

Resistência Bacteriana de Isolados de *Acinetobacter baumannii* em UTI

Franciele de Medeiros Yabumoto¹, Juliane Cristina Costa Oliveira²

1 - Farmacêutica-Bioquímica, Especialista em Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar, Mestre em Microbiologia, Doutoranda em Ciências da Saúde

2 - Médica Especialista em Infectologia, Membro da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

Resumo

Resistência bacteriana de isolados de *Acinetobacter baumannii* em UTI

Espécies de *Acinetobacter* têm emergido como importantes patógenos hospitalares e o *A. baumannii* tem se mostrado um dos patógenos gram-negativos mais difíceis de serem tratados, frequentemente multirresistentes e acometendo principalmente pacientes críticos associados com alto risco de vida. O *A. baumannii* tem uma importância clínica devido à tendência de transmissão cruzada, particularmente em Unidade de Terapia Intensiva, onde numerosos surtos são encontrados.

Palavras-chave: Resistência bacteriana, Unidade de Terapia Intensiva

Summary

Bacterial resistance of isolates of *Acinetobacter baumannii* in ICU

Acinetobacter species have emerged as important nosocomial pathogens and *A. baumannii* has been one of the most difficult gram-negative pathogens to treat, often multidrug resistant and usually affecting critically ill patients associated with high risk of life. *A. baumannii* has a clinical importance because of the tendency of cross transmission, particularly in the Intensive Care Unit, where numerous outbreaks are found.

Keywords: Bacterial resistance, Intensive Care Unit

Introdução

Espécies de *Acinetobacter* têm emergido como importantes patógenos hospitalares e o *A. baumannii* tem se mostrado um dos patógenos gram-negativos mais difíceis de serem tratados, frequentemente multirresistentes e acometendo principalmente pacientes críticos associados com alto risco de vida (1, 2). O *A. baumannii* tem uma importância clínica devido à tendência de transmissão cruzada, particularmente em UTI (unidade de terapia intensiva), onde numerosos surtos são encontrados (3).

O *Acinetobacter baumannii* tem sido isolado de diferentes tipos de infecções oportunistas, incluindo septicemia, pneumonia, endocardite, meningite, peritonite em pacientes submetidos à diálise peritoneal, infecção de pele e tecidos, e infecção do trato urinário. O trato respiratório inferior e o trato urinário possuem uma particular importância nas UTIs, estando provavelmente relacionados aos procedimentos invasivos utilizados nestas unidades (4, 5).

A realização de 20 estudos caso-controle com análise multivariada demonstrou o uso de antibióticos como fator de risco mais comum

para infecção por *A. baumannii* (7). A terapia antimicrobiana com carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração é implicada como a mais comum seguida da utilização de fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e metronidazol (7, 8).

Pacientes com *A. baumannii* multirresistente apresentam tempo de permanência no hospital e UTI maiores do que aqueles com infecção por *A. baumannii* sensíveis. Da mesma forma as taxas de mortalidade e custos hospitalares são maiores para aqueles com *A. baumannii* multirresistente em relação aos sensíveis (9).

O estudo de Rodriguez-Bano et

al. (10) resultou em 78% de infecção por *A. baumannii* multirresistente com mortalidade de 53,4% e Levin *et al.* (11) obtiveram uma mortalidade de 80% nos casos de infecção por *A. baumannii* multirresistente durante um surto em um hospital brasileiro, no qual somente pacientes com infecção urinária sobreviveram.

Resistência bacteriana

O *A. baumannii* está implicado cada vez mais em infecções hospitalares adquiridas, afetando principalmente pacientes em UTI debilitados, nos quais as infecções estão associadas com altas taxas de mortalidade. Este organismo apresenta uma habilidade espetacular de desenvolver resistência antimicrobiana a múltiplos antibióticos, como β -lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas e apresenta altas proporções de resistência-cruzada a estas drogas (12). As práticas na UTI contribuem para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana em virtude da ampla utilização de antibióticos de espectro ampliado por paciente (7).

Certas características desses organismos estão relacionadas com a virulência das cepas envolvidas nas infecções, como por exemplo: a presença de cápsula polissacarídea; a adesão às células do epitélio humano; a produção de enzimas que danificam os lipídeos do tecido e o potencial tóxico, através dos componentes lipopolissacarídeos da parede da célula e a presença de lipídeo A. A produção de endotoxinas é provavelmente responsável pelos sintomas da doença observados durante a septicemia por *Acinetobacter spp* (4).

