective study was conducted by consulting the database of the Microbiology Laboratory, which included all isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* from different clinical specimens collected from hospitalized patients who had resistant or intermediate profile to carbapenemic antimicrobials used in this hospital (imipenem, meropenem and ertapenem) verified through conventional methodology by disc diffusion (Kirby-Bauer) or automated method (MicroScan® – Siemens) according to the standards recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute.

Results: In the studied period 58 samples of nonfermenters Gram-negative bacilli resistant to carbapenems were found, 32 of the genus *Acinetobacter* and 26 of *P. aeruginosa*. *Acinetobacter* spp. was more isolated in the intensive care unit, while *P. aeruginosa* prevailed in the emergency and outpatient departments. Both microorganisms came mainly from respiratory secretions.

Conclusions: In this study, *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* showed high antimicrobial resistance. Polymyxin B was a good antimicrobial for the treatment of infections caused by microorganisms resistant to carbapenems in this hospital.

KEY WORDS: *Acinetobacter* spp.; *Pseudomonas aeruginosa*; CARBAPENEMS; ANTIBIOTIC RESISTANCE, BACTERIAL; MULTIDRUG RESISTANCE; NOSOCOMIAL INFECTIONS; GRAM-NEGATIVE BACTERIAL INFECTIONS.

Recebido em novembro de 2013; aceito em abril de 2014.

Endereço para correspondência / Corresponding Author:

ROSMARI HÖRNER
Av. Roraima, nº 1000 – Cidade Universitária, Camobi
CEP 97105-900 Santa Maria, RS, Brasil
Telefone: (55) 3220-8751
E-mail: rosmari.ufsm@gmail.com



<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

INTRODUÇÃO

Acinetobacter spp. e *Pseudomonas aeruginosa* são bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose (BGN-NF), que possuem grande importância clínica por constituírem dois agentes frequentemente envolvidos em infecções nosocomiais e apresentarem múltipla resistência a drogas antimicrobianas, despertando preocupações aos profissionais da saúde, principalmente em relação a pacientes que se encontram em uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI).¹⁻³ Esses microrganismos possuem ampla distribuição na natureza e, por apresentarem necessidades nutricionais mínimas, conseguem sobreviver por longos períodos em superfícies secas e úmidas, podendo ser encontrados no solo, água e alimentos, além de colonizar a pele de seres humanos saudáveis e locais úmidos do corpo humano, como a orofaringe, períneo, mucosa nasal e axilas. Em ambientes hospitalares tornam-se uma ameaça aos pacientes imunodeprimidos, podendo provocar infecções nos aparelhos respiratório e urinário e nos sítios de cateterização, progredindo para septicemias.⁴⁻⁶

Os fatores de risco para infecções hospitalares por *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* incluem práticas invasivas como ventilação mecânica, cateter urinário, cateter arterial, permanência prolongada em UTI e uso prévio de antimicrobianos, como cefalosporinas de terceira geração, fluorquinolonas ou carbapenêmicos, sendo que o uso dos últimos se constitui em fator de risco significativo para o desenvolvimento da multirresistência.⁷⁻¹⁰

Devido ao crescente aumento no isolamento de BGN-NF resistentes às cefalosporinas de terceira e quarta gerações, os carbapenêmicos passaram a ser a principal opção terapêutica contra esses microrganismos.¹¹ Diversos mecanismos de resistência contribuem para o aumento no isolamento de cepas resistentes a esta classe de antimicrobianos, como a baixa permeabilidade da membrana externa devido à perda da porina, a superexpressão de bombas de efluxo, a hidrólise enzimática com produção de enzimas inativadoras de aminoglicosídeos e de beta-lactamases e a presença de proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs – do inglês, *penicillin-binding proteins*) com baixa afinidade por carbapenêmicos.^{2,5} O expressivo aumento de isolados clínicos multirresistentes de *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* certamente é consequência do uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro, sobretudo os carbapenêmicos, limitando as opções de tratamento para as infecções causadas por esses microrganismos.¹²

