

Farmacoterapia das infeções por *Acinetobacter baumannii*

Cláudia Maria Correia Sousa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

Farmacoterapia das infeções por *Acinetobacter baumannii*

Cláudia Maria Correia Sousa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Farmacoterapia das infeções por *Acinetobacter baumannii*

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Faro, setembro de 2023

(Cláudia Maria Correia Sousa)

Copyright© 2023 Cláudia Maria Correia Sousa

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende”*

Leonardo da Vinci

Agradecimentos

A presente Dissertação representa a última etapa deste percurso académico que orgulhosamente finalizo. O mesmo não seria possível sem algumas pessoas que desempenharam um papel essencial para a realização deste objetivo.

Ao professor Jaime Conceição,

por ser um excelente profissional e por ter aceitado ser meu orientador. A sua ajuda, constante disponibilidade e incentivo foram cruciais para a realização desta Dissertação.

A todos os professores,

por terem feito parte deste percurso e por todos os conhecimentos que me transmitiram.

À Universidade do Algarve,

por ser ter sido casa nestes últimos 5 anos.

À equipa da Farmácia Almeida,

por me terem integrado tão bem, por toda a disponibilidade que tiveram e por tudo o que me ensinaram.

Aos meus pais,

por todo o carinho, por todos os incentivos para alcançar as minhas metas e por me levarem até onde estou hoje. Por todo apoio e apesar da distância geográfica, por estarem sempre presentes.

À minha irmã,

por ser a minha melhor amiga, cúmplice e por estar sempre pronta a fazer-me rir e tornar o meu dia melhor.

Ao meu namorado Joel,

por todo o amor, apoio incondicional, companheirismo, alegrias, por sempre acreditar em mim e por tornar tudo o que aparentemente é complicado em algo simples.

À Bela, Mário, Vivien, João, Vicente e Lara,

por me terem recebido na sua família e tornarem este percurso mais feliz.

Às minhas amigas Beatriz, Inês e Marta,

por serem as melhores companheiras de curso que poderia desejar. Por toda a amizade e por todos os momentos felizes e divertidos que vivemos.

Obrigada a todos vós.

Resumo

O género *Acinetobacter* é constituído por várias espécies, sendo a maioria delas não patogénicas. Entre estas, destaca-se a bactéria *Acinetobacter baumannii* que é um agente responsável por infeções graves a nível hospitalar. Esta problemática surgiu há algumas décadas com o aumento da virulência e das complicações associadas ao seu tratamento.

A bactéria *Acinetobacter baumannii* causa diversas infeções como pneumonia, bacteremia, meningite, infeções da pele, tecidos moles e ossos e infeções urinárias. Os principais fatores de risco são doentes em unidades de cuidados intensivos, com comorbilidades e cujo sistema imunitário se encontra comprometido.

O elevado nível infeccioso desta bactéria está associado não só aos seus fatores de virulência, como aos diversos mecanismos de resistência que fizeram com que este patógeno fosse listado como uma ameaça urgente sendo, segundo a Organização Mundial da Saúde, uma das bactérias prioritárias no desenvolvimento de novas terapêuticas. As resistências devem-se à inativação enzimática, bombas de efluxo, alterações da permeabilidade e alteração do alvo de ação.

Com base nas considerações anteriores, esta Dissertação tem como objetivo principal estudar a antibioterapia das infeções causadas por *A. baumannii*. Adicionalmente, pretende-se abordar os principais fatores de virulência, mecanismos de resistência, assim como novas abordagens terapêuticas. Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos.

As infeções provocadas por *A. baumannii* são tratadas com diversos antibióticos, como as penicilinas, carbapenemos e cefalosporinas. As alternativas terapêuticas são as polimixinas (isto é, a colistina e a polimixina B), a tigeciclina, o trimetoprim/sulfametoxazol e a ciprofloxacina. Ademais, salienta-se que nos últimos anos, as dificuldades de tratamento potenciaram a pesquisa de novas abordagens terapêuticas, como os anticorpos policlonais e monoclonais.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*; Infeções; Antibioterapia; Mecanismos de Resistência.

Abstract

The *Acinetobacter* genus constituted by several species, most of which are non-pathogenic. Among these, the bacterium *Acinetobacter baumannii* stands out, which is an agent responsible for serious infections at hospital level. This problem arose a few decades ago with the increase in virulence and complications associated with its treatment.

Acinetobacter baumannii causes various infections such as pneumonia, bacteraemia, meningitis, skin, soft tissue and bone infections and urinary infections. The main risk factors are patients in intensive care units, with comorbidities and whose immune system is compromised.

The high infectious level of this bacterium is associated not only with its virulence factors, but also with the numerous resistance mechanisms that have caused this pathogen to be listed as an urgent threat and, according to the World Health Organization, one of the priority bacteria in the development of new therapies. Resistance is due to enzyme inactivation, efflux pumps, changes in permeability and changes in the target of action.

Based on the previous considerations, the main objective of this Dissertation is to study the antibiotherapy of infections caused by *A. baumannii*. Additionally, it is intended to address the main virulence factors, resistance mechanisms, as well as new therapeutic approaches. Regarding the methodology, a documentary analysis of several bibliographic sources was performed, giving priority to scientific articles.