Vários mecanismos de resistência bacteriana são reconhecidos nestas bactérias e uma terapia combinada

geralmente é necessária para um tratamento efetivo das infecções por *Acinetobacter spp.* Essas dificuldades terapêuticas em conjunto com o fato de essas bactérias terem uma capacidade de sobrevivência longa no ambiente hospitalar correspondem a um aumento nas oportunidades de transmissão entre os pacientes, através de reservatórios humanos ou de materiais inanimados (4, 8).

Quatro processos contribuem para o acúmulo de resistência: primeiro, espécies com resistência inerente são privilegiadas; segundo, mutantes resistentes selecionados a partir de isolados suscetíveis; terceiro, disseminação da transferência de genes de resistência através de isolados bacterianos, carregados por plasmídeos, transposons e íntegrans; e, por último, alguns isolados resistentes alcançam espectro epidêmico através dos pacientes, hospitais e países (13).

O aumento da frequência de infecções hospitalares associadas a espécies de *Acinetobacter* e o rápido desenvolvimento de resistência destes organismos, vêm representando um grave problema de saúde pública. O *A. baumannii* tem múltiplos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, e principalmente os relacionados aos carbapenêmicos precisam ser amplamente conhecidos, para que assim, apoiado pelo conhecimento da epidemiologia local das infecções, seja estabelecido o controle deste microorganismo que tem se propagado de modo endêmico (14).

Até o início dos anos de 1970, infecções hospitalares por *Acinetobacter spp.* eram tratadas com sucesso com gentamicina, minociclina, ácido nalidíxico, ampicilina ou carbenicilina, tanto como monoterapia ou como terapia combinada, mas o aumento das taxas de resistência começou a ser notifica-

do entre 1971 e 1974. Desde 1975, o aumento das cepas resistentes a antigos antibióticos tem sido notificado e muitas cepas são resistentes aos níveis clínicos da maioria dos antibióticos utilizados, como aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas de baixo e amplo espectro, cefamicinas, aminoglicosídeos, cloranfenicol e tetraciclina. Para alguns antibióticos relativamente novos, como cefalosporinas de amplo-espectro (cefotaxima, ceftoxitina), imipenem, tobramicina, ampicilina e fluoroquinolonas, os isolados de *A. baumannii* permanecem relativamente sensíveis, mas a MICs desses antibióticos têm aumentado na última década. Imipenem já foi ativo contra 100% dos isolados de *Acinetobacter spp.*, e alguns relatos indicavam que imipenem e polimixinas eram as únicas drogas ativas contra o *Acinetobacter spp.* Infelizmente, as últimas análises de surtos hospitalares indicam isolados resistentes ao imipenem, que leva a uma preocupação particular quanto ao tratamento dessas infecções (4).

Durante a última década, o tratamento dessas infecções tem se tornado crítico, em função do surgimento de cepas multirresistentes associadas à contaminação de equipamentos hospitalares ou contaminação cruzada pelas mãos colonizadas da equipe assistencial. A emergência da resistência aos carbapenêmicos tem limitado as opções terapêuticas para o tratamento dessas infecções a ampicilina-sulbactam e polimixinas.

Além disso, alguns estudos têm mostrado que a concentração inibitória mínima da colistina para os isolados de *Acinetobacter sp* resistentes aos carbapenêmicos tem-se elevado, o que representa uma situação crítica já que as polimixinas representam a última opção terapêutica para o tratamento dessas

infecções (14). Diferenças na sensibilidade antimicrobiana são observadas em diferentes países, provavelmente como resultado de fatores ambientais e da utilização dos antimicrobianos (4).

A emergência de micro-organismos multirresistentes e, ultimamente, os panresistentes, nos remetem à reflexão e definições de atitudes em todas as atividades executadas nos ambientes de assistência à saúde ou a eles relacionados. Os avanços tecnológicos e o uso de antimicrobianos proporcionam redução da mortalidade, porém, como consequência, um aumento da morbidade e da resistência bacteriana (14).

As diferenças nos padrões de resistência entre os isolados de *A. baumannii* encontrados podem ocorrer devido a diferentes padrões de uso de antimicrobianos e diferentes situações epidemiológicas, incluindo políticas para medidas de controle, enfatizando a importância da vigilância para determinar a terapêutica mais adequada para as infecções por *A. baumannii* (7). Existem diferenças nas cepas resistentes isoladas de diferentes países, diferentes hospitais no mesmo país ou diferentes enfermarias no mesmo hospital; no entanto, a tendência para crescente resistência nesta espécie é indiscutível (15).