Nosso estudo teve por objetivo avaliar as características de sensibilidade aos antimicrobianos de *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* resistentes aos

carbapenêmicos, obtidos de culturas efetuadas de pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), em Santa Maria, RS, Brasil.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo através da consulta ao banco de dados do Laboratório de Microbiologia do HUSM, de agosto de 2011 a janeiro de 2012. Nesse período foram isoladas todas as amostras de BGN-NF resistentes aos carbapenêmicos dos gêneros *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa*, provenientes de diferentes espécimes clínicos coletados de pacientes internados. Este nosocômio, localizado na cidade de Santa Maria, no sul do Brasil, presta atendimento terciário para a região central do estado do Rio Grande do Sul, contando com 291 leitos de internação, sendo 37 de tratamento intensivo.

As amostras representadas pelas secreções respiratórias (escarro e aspirado traqueal) ponta de cateter, secreção biliar, drenagem de tórax e secreção peritoneal foram coletadas pelos médicos e/ou paramédicos do HUSM (enfermeiros, fisioterapeutas). As secreções das escaras, secreção de membro inferior esquerdo e secreção de pé diabético, foram coletadas com o auxílio de swab; as amostras de urina com a coleta do jato médio; e o sangue por punção de veia periférica.

Foram incluídos no estudo todos os isolados de *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* que apresentaram resistência ou perfil intermediário aos antimicrobianos carbapenêmicos de uso neste nosocômio (imipenem, meropenem e ertapenem) verificados utilizando metodologia convencional pela técnica de difusão do disco de Kirby-Bauer ou através da metodologia automatizada (MicroScan®, Siemens-Erlangen, Germany). Para avaliar a sensibilidade frente à polimixina B nos isolados de *P. aeruginosa* foi utilizada a difusão do disco, enquanto para os isolados de *Acinetobacter* spp., foi realizado o *E-test*® (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) de acordo com as normas preconizadas pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute*.¹³⁻¹⁴ Somente a primeira amostra bacteriana de *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* isolada de cada paciente foi utilizada.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria e aprovado sob número CAAE 0125.0.243.000-06.

RESULTADOS

No período em estudo foram encontradas 58 amostras de BGN-NF resistentes aos carbapenêmicos, sendo 32 de *Acinetobacter* spp. (27 de *Acinetobacter*

baumannii, quatro de *Acinetobacter* spp. e uma de *Acinetobacter lwoffii*) e 26 de *P. aeruginosa*, provenientes de diversas amostras clínicas de pacientes internados no HUSM.

Os isolados de *Acinetobacter* spp. provieram de 23 secreções respiratórias (71,8%) e seis secreções em geral (18,8%), que incluem ponta de cateter, escaras, secreção de infecção em membro inferior e secreção de pé diabético, duas amostras de urina (6,2%) e uma amostra de sangue (3,1%).

Para *P. aeruginosa*, os sítios foram: secreções respiratórias 14 (53,9%), sangue sete (26,9%), secreções em geral quatro (15,4%), incluindo secreção de

cateter, secreção biliar, drenagem de tórax e secreção peritoneal, e urina um (3,8%).

Na UTI adulto ocorreu o isolamento do maior número de *Acinetobacter* spp. com 18 isolados (56,2%), enquanto *P. aeruginosa* foi mais isolada no Pronto Atendimento, com sete casos (27,0%) seguido da UTI adulto com seis casos (23,0%) (**Tabela 1**).

O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos testados para os isolados de *Acinetobacter* spp. encontra-se na **Tabela 2** e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos testados nos isolados de *P. aeruginosa* está descrito na **Tabela 3**.