Infections caused by *A. baumannii* are treated with various antibiotics, such as penicillins, carbapenems and cephalosporins. Therapeutic alternatives are polymyxins (i.e., colistin and polymyxin B), tigecycline, trimethoprim/sulfamethoxazole and ciprofloxacin. In addition, it should be noted that in recent years, treatment difficulties have encouraged research into new therapeutic approaches, such as polyclonal and monoclonal antibodies.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; Infections; Antibiotherapy; Mechanisms of Resistance.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Agradecimentos | i |
| Resumo | iii |
| Abstract | v |
| Índice | vii |
| Índice de Figuras | ix |
| Índice de Tabelas | xi |
| Índice de Quadros | xi |
| Lista de Abreviaturas..... | xiii |
| 1. Introdução..... | 1 |
| 2. <i>Acinetobacter baumannii</i> | 3 |
| 2.1. Espécies de <i>Acinetobacter</i> | 3 |
| 2.2. Características gerais..... | 4 |
| 2.3. Fatores de virulência | 5 |
| 2.4. Identificação laboratorial..... | 9 |
| 2.5. Resistência a agentes antibacterianos..... | 10 |
| 2.6. Tipos de infecções..... | 13 |
| 2.7. Dados de Portugal | 15 |
| 2.8. Infecção vs. Colonização..... | 16 |
| 3. Antibioterapia das infecções | 17 |
| 3.1. Ampicilina/sulbactam..... | 22 |
| 3.2. Imipenem/cilastatina e meropenem | 25 |
| 3.3. Ceftriaxona e cefotaxima | 28 |
| 3.4. Sulfametoxazol/trimetoprim..... | 29 |
| 3.5. Ciprofloxacina | 31 |
| 3.6. Polimixina B e colistina | 32 |
| 3.7. Tigeciclina..... | 34 |
| 3.8. Outros antibióticos | 35 |
| 4. Outras abordagens terapêuticas | 36 |
| 5. Prevenção e Controlo | 38 |
| 6. Papel do Farmacêutico..... | 39 |
| 7. Conclusão | 43 |
| Referências bibliográficas..... | 45 |
| Anexos | 57 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 2.3.1. Ilustração dos constituintes intervenientes nos fatores de virulência de <i>Acinetobacter baumannii</i> . Adaptado de (26, 27)..... | 6 |
| Figura 2.3.2. Principais fatores de virulência de <i>Acinetobacter baumannii</i> . Adaptado de (8, 26)..... | 6 |
| Figura 2.5.1. Mecanismos de resistência de <i>Acinetobacter baumannii</i> . Adaptado de (5)..... | 11 |
| Figura 3.1. Procedimento geral da antibioterapia. Adaptado de (65)..... | 18 |
| Figura 3.1.1. Estrutura química da ampicilina. Adaptado de (84)..... | 22 |
| Figura 3.1.2. Estrutura química do sulbactam. Adaptado de (85)..... | 22 |
| Figura 3.2.1. Estrutura química do imipenem. Adaptado de (90)..... | 25 |
| Figura 3.2.2. Estrutura química da cilastatina. Adaptado de (91)..... | 25 |
| Figura 3.2.3. Estrutura química do meropenem. Adaptado de (93)..... | 26 |
| Figura 3.3.1. Estrutura química da ceftriaxona. Adaptado de (97)..... | 28 |
| Figura 3.3.2. Estrutura química da cefotaxima. Adaptado de (98)..... | 29 |
| Figura 3.4.1. Estrutura química do sulfametoxazol. Adaptado de (100)..... | 30 |
| Figura 3.4.2. Estrutura química do trimetoprim. Adaptado de (101)..... | 30 |
| Figura 3.5.1. Estrutura química da ciprofloxacina. Adaptado de (103)..... | 31 |
| Figura 3.6.1. Estrutura química da polimixina B. Adaptado de (106)..... | 33 |
| Figura 3.6.2. Estrutura química da colistina. Adaptado de (107)..... | 33 |
| Figura 3.7.1. Estrutura química da tigeciclina. Adaptado de (109)..... | 34 |
| Figura 3.8.1. Estrutura química do cefiderocol. Adaptado de (112)..... | 35 |
| Figura 6.1. Atividades desempenhadas pelo farmacêutico. Adaptado de (121)..... | 39 |
| Figura 6.2. Competências da CFT. Adaptado de (123)..... | 40 |
| Figura 6.3. Funções da CCI. Adaptado de (124, 125)..... | 41 |
| Figura 6.4. Funções do farmacêutico comunitário no ato da dispensa de antibióticos. Adaptado de (125, 126)..... | 42 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 3.1. Antibioterapia das infecções por <i>Acinetobacter baumannii</i> | 20 |
|--|----|

Índice de Quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 2.5.1. Mecanismos de resistência associados aos diferentes antibióticos. Adaptado de (11)..... | 13 |
|--|----|

Lista de Abreviaturas

- 5HMF** – 5-hidroximetilfurfural
- adeA** – Fusão da membrana
- adeB** – Transportador de múltiplos fármacos
- adeC** – Membrana externa
- ADN** – Ácido desoxirribonucleico
- AIF** – Fator de Indução de Apoptose
- CCI** – Comissão de Controlo de Infecção
- CFT** – Comissão de Farmácia e Terapêutica
- CIM** – Concentração inibitória mínima
- Complexo Acb** – *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- CpaA** – Adamalisina específica de glicanos
- CPS** – Polissacarídeo capsular
- CRAB** – *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenemos
- CrCl** – Clearance de creatinina
- CYP1A2** – Citocromo P450 1A2
- DHP-I** – Desidropeptidase I renal
- FC** – Farmacêutico comunitário
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- FH** – Farmacêutico hospitalar
- IACS** – Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde
- IL-8** - Interleucina 8
- IM** – Via intramuscular
- INR** – *International Normalised Ratio*
- IV** – Via intravenosa
- LPS** – Lipopolissacarídeo
- mAb** – Anticorpos monoclonais
- OMP** – Proteína da membrana externa
- OmpA** – Proteína A
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- OMV** – Vesículas da membrana externa
- pAb** – Anticorpos policlonais

PBP – Proteínas de ligação à penicilina

PLC – Fosfolipase C

PLD – Fosfolipase D

PNAG – Poli-N-acetilglicosamina

QS – *Quorum sensing*

T2SS – Sistema de secreção tipo II

XDR – *Extensively drug-resistant*

1. Introdução

A. baumannii é um cocobacilo pleomórfico, Gram-negativo, aeróbio, imóvel, não fermentador, catalase-positivo e oxidase-negativo (1-4). Esta bactéria pertencente à família *Moraxellaceae*, apresenta elevada multirresistência e tem a capacidade de causar infecções associadas aos cuidados de saúde (5, 6, 7), como pneumonia, bacteremia, meningite, infecções da pele e tecidos moles e infecções urinárias (8). Estas infecções ocorrem principalmente em unidades de cuidados intensivos sendo os pacientes com maior tempo de internamento e os imunocomprometidos os mais afetados (9). Outros fatores de risco associados incluem colonização prévia por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, uso prévio de beta-lactâmicos, principalmente carbapenemos, uso prévio de fluoroquinolonas, doentes acamados, presença de cateter venoso central, cirurgia recente, presença de ventilação mecânica, hemodiálise e terapia com glicocorticoides (7).

A. baumannii alcançou uma grande visibilidade na comunidade científica visto tratar-se de uma das bactérias mais problemáticas a nível mundial. O elevado nível infeccioso deve-se aos seus fatores de virulência e mecanismos de resistência que permitem o seu desenvolvimento no ambiente, causando altas taxas de mortalidade. Por este motivo, esta bactéria pertence a um grupo de microrganismos denominado “ESKAPE” no qual se inserem também *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter* (4, 5). Atualmente, este grupo apresenta uma elevada resistência aos medicamentos. Além disto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca o *A. baumannii* resistentes aos carbapenemos como um dos agentes patogénicos de prioridade crítica para o desenvolvimento de novas terapêuticas (7). A resistência antibiótica de amplo espectro tornou-se, ao longo das últimas décadas, um grave problema na saúde pública em todo o mundo e segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, 33000 mortes por ano na União Europeia são causadas por infecções hospitalares. Recentemente, a problemática da COVID-19 gerou uma utilização excessiva de antibióticos em pacientes críticos levando, então, a um aumento de resistência aos antibióticos (10).

As opções terapêuticas passam por antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, polimixinas (isto é, a colistina e a polimixina B), a tigeciclina, o trimetoprim/sulfametoxazol e a ciprofloxacina. Os carbapenemos foram ao longo de vários anos o tratamento preferencial para tratar as infecções por *A. baumannii*, mas este uso avultado levou a um aumento de resistências a este grupo farmacológico. As polimixinas são agora utilizadas como a terapia de escolha destas infecções apesar dos seus efeitos de nefro e

neurotoxicidade (11). A escolha do medicamento mais apropriado estará dependente dos resultados laboratoriais de suscetibilidade e do local da infecção. No entanto, como a resistência antibiótica tem sido crescente, desencadeou-se uma preocupação e isto tem levado a tentativas de descoberta de novas soluções eficazes para combater *A. baumannii*.