Zarrilli *et al.* (16) demonstraram que a aquisição de *A. baumannii* aumenta com a utilização de cefalosporinas de amplo espectro e aminoglicosídeos. Além disso, terapia prévia com aminoglicosídeos tem sido identificada como um fator de risco para septicemia por *A. baumannii* multirresistente, enquanto que a utilização prévia de ciprofloxacina e ceftriaxona fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica (8).

O surpreendente aumento da resistência a carbapenênicos é particularmente interessante, levando-

se em conta que esta classe de antimicrobianos era considerada a mais potente para muitos micro-organismos (15). O aparecimento da resistência ao imipenem seguiu o aumento do uso de antimicrobianos para tratar as infecções hospitalares causadas por *Acinetobacter spp* (7). Há um aumento na proporção de isolados com resistência ao imipenem e piperacilina-tazobactam, e a proporção de isolados com multirresistência (resistente a ceftazidima, ciprofloxacina e amicacina) aumentou consideravelmente (15). Sabe-se também que quase todas as infecções hospitalares por *Acinetobacter* exibem resistência à ceftazidima antes de progredir para resistência a carbapenênicos (2).

A ocorrência de infecções hospitalares por *A. baumannii* resistente a imipenem está fortemente relacionada com o tempo de permanência na UTI e é favorecida pela prévia utilização de antibióticos (15, 17). O *Acinetobacter baumannii* sensível ao imipenem reduziu de 98,1 para 64,1% em um período de 10 anos, enquanto que a sensibilidade a ciprofloxacina reduziu de 50,5 a 13,1% no mesmo período de tempo, demonstrando a importância quanto à resistência do *A. baumannii* no ambiente hospitalar (18).

A resistência é uma significativa causa de excesso de morbidade, mortalidade e custos (15, 19), e nem a complexa terapia combinada nem o tratamento com polimixina B é garantia de sucesso (1).

O desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos por *A. baumannii* parece ser imparável e a redução das possibilidades terapêuticas resulta no aumento da mortalidade por tratamentos antimicrobianos inadequados (7). Assim, o desenvolvimento de novos antibióticos, com atividade contra

isolados resistentes de *A. baumannii* tem se tornado o maior desafio da medicina moderna (15).

Material e Método

O estudo foi realizado em um hospital terciário de referência no atendimento em emergência e trauma, o qual é composto por três UTIs.

Foi realizada uma análise de uma série de casos de infecções hospitalares causadas por *A. baumannii* em UTI no período de um ano.

O isolamento do *Acinetobacter spp* foi feito em ágar MacConkey e a realização das provas bioquímicas para identificação compreendeu: oxidase, motilidade, oxidação fermentação da glicose de Leifson (OFG), crescimento a 42°C, citrato, gelatina e malonato.

O perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* foi determinado pelo método de Kirby-Bauer, em ágar Mueller-Hinton, com a utilização dos discos de ceftazidima, imipenem, meropenem, amicacina, gentamicina, ampicilina/sulbactam, cefepima, ciprofloxacina, sulfametoxazol/trimetropim, tigeciclina, aztreonam e polimixina B.

A interpretação dos isolados sensíveis, intermediários e resistentes foi baseada nos critérios determinados pelo CLSI e foram classificados em sensíveis, quando sensíveis a mais de dois antibióticos testados, multirresistente (MR), quando sensíveis a apenas dois antimicrobianos testados, e panresistente (PAN), quando sensíveis a apenas um antimicrobiano testado.

Resultados e Discussão

No período em estudo ocorreram 108 casos de infecções hospitalares nas três UTIs, sendo que o total de internamento no mesmo período foi de 1.089 pacientes, levando a uma

taxa anual de infecção hospitalar de 9,92%. Dos casos ocorridos, 85 deles corresponderam a infecções por *A. baumannii* evidenciando a importância do *A. baumannii* como um patógeno nosocomial, responsável por 78,7% do total de casos de infecções hospitalares ocorridas durante um ano nas UTIs (Tabela 1).

A maioria das fontes de cultura positiva correspondeu ao aspirado traqueal que junto ao lavado brônquico alveolar confirmaram o quadro clínico de pneumonia que foi a infecção hospitalar predominante seguida de septicemia, confirmada através de hemocultura e cultura de ponta de cateter; infecções de pele, confirmada através de cultura de ferida cirúrgica e secreção de abscesso; e meningite secundária, confirmada através de cultura do líquido cefalorraquidiano (Tabela 2). Sabe-se que as infecções do trato respiratório inferior têm grande importância pela frequência com que ocorrem e pela morbidade associada (14).