Tabela 1. Amostras positivas para *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos isolados no Hospital Universitário de Santa Maria no período de 26/08/2011 a 27/01/2012 conforme a unidade hospitalar. Santa Maria, RS

Unidade Hospitalar	<i>Acinetobacter</i> spp. amostras positivas/amostras testadas (%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> amostras positivas/amostras testadas (%)
Pronto Atendimento	3/32 (9,4)	7/26 (27,0)
Unidade de Tratamento Intensivo Adulto	18/32 (56,2)	6/26 (23,0)
Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal	1/32 (3,1)	1/26 (3,9)
Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica	–	1/26 (3,9)
Unidade Coronariana Intensiva	1/32 (3,1)	–
Clínica Médica I	1/32 (3,1)	–
Clínica Médica II	4/32 (12,5)	3/26 (11,5)
Clínica Cirúrgica	1/32 (3,1)	2/26 (7,7)
Sala de Recuperação	–	2/26 (7,7)
Bloco Cirúrgico	–	2/26 (7,7)
Ambulatório	1/32 (3,1)	2/26 (7,7)
Unidade de Nefrologia	2/32 (6,2)	–

Tabela 2. Perfil de sensibilidade de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos no Hospital Universitário de Santa Maria no período de 26/08/2011 a 27/01/2012. Santa Maria, RS

Antimicrobiano ^a	Sensíveis n (%)	Intermediários n (%)	Resistentes n (%)	Número total de isolados testados
Tetraciclina (B)	19 (63,3)	11 (36,7)	–	30
Polimixina B (O)	8 (100,0)	–	–	8
Meropenem (A)	2 (6,2)	–	30 (93,7)	32
Ampicilina-Sulbactam (A)	2 (6,4)	3 (9,7)	26 (83,9)	31
Amicacina (B)	1 (3,1)	–	31 (96,9)	32
Levofloxacino (A)	1 (3,41)	–	28 (96,5)	29
Ticarcilina-Ácido Clavulânico (B)	–	2 (6,9)	27 (93,1)	29
Tobramicina (A)	–	1 (3,6)	27 (96,4)	28
Imipenem (A)	–	1 (8,3)	11 (91,7)	12
Cefepime (B)	–	–	30 (100,0)	30
Cefotaxima (B)	–	–	29 (100,0)	29
Ceftazidima (A)	–	–	32 (100,0)	32
Ceftriaxona (B)	–	–	32 (100,0)	32
Ciprofloxacino (A)	–	–	31 (100,0)	31
Gentamicina (A)	–	–	30 (100,0)	30
Sulfametozaxol-Trimetoprim (B)	–	–	30 (100,0)	30

^a Grupo a que pertence o antimicrobiano, de acordo com o *Clinical And Laboratory Standards Institute* 2012.¹⁴

Grupo A: primeira escolha, testados e reportados na rotina; Grupo B: primeira escolha, testados e reportados seletivamente, agentes importantes principalmente em infecções nosocomiais; Grupo O: outros não rotineiramente utilizados.

Tabela 3. Perfil de sensibilidade dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos no Hospital Universitário de Santa Maria no período de 26/08/2011 a 27/01/2012. Santa Maria, RS

Antimicrobiano ^a	Sensíveis n (%)	Intermediárias n (%)	Resistentes n (%)	Número total de isolados testados
Polimixina B (O)	18 (100,0)	–	–	18
Ciprofloxacino (B)	16 (61,5)	–	10 (38,5)	26
Tobramicina (A)	16 (61,5)	–	10 (38,5)	26
Levofloxacino (B)	15 (60,0)	–	10 (40,0)	25
Amicacina (B)	13 (52,8)	–	12 (48,0)	25
Piperacilina-Tazobactam (B)	12 (46,1)	–	14 (53,8)	26
Cefepime (B)	10 (40,0)	6 (24,0)	9 (36,0)	25
Gentamicina (A)	10 (40,0)	4 (16,0)	11 (44,0)	25
Norfloxacino (U)	10 (100,0)	–	–	10
Aztreonam (B)	7 (77,8)	2 (22,2)	–	9
Ceftazidima(A)	6 (24,0)	3 (12,0)	16 (64,0)	25
Meropenem (B)	5 (21,7)	5 (21,7)	13 (56,2)	23
Imipenem (B)	1 (4,2)	3 (12,5)	20 (83,3)	24
Cefotaxima (A)	–	1 (8,3)	11 (91,7)	12
Ceftriaxona (B)	–	–	2 (100,0)	2

^a Grupo a que pertence o antimicrobiano, de acordo com o *Clinical And Laboratory Standards Institute* 2012.¹⁴

Grupo A: primeira escolha, testados e reportados na rotina; Grupo B: primeira escolha, testados e reportados seletivamente, agentes importantes principalmente em infecções nosocomiais; Grupo O: outros não rotineiramente utilizados; Grupo U: teste suplementar para urina.