Com base nas considerações anteriores, esta Dissertação tem como objetivo principal estudar a antibioterapia das infecções causadas por *A. baumannii*, bactéria que é um grave problema de saúde em vários hospitais. Adicionalmente, pretende-se abordar os seus principais fatores de virulência, mecanismos de resistência, assim como os novos tratamentos farmacológicos que estão em desenvolvimento. Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos. A pesquisa teve início em 1 de fevereiro de 2023 e terminou em 31 de agosto de 2023.

2. *Acinetobacter baumannii*

2.1. Espécies de *Acinetobacter*

Ao longo dos últimos anos surgiu um grande interesse por parte da comunidade científica nas diferentes espécies de *Acinetobacter*. O primeiro isolado que desencadeou os primeiros capítulos da história de *Acinetobacter*, foi efetuado em 1911 pelo bacteriologista holandês Beijerinck através de solo enriquecido com acetato de cálcio, sendo denominado como *Micrococcus calcoaceticus* (12). Durante os anos seguintes, esta mesma bactéria foi várias vezes isolada e nomeada com nomes diferentes. Posteriormente, houve a proposta de inserir esta bactéria no género *Achromobacter* visto que neste género se inseriam bactérias Gram-negativas não formadoras de pigmento e imóveis ou móveis.

O termo *Acinetobacter* (do grego “akinetos”, que tem como significado “não móvel”) surgiu em 1954 por Brisou e Prévot pois pretendiam separar as bactérias móveis das não móveis dentro do género *Achromobacter*.

No ano de 1968, Paul Baumann estudou isolados provenientes do solo e da água, e o termo *Acinetobacter* foi mais acolhido (13). No entanto, o reconhecimento formal do género *Acinetobacter* deu-se em 1971 pelo Subcomité de Taxonomia de *Moraxella* e Bactérias Aliadas.

Em 1986, Bouvet e Grimont classificaram 12 grupos nomeadamente *A. Baumannii*, *A. Bereziniae*, *A. Calcoaceticus*, *A. Guillouiae*, *A. Haemolyticus*, *A. Johnsonii*, *A. Junii*, *A. Lwoffii*, *A. pittii*, *A. Pseudolwoffii*, *A. Radioresistens* e *Genomic sp. 6*, sendo esta última uma tentativa de designação da espécie (12, 13, 14).

A implementação de determinadas técnicas moleculares como o sequenciamento do gene 16S-rRNA, da subunidade B da polimerase de ARN (*rpoB*) e da subunidade B da girase do ADN (*gyrB*), bem como a hibridação ADN-ADN impulsionou a descoberta de várias outras espécies, contando atualmente com mais de 50 espécies (14).

Entre as várias espécies de *Acinetobacter*, é de evidenciar a existência do complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (complexo Acb) que foi assim nomeado por Gerner-Smidt em 1991, abrangendo *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. nosocomialis* (anteriormente denominado “*Acinetobacter* espécie genómica 13TU”) e *A. pittii* (anteriormente denominado “*Acinetobacter* espécie genómica 3”). Estas espécies partilham entre si o facto de serem geneticamente idênticas e fenotipicamente indistinguíveis, sendo necessário métodos laboratoriais e moleculares para identificá-las de forma rigorosa. O *A. calcoaceticus* é uma Bactéria ambiental e, portanto, isolada do solo, água sendo raramente encontrada em humanos.

Por outro lado, *A. baumannii* é a espécie que mais causa infecções nosocomiais seguida da *A. pittii* e *A. nosocomialis* (15, 16). Posteriormente, duas outras espécies foram inseridas neste complexo, sendo elas *A. dijkshoorniae* e *A. seifertii* que também estão associadas a doenças humanas (17).

É importante destacar que num grande número de laboratórios, os métodos bioquímicos padrão que são utilizados levam a que a distinção precisa das espécies *A. baumannii*, *A. pittii* e *A. nosocomialis* seja um desafio difícil e, portanto, muitos autores referem o *Acinetobacter baumannii* no sentido abrangente para as três espécies. Todavia, a distinção destas espécies pode ser vantajosa a nível clínico e terapêutico. Um estudo efetuado em 121 pacientes com pneumonia nosocomial por *A. baumannii* e 131 pacientes com a mesma patologia por *A. nosocomialis*, mostrou que os isolados de *A. baumannii* apresentaram maior resistência antimicrobiana e, assim, uma mortalidade superior (18).

2.2. Características gerais

As espécies de *Acinetobacter* são descritas como cocobacilos Gram-negativos, aeróbios, não fermentadores de lactose, imóveis, catalase-positivos e oxidase-negativos (1). A nível laboratorial, estas bactérias crescem a uma temperatura de 20 a 30 °C (14). Apesar de serem descritas como imóveis, alguns estudos relatam que estas exibem um mecanismo de mobilidade limitado (19).

Ao longo de vários anos, este género sofreu alterações taxonómicas, mas atualmente, as espécies estão inseridas na família *Moraxellaceae*, na ordem *Gammaproteobacteria* e no género *Acinetobacter* (1).

As espécies de *Acinetobacter* podem ser encontradas no meio ambiente, nomeadamente no solo, água, esgotos e alimentos podendo infetar animais e humanos. Estas bactérias possuem a capacidade de sobreviver por longos períodos em objetos inanimados o que facilita a sua disseminação (20). Este género é considerado por alguns autores como uma “erva daninha” por estar presente em vários lugares e pela sua capacidade de invadir as comunidades microbianas, incluindo ambientes ricos em hidrocarbonetos (21).

A presença de *Acinetobacter* é frequente em cenários de catástrofes. A título de exemplo, refere-se um estudo relativamente ao terramoto de Marmara em 1999, que relatou a

presença de *Acinetobacter baumannii* em 31,2% dos indivíduos que apresentaram infecções associadas a traumas (22).

Entre as várias espécies de *Acinetobacter*, destaca-se, assim, o *Acinetobacter baumannii*. Apesar de possuir um papel importante na decomposição de compostos orgânicos, esta é a espécie clinicamente mais importante por estar relacionada a infecções oportunistas hospitalares principalmente nas unidades de cuidados intensivos. Tal facto, deve-se à sua capacidade de sobreviver durante longos períodos em superfícies, equipamentos médicos e água. A disseminação entre pessoas dá-se por meio de mãos e braços contaminadas, neste caso entre o profissional de saúde e o doente (23).

Esta bactéria tem chamado a atenção dos investigadores e entidades diversas pela diversidade de habitat, epidemiologia complexa, capacidade de causar surtos infecciosos e pelos seus mecanismos de resistência à terapêutica antibacteriana convencional. Por esta razão, como referido anteriormente, *A. baumannii* integra o grupo de patógenos “ESKAPE” que inclui as bactérias *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter* (24, 25).

2.3. Fatores de virulência

O sucesso patogénico desta bactéria deve-se a um conjunto de condições e características que permitem ao *Acinetobacter baumannii* sobreviver no meio e prosperar como organismo infeccioso.