Através da análise do perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* foi possível determinar a frequência dessas infecções baseada no perfil de sensibilidade (Tabela 3). Dos 85 casos ocorridos, 30,5% corresponderam a isolados sensíveis, 29,4% a multirresistentes e 41,2% a isolados panresistentes, os quais eram sensíveis apenas a polimixina B.

Quanto à utilização de antibioticoterapia prévia, os resultados obtidos mostraram que nas infecções por *A. baumannii*, apenas 1% dos pacientes não utilizaram antibióticos antes da infecção, 10% utilizaram um antibiótico, 27% dois, 20% três ou quatro antibióticos.

Os resultados da antibioticoterapia também foram analisados quanto ao perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* (Gráfico 1).

Katsaragakis *et al* (21) citaram a

Tabela 1. Micro-organismos causadores de infecção hospitalar

| Micro-organismo | Nº Infecções Hospitalares |
|---------------------|---------------------------|
| <i>A. baumannii</i> | 85 |
| Outros | 24 |

Tabela 2. Fonte de cultura positiva de micro-organismos isolados

| Fonte de Cultura | <i>A. baumannii</i> |
|---------------------------|---------------------|
| Aspirado traqueal | 69 |
| Lavado brônquico alveolar | 4 |
| Hemocultura | 5 |
| Ferida cirúrgica | 2 |
| Ponta de cateter | 2 |
| Urina | 0 |
| Cateter uretral | 0 |
| Secreção abscesso | 1 |
| Líquido cefalorraquidiano | 2 |
| Secreção uretral | 0 |

Tabela 3. Perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii*

| Perfil de sensibilidade | Nº casos | Frequência (%) |
|-------------------------|----------|----------------|
| Sensível | 26 | 30,5 |
| Multirresistente | 25 | 29,4 |
| Panresistente | 34 | 41,2 |

resistência a antibióticos como o maior fator de risco no comportamento epidemiológico do *A. baumannii*. Dos isolados de *A. baumannii* a maioria dos isolados sensíveis (16%) correspondeu a pacientes com exposição prévia a dois antibióticos; a maioria dos isolados multirresistentes (11%) correspondeu a pacientes com exposição prévia a três antibióticos; e a maioria dos isolados panresistentes (18%) correspondeu a pacientes com exposição prévia a quatro antibióticos. Com base nessa análise podemos afirmar que quanto maior o número de antibióticos a que o paciente da UTI é exposto, maior a probabilidade de esse paciente adquirir uma infecção por *A. baumannii* panresistente, tendo como única opção terapêutica a utilização de polimixina B.

A utilização de antibioticoterapia prévia nos casos de infecção por *A.*

baumannii se deu preferencialmente pela combinação de cefalosporinas de terceira geração com carbapenêmicos ou cefalosporinas de terceira geração com glicopeptídeo, mas também foi observada a utilização prévia combinada de cefalosporinas (de primeira, terceira e quarta gerações), com quinolonas, penicilina e nitroimidazóis. A utilização de polimixinas só foi verificada nos casos em que o *A. baumannii* apresentava um perfil de sensibilidade panresistente, tendo apenas como opção terapêutica a polimixina B.

Em relação à terapia antimicrobiana realizada antes das infecções por *A. baumannii*, observou-se que 87% dos pacientes fizeram uso de terapia combinada, sendo na sua maioria a combinação por dois antibióticos. Dos antibióticos utilizados, 93% dos pa-

cientos fizeram uso de cefalosporinas, sendo que 30,7% dessas cefalosporinas estavam em associação com penicilina; 20,5% estavam em associação com carbapenêmicos, glicopeptídios ou nitroimidazóis e 9% em associação com quinolonas.

O uso de antibióticos foi de-

monstrado por Cisneros, *et al.* (6) como o fator de risco mais comum para infecção por *A. baumannii*. De acordo com Giamarellou, Antoniadou e Kanellakopoulou (8) e Shih *et al* (9), o uso de cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos são implicados como os fatores de

risco mais comuns seguidos pelo uso de quinolonas, aminoglicosídeos e nitrimidazóis.