A identificação da resistência frente aos carbapenêmicos para *Acinetobacter* spp. foi realizada em 29 (90,6%) isolados por sistema automatizado (MicroScan® – SIEMENS) e os três (9,4%) restantes pelo método convencional de difusão do disco; para os isolados de *P. aeruginosa* 13 (50,0%) foram identificados pelo método automatizado e 13 (50,0%) pelo método convencional.

DISCUSSÃO

No mundo todo, o aumento na prevalência de infecções hospitalares causadas por microrganismos multirresistentes, principalmente *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* comprometeu a seleção adequada do tratamento, ocasionando com isso um aumento na mortalidade de pacientes imunodeprimidos acometidos por infecções por esses microrganismos.^{3,5,6,15}

Acinetobacter spp. é um patógeno oportunista, que pode causar desde infecções leves até mais severas, sendo frequentemente envolvido como agente etiológico de infecções do trato respiratório.¹⁶ Conforme estudo realizado por Ferreira et al.,¹⁷ *Acinetobacter* spp. foi mais frequentemente isolado no aspirado traqueal (26,0%), seguido por escarro (20,0%), sangue (13,0%), urina (9,0%), cateteres (8,0%), secreções (6,0%) e queimaduras (4,0%). Em nosso estudo, o *Acinetobacter* spp. foi o microrganismo mais isolado nas secreções respiratórias (71,8%), seguido das secreções em geral

(18,8%), das infecções do trato urinário (6,2%) e da corrente sanguínea (3,1%).

Em relação à unidade onde os pacientes estavam internados, uma pesquisa no Hospital Geral de Fortaleza, realizada por Pontes et al.,¹⁸ constatou que a UTI adulto possuía a maior prevalência de *Acinetobacter baumannii* com (42,0%), dado semelhante ao encontrado em nosso estudo (56,2%). Essa unidade, em razão da gravidade das doenças, do tempo prolongado de internação, e dos procedimentos invasivos, tem sido um local de crescente isolamento deste tipo de microrganismo.¹⁹

As secreções respiratórias foram o espécime clínico onde observamos o maior isolamento de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos. Resultados da rede de vigilância *National Healthcare Safety Network* (NHSN), dos Estados Unidos, citam a *P. aeruginosa* como sendo o segundo agente etiológico mais importante em pneumonias associadas à ventilação assistida e o quarto em infecções urinárias causadas por cateter urinário.²⁰ Em outro estudo, realizado por Marques et al.²¹ em Belém do Pará, foi observado maior isolamento de *P. aeruginosa* na urina (34,1%), seguido de secreções em geral (27,1%), lavado brônquico (21,2%), cateter central de curta permanência (9,4%), sonda (3,5%), escarro (3,5%) e hemocultura (1,2%).

Em relação à unidade de isolamento, a *P. aeruginosa* na presente pesquisa foi mais frequentemente isolada na unidade de Pronto Atendimento, seguida da UTI

adulto. Um estudo realizado por Teixeira et al.²² em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, refere que o pronto socorro é uma importante via de admissão de pacientes graves, que requerem maior número de procedimentos invasivos, aumentando dessa forma os riscos de contrair infecção por bactérias multirresistentes.

Torna-se importante o conhecimento do perfil de sensibilidade de bactérias como *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., pois a resistência aos carbapenêmicos está crescendo e as opções terapêuticas são limitadas, dificultando assim a erradicação da infecção provocada por esses microrganismos.²³⁻²⁴ Analisando o perfil de sensibilidade dos isolados de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos em estudo, 63,3% foram sensíveis à tetraciclina, perfil semelhante ao do estudo realizado por Figueiredo et al.⁶ em Niterói, Rio de Janeiro, que encontrou 71,9% de sensibilidade frente à tetraciclina.