De uma forma geral, *A. baumannii* possui um sistema de secreção tipo II (T2SS) que permite a libertação da protease tipo adamalissina específica de glicanos (CpaA) que causa distúrbios ao nível da coagulação e ativação do complemento (**Figura 2.3.1**) (26, 27). A fosfolipase C (PLC) e a fosfolipase D (PLD) são transportadas por vesículas da membrana externa para degradar os fosfolípidos. A proteína Bap está associada à formação do biofilme e a poli-N-acetilglicosamina (PNAG) é importante para a adesão do biofilme sendo que o pili tem ambas as funções. O ferro é um micronutriente essencial para a sobrevivência e reprodução bacteriana, sendo transportado por acinetobactina e heme oxigenase (HemO). As proteínas de ligação à penicilina (PBP) permitem manter o citoesqueleto.

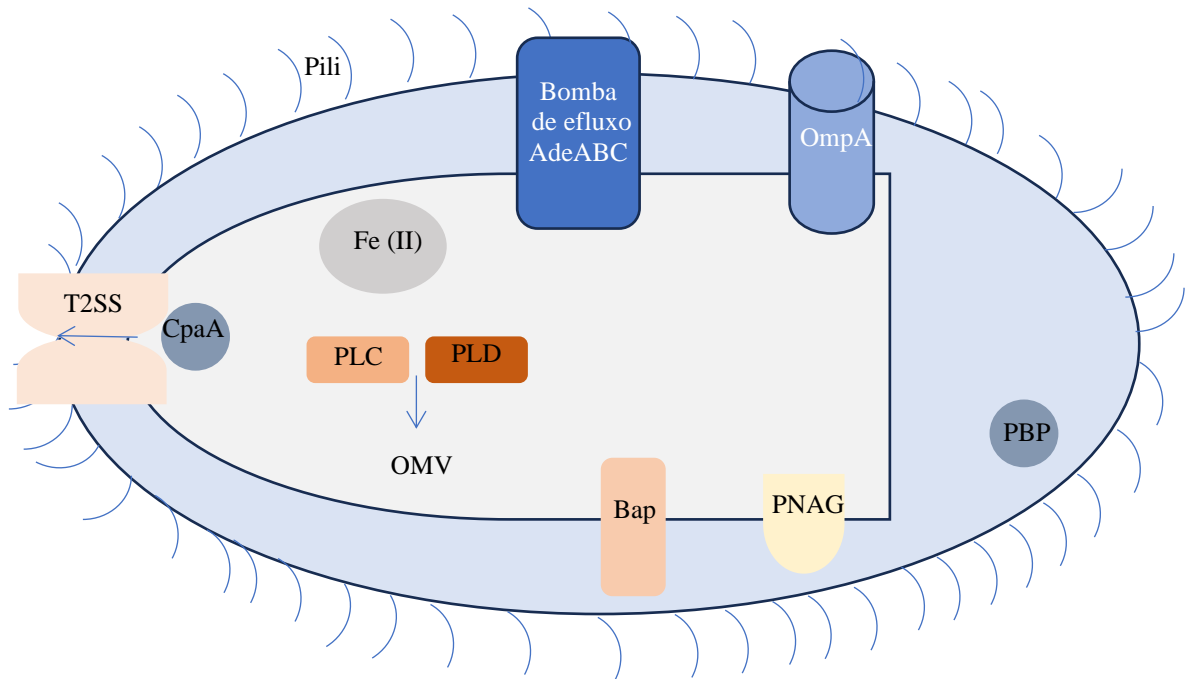


Figura 2.3.1. Ilustração dos constituintes intervenientes nos fatores de virulência de *Acinetobacter baumannii*. Adaptado de (26, 27).

Na **Figura 2.3.2**, encontram-se listados os principais fatores de virulência que levam a um aumento de patogenicidade do *A. baumannii* (8, 26).

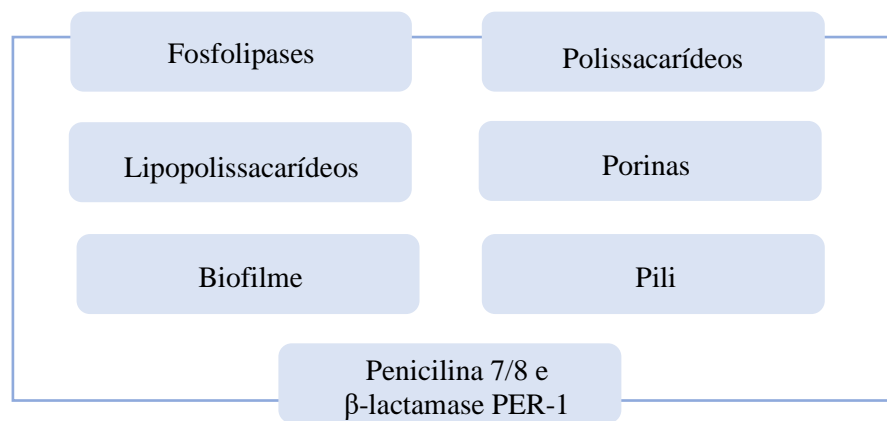


Figura 1.3.2. Principais fatores de virulência de *Acinetobacter baumannii*. Adaptado de (8, 26).

A. baumannii possui PLC, PLD e CpaA que desempenham papéis importantes na toxicidade da bactéria. As fosfolipases consistem em enzimas hidrolíticas cruciais para a sobrevivência. A PLC é produzida por patógenos nosocomiais e tem a capacidade de degradar a membrana da célula hospedeira ou os fosfolípidos da barreira mucosa, conferindo assim toxicidade às células. A PLD permite à bactéria persistir no soro humano, pois catalisa a hidrólise de fosfolípidos permitindo que o agente infeccioso penetre no tecido do hospedeiro e, assim, escape das células do sistema imunitário (26, 28).

A CpaA também constitui um fator de virulência pois cliva glicoproteínas humanas, como a CD46 e a CD55, causando a ativação do complemento. A CpaA é secretada pelo T2SS, que medeia mecanismos transmembranares que transportam proteínas efetoras para o ambiente extracelular (26). O T2SS também é importante para a patogenicidade, sendo responsável pela secreção de lipases LipA, LipH e LipAN, da protease CpaA e da γ -glutamyltransferase. Esta secreção envolve a translocação de proteínas-alvo para o periplasma e a partir daí são secretadas para fora da célula (29).

Outro fator que contribui para a patogenicidade deste microrganismo é a sua cápsula constituída por polissacarídeos. Deste modo, a cápsula fornece uma maior resistência contra as condições ambientais, auxilia a bactéria a combater as defesas imunológicas, como é o caso da fagocitose, e confere resistência a vários antibacterianos (30). A membrana externa do *Acinetobacter baumannii* possui na sua constituição um polissacarídeo capsular (CPS) e um agrupamento de genes denominados de locus K. Um estudo mostrou que o CPS está associado à resistência antimicrobiana, sendo que o aumento da produção de cápsulas após exposição a um antibiótico depende de aumentos transcricionais do gene do locus K (31). Este CPS, por sua vez, é composto por subunidades de oligossacarídeos compactadas (31-33). As bactérias Gram-negativas também possuem lipopolissacarídeo (LPS) na sua superfície externa, responsável pela libertação do fator de necrose tumoral e da interleucina 8 (IL-8) permitindo uma resistência ao soro humano. No entanto, algumas espécies não possuem esta estrutura apresentando defeitos morfológicos (34).