Os isolados de *A. baumannii* envolvidos em prolongados surtos hospitalares demonstraram resistência a todos os β -lactâmicos testados por Bou, Oliver, e Martinez-Beltran (22), assim, as infecções hospitalares ocorridas nesse estudo podem ter sido favorecidas pelo número de tratamentos antimicrobianos realizados com β -lactâmicos favorecendo a resistência bacteriana.

Em relação ao desfecho, óbito ou alta do paciente da UTI, 57,6% dos casos de infecção hospitalar por *A. baumannii* foram a óbito, o perfil de sensibilidade dos isolados correspondeu a 16% de isolados sensíveis, 19% multirresistentes e 22% panresistentes (Gráfico 2).

Os resultados obtidos em relação à mortalidade dos pacientes que apresentaram infecção hospitalar por *A. baumannii* foram relacionados com o perfil de sensibilidade desses isolados, mostrando um aumento crescente no número de óbitos e em relação ao perfil de sensibilidade, isto é, 16% dos pacientes infectados por *A. baumannii* sensível vieram a óbito, seguido por 19% daqueles infectados por *A. baumannii* multirresistente e 22% por *A. baumannii* panresistente.

Esses valores demonstram que a mortalidade é maior conforme o perfil de resistência exibido pelos isolados de *A. baumannii*, o que vem de encontro com a afirmação de que quanto maior a resistência apresentada pelo *A. baumannii* menores são as opções terapêuticas para o tratamento das infecções, tendo muitas vezes como alternativa a utilização de colistina e polimixina B, drogas nefrotóxicas, neurotóxicas e capazes de produzir bloqueio neuromuscular (7).

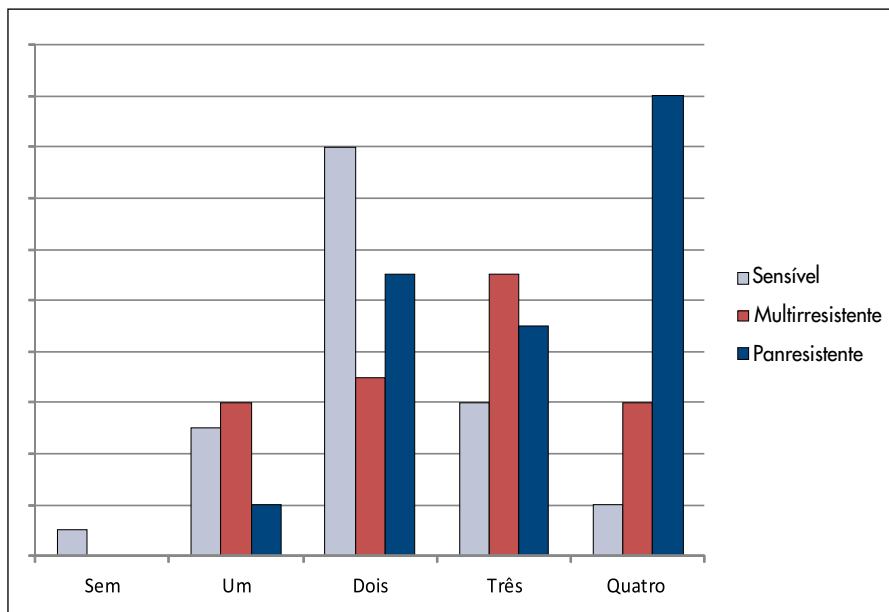


Gráfico 1. Frequência (%) do perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* em relação ao número de antibióticos utilizados