Todos os isolados de *Acinetobacter* spp. e de *P. aeruginosa* desta pesquisa foram sensíveis à polimixina B, evidenciando que este antimicrobiano constitui uma alternativa para o tratamento das infecções causadas por esses microrganismos multirresistentes. Monteiro et al.,²⁵ na Espanha, encontraram somente 57,0% de sensibilidade à polimixina B frente aos isolados de *Acinetobacter* spp. Em pesquisa no hospital de São José dos Campos, São Paulo, realizada por Alves et al.,²⁶ todos os isolados de *P. aeruginosa* dos pacientes da UTI adulto foram sensíveis à polimixina B.

No presente estudo, frente à classe das fluorquinolonas, *P. aeruginosa* apresentou 61,5% de sensibilidade para ciprofloxacino e 60,0% para levofloxacino; Figueiredo et al.,²⁷ em Recife, Pernambuco, encontraram 49,7% de sensibilidade ao ciprofloxacino entre as cepas de *P. aeruginosa* de sua pesquisa. Em relação à sensibilidade aos aminoglicosídeos, os isolados de *P. aeruginosa* apresentaram-se 61,5% sensíveis à tobramicina e 52,0% à ampicilina; enquanto Almeida et al.,²⁸ em Belém, Pará, encontraram 41,6% dos isolados de *P. aeruginosa* sensíveis à tobramicina. No

estudo já citado, Figueiredo et al.²⁷ observaram uma taxa de 59,4% de sensibilidade de *P. aeruginosa* à ampicilina.

Nos últimos anos, o aumento na frequência de isolamento hospitalar de microrganismos resistentes às cefalosporinas de terceira e quarta gerações levou ao aumento na utilização de antimicrobianos β -lactâmicos mais potentes, como os carbapenêmicos, que já foram considerados a terapia de eleição para o tratamento de infecções graves por *Acinetobacter baumannii* e *P. aeruginosa*.²⁹ Este tipo de pressão selecionou as bactérias mais resistentes a produzir mecanismos multifatoriais, como a redução na expressão de porinas, aumento na expressão da bomba de efluxo, entre outros.³⁰ Atualmente, consideram-se as enzimas carbapenemases como as principais responsáveis pela resistência dos BGN-NF aos carbapenêmicos.³¹

O crescente surgimento da resistência aos carbapenêmicos fez ressurgir a utilização das polimixinas, que tiveram seu uso restrito no início dos anos de 1980, devido à sua toxicidade, especialmente nefrotoxicidade.⁴ Porém, atualmente, esses antimicrobianos mostram-se bastante eficazes para o tratamento de cepas multirresistentes. Cabe ressaltar que o emprego da polimixina B deve ser cauteloso, pois já existem relatos de resistência à mesma.³²

Este estudo foi efetuado devido à expressiva prevalência de BGN-NF resistentes aos carbapenêmicos isolados de pacientes adultos no HUSM, e seus envolvimento na colonização/infecção. Os dados apresentados representam a realidade de um hospital escola de complexidade terciária.

No presente estudo, os isolados de *Acinetobacter* spp. e *P. aeruginosa* apresentaram maior prevalência nas secreções respiratórias e elevada resistência aos antimicrobianos. Entre os antimicrobianos testados, não foi encontrada nenhuma resistência à polimixina B, podendo este antimicrobiano ser utilizado como tratamento de pacientes graves, infectados por esses microrganismos, em nosso nosocômio.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a toda a equipe de funcionários do setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

REFERÊNCIAS

1. Gales AC, Menezes LC, Silbert S, Sader HS. Dissemination in distinct Brazilian regions of na epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase. J Antimicrob Chemother. 2003;52:699-702.
2. Mendes RE, Castanheira M, Pignatari ACC, Gales AC. Metallo- β -lactamases. J Bras Patol Med Lab. 2006;42:103-13.