A estrutura da membrana das bactérias Gram-negativas é complexa e consiste numa membrana interna, peptidoglicano e uma membrana externa. A membrana externa é uma estrutura assimétrica composta por um folheto interno de fosfolípidos e um folheto externo de LPS. Os LPS têm a capacidade de impedir a entrada dos antibióticos nas células e de causar uma forte resposta imunitária. Algumas estirpes de *A. baumannii* possuem deficiências em LPS estando associadas a uma taxa de crescimento mais baixa, uma limitação da motilidade

superficial e crescimento sob níveis reduzidos de ferro (26). Salienta-se que a célula hospedeira tem a capacidade de quelatar o ferro a várias proteínas para evitar a sua disponibilidade. Isto tornou-se um problema para a bactéria visto que este elemento é essência para a sua sobrevivência (35). Assim, uma estratégia da bactéria foi produzir um quelante de ferro, denominado de sideróforo, sendo que o mais relevante na *A. Baumannii* é a acinetobactina (36).

Outro fator de virulência são as porinas, que são OMP, como é o caso de Omp33, OmpB, Omp25, OprC, OprD, OmpW e OmpA. Estas são responsáveis pela alteração da permeabilidade celular, infecção, resistência a antibióticos e formação de biofilme. No caso do *A. baumannii*, a proteína A (OmpA) é a mais bem caracterizada e importante (37). Esta estrutura proteica sofre modificações ao calor e encontra-se sobretudo em bactérias Gram-negativas.

Estruturalmente, as OmpA são descritas por um domínio N-terminal que forma um barril β antiparalelo com oito fitas. Na membrana externa, está embutido o domínio C-terminal (38). Esta estrutura é regulada por vários estímulos, tais como a taxa de crescimento bacteriano e temperatura (39), tendo um papel de extrema importância no reconhecimento e adesão da célula hospedeira (40). Após este reconhecimento, a OmpA liga-se às células do hospedeiro, mais especificamente às suas mitocôndrias, induzindo assim a apoptose através da libertação do citocromo C e do fator de indução de apoptose (AIF) para o núcleo (41). É de referir que esta proteína tem um papel na resistência antimicrobiana (42). Por exemplo, um estudo recente evidenciou o facto de o domínio C-terminal OmpA ancorar enzimas β -lactamases no espaço periplasmático (43). Assim, a presença ou ausência desta estrutura pode ser utilizada para prever de certa forma a resistência aos antibióticos. Como fator de virulência, alguns estudos evidenciam a sua importância como um potencial alvo para o tratamento de infeções.

Entre todos estes fatores de virulência, destaca-se, ainda, a formação de biofilmes que além de contribuir para a patogenicidade também está envolvido nas resistências. O biofilme consiste numa matriz polimérica de ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas e polissacarídeos, permitindo à bactéria sobreviver em condições desfavoráveis. Segundo os dados da literatura, 65% a 80% das infeções existentes são causadas por bactérias com capacidade de formar biofilmes (44). As infeções associadas a esta estrutura são adquiridas através de dispositivos médicos contaminados, como é o caso de cateteres intravasculares, dispositivos cardíacos e próteses. O biofilme permite, assim, proteção contra os antibióticos, bacteriófagos e auxilia a bactéria a prosperar em condições desfavoráveis (45).

Na formação do biofilme, participa o *quorum sensing* (QS). Trata-se de uma forma de comunicação entre as bactérias de forma a manter uma certa densidade populacional, através

de moléculas de sinalização denominadas autoindutores. A detecção de quórum facilita a formação do biofilme e, portanto, este constitui mais um fator de virulência (6, 46).

Apesar de ser considerada não móvel, o *A. baumannii* possui motilidade. Este processo envolve um pili tipo IV que consiste em microfibras proteicas que se estendem da parede celular em algumas espécies Gram-negativas. Ocorrem, então, movimentos de extensão e retração, permitindo que a bactéria se dissemine nas superfícies (47).

Outros fatores de virulência consistem na proteína de ligação à penicilina 7/8 e a β -lactamase PER-1 que facilitam a aderência, resistência sérica e sobrevivência *in vivo*; o autotransportador trimérico que permite aderência e auxilia a formação de biofilme; o sistema de secreção FhaBC que provoca a morte da célula hospedeira; e os sistemas de aquisição de zinco e manganês que permitem a sobrevivência *in vivo* (48-51).

2.4. Identificação laboratorial

O reconhecimento correto de *A. baumannii* e a sua distinção de outras espécies pertencentes ao género *Acinetobacter* é deveras importante, pois estas últimas acarretam riscos relativamente baixos. Assim, a identificação apropriada possibilita a implementação do tratamento adequado e direcionado para o tipo de microrganismo em questão.

As espécies de *Acinetobacter* isoladas do ser humano, crescem bem nos meios sólidos que são utilizados nos laboratórios de microbiologia. Estas formam colónias brancas acinzentadas e colónias do complexo *A. calcoaceticus* – *A. baumannii*, possuem diâmetros que variam entre 1,3 e 3 mm, enquanto outras espécies formam colónias de menores dimensões e translúcidas (1). Apesar de a técnica baseada em cultura ser muitas vezes utilizada, os seus resultados são morosos e nem sempre são fiáveis.

Algumas espécies de *Acinetobacter* foram identificadas através de processos de hibridização DNA-DNA, como é o caso de *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. nosocomialis* e *A. pittii*.

As técnicas mais utilizadas em laboratórios de diagnóstico de rotina consistem em métodos bioquímicos padrão e sistemas automatizados. Todavia, estes não são suficientes para a identificação de *A. baumannii*. Isto acontece, pois, várias espécies, como é o caso de *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter nosocomialis* e *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter*

seifertii e *Acientobacter dijkshoorniae* apresentam similaridades fenotípicas e bioquímicas, tornando a tarefa de distinção complicada (52).

Os métodos moleculares que envolvem resultados mais sensíveis incluem a reação em cadeia da polimerase, a análise de restrição do gene *16S rRNA* amplificado, análise de impressão digital de alta resolução por polimorfismo de comprimento de fragmento amplificado, ribotipagem, impressão digital de tRNA, análise de restrição das sequências de 16S-23S rRNA e análise de sequência do gene 16S-23S rRNA. No entanto, nem todos os laboratórios utilizam estes métodos por serem dispendiosos (52).

Relativamente aos sistemas automatizados, estes utilizam a medição de crescimento do microrganismo por meio de parâmetros bioquímicos, produção de dióxido de carbono, cor, produção ou consumo de calor, mudanças de pressão e atividade metabólica. Alguns exemplos são o *Analytical Profile Index (API) 20NE system*, *Biolog system*, *BD Phoenix system*, *MicroScan WalkAway*, *VITEK system* e *Accelerate Pheno system* (3, 53).