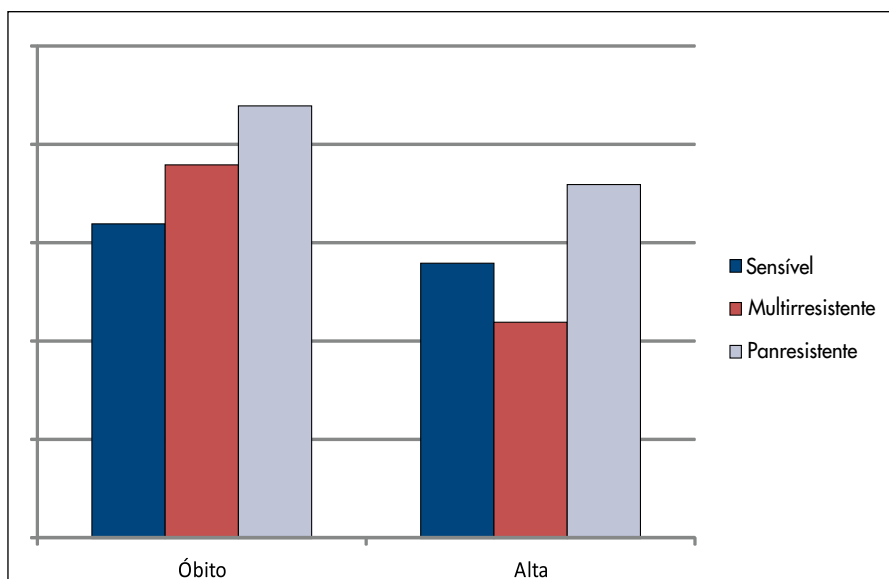


Gráfico 2. Frequência (%) do perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* em relação ao desfecho

Conclusão

O *A. baumannii* se confirmou como o patógeno gram-negativo de maior ocorrência em UTI e os fatores de risco associados às infecções hospitalares por este patógeno podem estar relacionados às condições do paciente, à resistência bacteriana e à transmissão cruzada entre equipe de saúde e pacientes, os quais se apresentaram como um reservatório em potencial das infecções.

A emergência de micro-organismos multiresistentes e panresistentes nos remete à reflexão e a definições de atitudes em todas as atividades executadas nos ambientes de assistência à saúde e, neste caso, especialmente na UTI.

A implantação de novos protocolos com medidas imprescindíveis incluindo uma política de redução de uso de antimicrobianos, pode resultar em uma redução de custos em antibióticos e redução das infecções

hospitalares por micro-organismos resistentes, como o *A. baumannii* panresistente.

Os resultados encontrados neste estudo acrescentaram contribuições importantes aos conhecimentos existentes em relação às infecções hospitalares causadas por *A. baumannii* para o hospital em estudo.

Correspondências para:

Franciele de Medeiros Yabumoto
franmedyab@yahoo.com

Referências Bibliográficas

1. Brown S, Young HK, Amyes SGB. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(1):15-23, 2005.
2. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in Control and Treatment of Nosocomial Infections Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Infectious Diseases*, 36:1268-1274, 2003.
3. Prashanth K, Badrinath S. Nosocomial infections due to *Acinetobacter* species: Clinical findings, risk and prognostic factors. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 24(1):39-44, 2006.
4. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. *Clinical Microbiology Reviews*, 9(2):148-165, 1996.
5. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. Proceedings of a symposium held on 4-5 November 1996 at Eilat, Israel. *Journal of Medical Microbiology*, 46(9):721-746, 1997.
6. Cisneros JM et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(11):874-879, 2005.
7. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 8(11):687-693, 2002.
8. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32:106-119, 2008.
9. Shih M. et al. Risk factors of multidrug resistance in nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *The Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 41:118-123, 2008.
10. Rodriguez-Bano J et al. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*, 21(5):221-223, 2003.
11. Levin AS et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 21(1):58-62, 2003.
12. Tsakris A et al. Pseudo-Outbreak of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Resulting from False Susceptibility Testing by a Rapid Automated System. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(9):3505-3507, 2000.
13. Livermore DM, Dudley MN. Antimicrobials: better use, better drugs, or both?. *Current Opinion in Microbiology*, 3(5):487-488, 2000.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de Orientação para Controle da Disseminação de *Acinetobacter* sp. Resistente a Carbapenêmicos no Município de Porto Alegre, p.1-43, 2008.
15. Falagas ME et al. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from hospitalised patients in Greece and treatment implications. *Clinical Microbiology and Infection*, 13:816-819, 2007.
16. Zarrilli R et al. Molecular Epidemiology of Sequential Outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit Shows the Emergence of Carbapenem Resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(3):946-953, 2004.
17. Baran G et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 12:16-21, 2008.
18. Simhon A et al. *Acinetobacter baumannii* at a Tertiary-Care Teaching Hospital in Jerusalem, Israel. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(1):389-391, 2001.
19. Livermore DM. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clinical Infectious Diseases*, 36:11-23, 2003.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Principais Síndromes Infecciosas, Módulo I. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004.
21. Katsaragakis S et al. *Acinetobacter baumannii* Infections in a Surgical Intensive Care Unit: Predictors of Multi-drug Resistance. *World Journal of Surgery*, 32:1194-1202, 2008.
22. Bou G, Oliver A, Martínez-Beltrán J. OXA-24, a Novel Class D beta-Lactamase with Carbapenemase Activity in an *Acinetobacter baumannii* Clinical Strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(6):1556-1561, 2000.