3. Laranjeira VS, Marchetti DP, Steyer JR, Corção G, Picoli SV. Pesquisa de *Acinetobacter* sp e *Pseudomonas aeruginosa* produtores de metalo- β -lactamase em hospital de emergência de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:462-4.
4. Karageorgopoulos DE, Falagas M.E. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:751-62.
5. Trabulsi LR, Alterthum F. *Microbiologia*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 359-68.
6. Figueiredo DQ, Castro LFS, Santos KRN, Teixeira LM, Mondino SSB. Detecção de metalo-beta-lactamases em amostras hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. *J Bras Patol Med Lab*. 2009;45:177-84.
7. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:939-51.
8. Graf T, Fuentefria D B, Corção G. Ocorrência de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes produtoras de metalo- β -lactamases *bla_{spm-1}* em amostras clínicas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41:306-8.
9. Tsai HT, Wang JT, Chen CJ, Chang SC. Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:298-305.
10. Deris ZZ, Harun A, Omar M, Johari M R. The prevalence and risk factors of nosocomial *Acinetobacter* blood stream infections in tertiary teaching hospital in north-eastern Malaysia. *Trop Biomed*. 2009;26:123-9.
11. Lee k, Lern YS, Young D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the hodge test and the imipenem-EDTA Double-disk synergy test for differentiating metallo- β -lactamase producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4623-9.
12. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*. 2009;73:355-63.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first Informational Supplement (M100-S21). USA; 2011.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second Informational Supplement (M100-S22). USA; 2012.
15. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahn DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1681-8.
16. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* Species. Em Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6ª ed. New York: Churchill Livingstone. 2005; 2632-6.
17. Ferreira AE, Marchetti DP, Cunha GR, Oliveira LM, Fuentefria DB, Dall-Bello AG, Barth AL, Corção G. Molecular characterization of clinical multiresistant isolates of *Acinetobacter* sp. From hospitals in Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44:725-30.
18. Pontes VMO, Menezes EA, Cunha FA, Ângelo MRF, Salviano MNC, Oliveira IRN. Perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* a antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva e semi-intensiva do Hospital Geral de Fortaleza. *RBAC*. 2006;38:123-6.
19. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:813-21.
20. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollack DA et al. NHSN annual update antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:996-1011.
21. Marques PB, Vieira ABR, Farias MG, Silva ROF, Vieira JMS. Perfil de suscetibilidade à antibióticos de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas no centro de diagnóstico Unimed Belém – Pará. *RBAC*. 2007;39:175-7.
22. Teixeira PLZ, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Hallal RC, Moreira JS. Pneumonia associada a ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Bras Pneumol*. 2004;30:540-8.
23. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1254-63.
24. Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47:409-20.
25. Monteiro JG, Leyba CO, Jiménez-Jiménez AE, Almodóvar AEB, Garrrndia JLG, Wittell MB, Lara SLG, Osuna JM. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilador associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: A comparison with imipenem susceptible VAP. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1111-5.
26. Alves LNS, Oliveira CR, Silva LAP, Gervásio SMD, Alves SR, Sgavioli, GM. Hemoculturas: estudo da prevalência dos microrganismos e perfil de sensibilidade dos antibióticos utilizados em unidade de terapia intensiva. *J Health Sci Inst*. 2012;30:44-7.
27. Figueiredo EAP, Ramos H, Maciel MAV, Vilar MCM, Loureiro NG, Pereira RG. *Pseudomonas Aeruginosa*: frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no Recife/PE. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19:421-7.
28. Almeida MGC, Chase SAN, Coelho, MZR, Damasceno CEC, Dolabela MF. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos em *Pseudomonas aeruginosa* de origem hospitalar e ambulatorial oriundas de laboratórios público e privado, em Belém, estado do Pará. *RBAC*. 2012;44:44-9.
29. Martins AF, Barth AL. *Acinetobacter* multirresistente – um desafio para a saúde pública. *Sci Med*. 2013;23(1):56-62.
30. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(2):106-19.
31. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):826-36.
32. Zavascki AP, Goldani LZ Li, J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1206-15. 