2.5. Resistência a agentes antibacterianos

A resistência aos agentes antimicrobianos constitui um grave problema de saúde pública, aumentando a morbidade e mortalidade a nível mundial. Algumas bactérias, como o *A. baumannii*, apresentam multirresistência a diversos antibióticos, dificultando o tratamento das infeções.

É importante salientar o facto de haver dois cenários possíveis para as bactérias quando expostas a um antibiótico: a resistência e a suscetibilidade. Ou seja, no primeiro caso, as células não resistentes morrem, permanecendo as resistentes. Estas por sua vez, crescem dando origem a células também elas resistentes. No segundo cenário, as células não persistentes morrem, deixando as células persistentes. Estas quando crescem, surgem células que serão suscetíveis ao fármaco (54). A suscetibilidade e a resistência são medidas através da concentração inibitória mínima (CIM) que consiste na concentração mínima de fármaco capaz de inibir o crescimento da bactéria.

As resistências podem ser classificadas como intrínsecas ou adquiridas. No caso da resistência intrínseca, esta é uma característica encontrada no genoma de determinadas espécies, é independente da presença prévia ao antibiótico e não surge pela transferência

horizontal de genes. Este tipo de resistência é característico de bactérias Gram-negativas, devido à presença de membrana externa que é impermeável a várias moléculas (55). Por exemplo, o *A. baumannii* apresenta resistência intrínseca à vancomicina e à linezolida. Por sua vez, a resistência adquirida pode ser temporária ou permanente e surge devido à transferência horizontal de genes e mutações do material genético, como acontece no género *Acinetobacter* (56).

O *A. baumannii* pode ser classificado em *A. baumannii* extensivamente resistente aos fármacos (XDR; *extensively drug-resistant*), ou seja, é resistente a três ou mais classes de antibióticos (incluindo as penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos). Refere-se que também há *A. baumannii* resistente às polimixinas e à tigeciclina.

Na **Figura 2.5.1**, encontram-se ilustrados os principais mecanismos de resistência do *A. baumannii* (5).

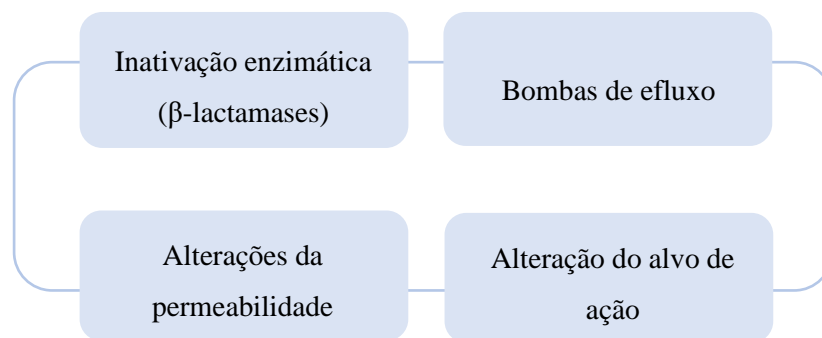


Figura 2.5.1. Mecanismos de resistência de *Acinetobacter baumannii*. Adaptado de (5).

As β -lactamases têm a capacidade de inativar os antibióticos β -lactâmicos, sendo este um importante mecanismo de resistência do *A. baumannii*.

As β -lactamases estão divididas por classes, isto é, A, B, C e D, sendo que todas estas foram identificadas na espécie em estudo (5).

As bombas de efluxo diminuem o acúmulo de fármaco a nível intracelular. Estas estruturas apresentam três elementos, designadamente o canal da membrana externa, a lipoproteína periplasmática e o transportador de membrana interna.

As bombas de efluxo são classificadas em classes, sendo o sistema resistência-nodulação-divisão o mais importante em *A. baumannii*. A bomba de efluxo AdeABC, pertencente ao sistema mencionado anteriormente, é constituída pelos genes *adeA* (fusão da membrana), *adeB* (transportador de múltiplos fármacos) e *adeC* (membrana externa), sendo responsável pela resistências a vários antibióticos (57). Um estudo efetuado num hospital da China, demonstrou que 88,2% dos isolados multirresistentes de *A. baumannii* possuíam os genes do sistema AdeABC (58).

A alteração da permeabilidade pode também influenciar a resistência aos antibióticos. A redução da permeabilidade da membrana pode ser causada por diversos fatores de virulência. Destaca-se a OmpA, que é uma porina que permite o transporte de moléculas através da membrana externa (5, 54). Outra proteína membranar que tem implicações neste âmbito é a CarO (59). Além destas proteínas da membrana externa, os LPS e o peptidoglicano também desempenham um papel relevante ao nível das resistências. A título de exemplo, salienta-se que a perda ou modificação de LPS diminui a integridade da membrana e aumenta a resistência à colistina em *A. baumannii*. Mais recentemente foi estudado o sistema Tol-Pal que tem um papel importante na integridade da permeabilidade da membrana (54).

Ainda, é importante evidenciar que uma das causas subjacentes a este grande problema das resistências é a administração inadequada de agentes antimicrobianos, isto devido a um aumento do consumo de fármacos, administração errada por parte do paciente e prescrições desadequadas ou desnecessárias, levando a um favorecimento da seleção de estirpes resistentes. Uma das maiores preocupações neste âmbito é a resistência aos carbapenemos.

Os principais mecanismos de resistência associados aos diferentes antibióticos em *A. baumannii* encontram-se sintetizados no **Quadro 2.5.1** (11).

Quadro 2.5.1. Mecanismos de resistência associados aos diferentes antibióticos. Adaptado de (11).

| Mecanismo de resistência | Antibióticos |
|-------------------------------------|---|
| Alterações de permeabilidade | Beta-lactâmicos Polimixinas Tetraciclina Cloranfenicol |
| Bombas de efluxo | Beta-lactâmicos Polimixinas Tetraciclina Cloranfenicol |
| Alterações do alvo de ação | Tetraciclina |
| Inativação enzimática | Beta-lactâmicos Tetraciclina Fosfomicina Cloranfenicol |

2.6. Tipos de infecções

A. baumannii é responsável por vários tipos de infecções nosocomiais, tais como pneumonia, bacteremia, meningite, infecções da pele, tecidos moles e ossos e infecções urinárias (54).

A pneumonia é um tipo de infecção do trato respiratório inferior que pode variar entre ligeira a grave e pode afetar pessoas de todas as idades. Esta infecção é a mais comum provocada por *A. baumannii* e pode ser classificada como pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia adquirida no hospital e pneumonia associada ao ventilador. Estas infecções são muito comuns principalmente em meio hospitalar mais especificamente em unidades de cuidados intensivos e estão associadas a uma alta taxa de mortalidade. Esta infecção está associada ao uso de ventilação mecânica, à utilização de cateter, tempo prolongado de internamento, procedimentos cirúrgicos e pós-cirúrgicos, procedimentos invasivos e doenças do fórum respiratório, como a doença pulmonar obstrutiva crónica. Os sintomas podem ser febre, expectoração, tosse, sendo que este não está presente em doentes com ventilação, cavitação pulmonar e derrames pleurais (60). Este agente patogénico é, assim, responsável por cerca de 14% destas pneumonias na Europa, sendo esta percentagem mais alta em países da América Latina e do Oriente. Apesar da pneumonia ser mais frequente em pacientes internados e com um estado de saúde vulnerável, a pneumonia adquirida na comunidade tem-se tornado também um motivo de preocupação (54). A dificuldade associada ao tratamento de infecções respiratórias causadas pelo *Acinetobacter baumannii* deve-se ao facto de este microrganismo ter a capacidade de formar biofilmes no tubo endotraqueal dificultando a penetração dos antibióticos (61).

As infecções da corrente sanguínea são um problema com dimensões significantes nos hospitais, estando estas associadas a um maior risco de sépsis. Este tipo de infecção pode estar relacionado ao uso de cateter e pode também surgir em consequência de uma pneumonia. Os bacilos Gram-negativos são responsáveis por um quarto a metade das infecções da corrente sanguínea, sendo comuns em pacientes oncológicos, pacientes submetidos a neurocirurgia, pacientes com queimaduras (54), e podem estar também associadas à presença de um cateter intravascular, sendo necessária a sua remoção nestes casos (7). Alguns estudos mostraram que a colonização do trato respiratório é um fator de risco para a infecção da corrente sanguínea (62) sendo que a bacteremia Gram-negativa é uma causa frequente de sépsis.

A meningite é um tipo de infecção problemática cujos principais fatores de risco passam por neurocirurgia, traumatismo craniano, dispositivo neurocirúrgico e devido à impossibilidade e dificuldade de alguns antibióticos penetrarem através da barreira hematoencefálica (63, 64).

As infecções da pele e tecidos moles resultam de uma invasão bacteriana em consequência de um traumatismo *minor* como cirurgias, infecções locais ou queimaduras. Estas podem ser comuns em pacientes com imunodeficiência, e são frequentemente relatadas em

soldados feridos durante operações militares e em vítimas de desastres naturais (7, 64, 65). Na maioria dos casos, é facilmente tratável sem a necessidade de antibioterapia, mas em casos cujas infeções atingem camadas mais profundas da derme ou até mesmo da muscular, às quais se associam necrose e isquemia, é necessário recorrer a antibióticos. Os tipos de infeções da pele e tecidos moles existentes são o impetigo, a foliculite, a erisipela, a celulite, o abscesso e a fasciculite necrotizante (65).

A infeção do trato urinário pode surgir em consequência da presença de tubos de nefrostomia e cateteres urinários (7). Outras infeções que podem ser provocadas pelo *A. baumannii* são as infeções oculares que podem originar úlceras ao nível da córnea, endoftalmite e celulite periorbital. Nestes casos, há a necessidade de utilizar antibióticos oftálmicos tópicos. Ainda, refere-se que *A. baumannii* também tem a capacidade de provocar sinusite nosocomial sendo, nestes casos, necessário a remoção de sonda nasal, lavagem dos seios nasais e utilizar antibióticos (7).

2.7. Dados de Portugal

O relatório de vigilância de resistências antimicrobianas elaborado pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças e pela OMS relatou o número anual de isolados notificados por laboratórios bem como a percentagem de isolados encontrados em unidades de cuidados intensivos, a percentagem de isolados consoante o sexo e a idade dos pacientes (66). Este estudo também reportou as percentagens de isolados com resistências a determinados antibióticos. Este relatório inclui informação de diversos países e bactérias entre 2017 e 2021 (66).

Em Portugal, o estudo foi elaborado com elevada representatividade a nível geográfico, de hospitais e de isolados, sendo a abrangência populacional também elevada. Relativamente a *Acinetobacter spp.*, no ano de 2017, 36 laboratórios participaram no estudo, sendo que o número de isolados foi 174, dos quais 16% foram isolados de unidades de cuidados intensivos (66). No ano de 2021, o número de laboratórios foi menor, sendo apenas 26 e o número de isolados foi de 67, sendo 17% destes encontrados em unidades de cuidados intensivos (66). No ano de 2021, dos 67 isolados, cerca de 55% dos casos foram reportados em homens e 45% em mulheres, tendo sido os idosos os mais afetados, ocupando uma percentagem de 57%. As faixas etárias menos afetadas foram dos 0 aos 4 anos e dos 5 aos 19 anos.

Analisando as resistências antimicrobianas, em 2017, o grupo de antibióticos com maior percentagem de resistências foi o dos carbapenemos (imipenem e meropenem), sendo que de 172 isolados, 40,7% demonstraram resistências (66). O grupo seguinte foi o das fluoroquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), nos quais 38,4% de 172 isolados apresentaram resistências antimicrobianas. Em relação aos aminoglicosídeos (gentamicina e tobramicina), dos 168 isolados, 38,6% foram resistentes a estes fármacos. A combinação de carbapenemos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos teve uma resistência de 24,1% em 166 isolados. No ano de 2021, em relação aos carbapenemos (imipenem e meropenem), de 67 isolados, 10,4% demonstraram resistências (66). Nas fluoroquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), houve uma resistência de 17,7% de 62 isolados. Em relação aos aminoglicosídeos (gentamicina e tobramicina), dos 64 isolados, 12,5% foram resistentes a estes fármacos. A combinação de carbapenemos, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos teve uma resistência de 8,5% em 59 isolados. A tendência entre 2017 e 2021 foi, portanto, de uma diminuição (66).

2.8. Infecção vs. Colonização

A. baumannii pode causar tanto colonizações como infecções, contudo, a distinção entre estas é complicada.

Quando a bactéria é isolada de um local não estéril, como é o caso de tecidos moles e amostras respiratórias e o indivíduo não apresenta sintomas infecciosos (isto é, febre, elevado número de leucócitos e elevação de marcadores inflamatórios), está-se perante uma colonização. Perante a presença dos sintomas anteriores, procede-se ao seu tratamento por se tratar de uma infecção (7).

Em locais estéreis, como o sangue e o líquido cefalorraquidiano, a presença de dispositivos médicos como cateteres deve ser considerada para avaliar as infecções. Quando não existem estes dispositivos, trata-se de uma infecção e esta deve ser tratada. Se o dispositivo estiver presente, e não houver sintomas de infecção, o aparelho deve ser substituído, não é necessário tratamento e o doente deve permanecer sob observação. Se houver sinais de infecção com a presença dos dispositivos, estes devem ser substituídos, havendo a necessidade de tratamento. É de referir que o *A. baumannii* é isolado sobretudo em amostras respiratórias ou feridas e é difícil perceber se se trata apenas de um microrganismo colonizador por razões como

ventilação ou queimaduras graves, ou se estamos perante um patógeno que pode efetivamente causar a morte do paciente (7).

3. Antibioterapia das infeções

Os antibióticos consistem em moléculas que interferem com as funções vitais das bactérias. O seja, os antibióticos bactericidas promovem a morte das bactérias, e antibióticos bacteriostáticos inibem o crescimento bacteriano (65).

A utilização generalizada destes fármacos tem conferido vantagens adaptativas das bactérias, assim, é essencial uma prescrição correta e rigorosa. Isto é, optar por uma concentração de antibiótico que seja suficiente, mas sem toxicidade para o doente, minimizando o desenvolvimento de resistências. Deste modo, é fundamental a correta escolha do antibiótico, a determinação da dose, frequência, via de administração bem como a duração da terapêutica.

O primeiro passo para o estabelecimento da antibioterapia (**Figura 3.1**), é reconhecer sintomas que possam ser causados por uma possível infeção bacteriana (65). Esta é suportada por exames físicos, laboratoriais e imagiológicos dependendo da situação. Em alguns casos recorre-se à antibioterapia empírica, isto é, uma prescrição de antibiótico(s) sem o conhecimento da bactéria responsável nem do seu perfil de suscetibilidade. Esta deve ser estabelecida o mais rapidamente possível, cerca de uma hora após os sintomas surgirem, deve ser escolhido um antibiótico ou uma combinação de antibióticos com espectro de ação sobre os agentes mais prováveis e devem ser escolhidos regimes posológicos adequados. Posteriormente, é importante recorrer a exames microbiológicos como é o caso da hemocultura. O exame cultural com teste de suscetibilidade possibilita uma escolha do(s) antibiótico(s) mais direcionada, diminuindo as resistências, toxicidade e custos.

A otimização da posologia baseada na farmacocinética e farmacodinâmica podem melhorar os resultados clínicos (65). Os parâmetros farmacocinéticos definem a extensão da absorção, distribuição, metabolização e excreção. Os parâmetros farmacodinâmicos definem a relação entre as concentrações do antibiótico e os seus efeitos terapêuticos e tóxicos. O efeito terapêutico é extrapolado *in vitro* pela CIM que se define como a concentração mínima de antibiótico para haver a resposta terapêutica pretendida. Através da combinação dos parâmetros

farmacocinéticos e farmacodinâmicos é possível obter uma aproximação da atividade do antibiótico *in vivo*.

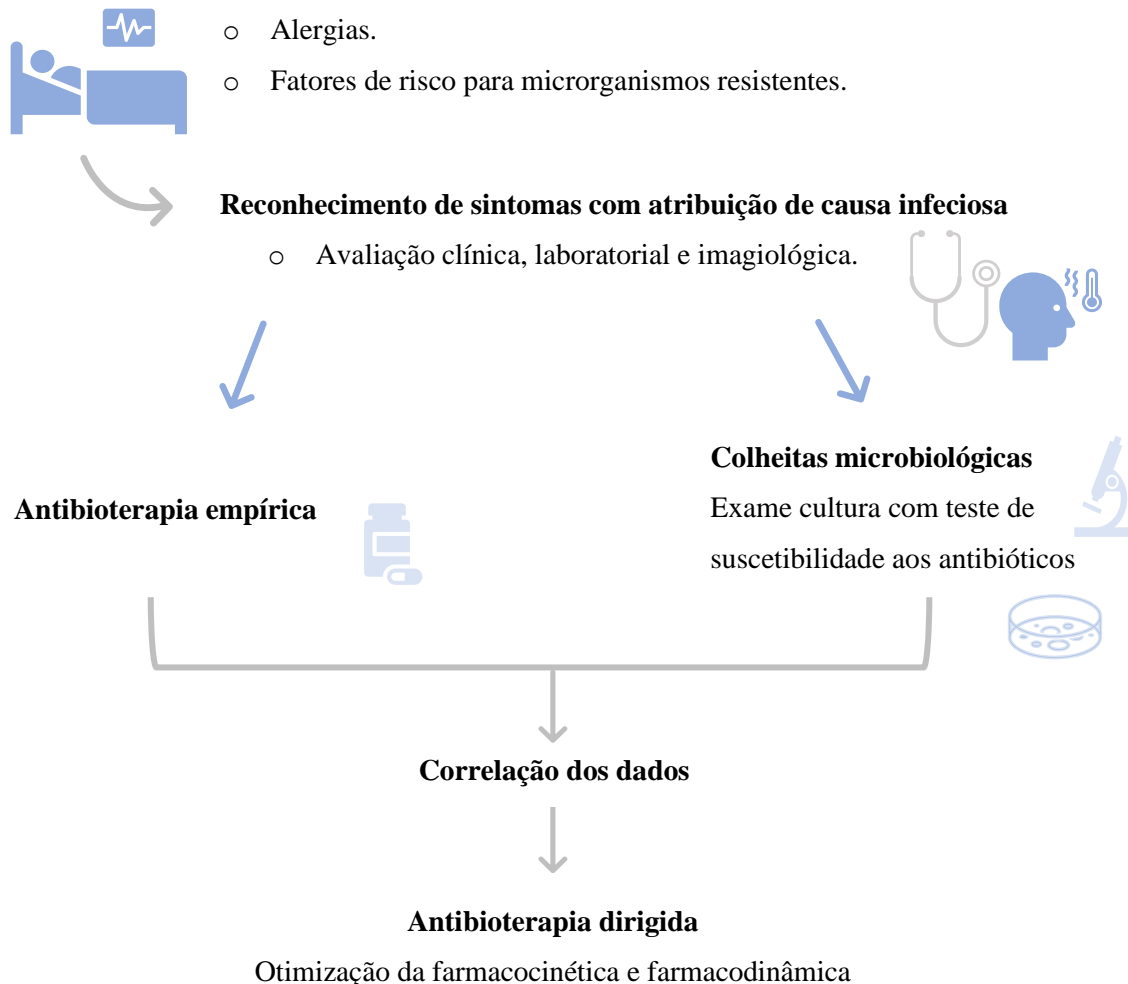


Figura 3.1. Procedimento geral da antibioterapia. Adaptado de (65).

A escolha do antibiótico depende, então, da identificação da bactéria, de testes de suscetibilidade, do local anatómico da infeção, da epidemiologia local nomeadamente as resistências de cada região demográfica e de fatores individuais de cada paciente especialmente o histórico clínico, funções dos órgãos e exposições prévias aos antibióticos.

A pneumonia adquirida no hospital e a pneumonia associada ao ventilador causada pelo *A. baumannii* requerem um tratamento com um carbapenemo. São exemplos o meropenem e o imipenem. Estes fármacos são sugeridos como primeira linha devido ao seu perfil de toxicidade

mais favorável em comparação com a opção de segunda linha. Em caso de resistência a estes, a segunda linha de tratamento consiste numa polimixina, tais como a colistina (polimixina E) ou polimixina B (67). É também aconselhada a terapia adjuvante com colistina inalatória pois esta tem a capacidade de atingir altas concentrações no líquido alveolar, podendo, então, ser combinada com um antibiótico com ação sistémica (67, 68). A rifampicina não é recomendada perante este quadro clínico pois o seu benefício terapêutico não foi demonstrado em estudos clínicos, inclusive alguns estudos que compararam a utilização da colistina em monoterapia com a colistina combinada com rifampicina não mostram diferenças significativas na utilização da rifampicina (7, 67, 69). A utilização da tigeciclina também não é recomendada por estar associada a piores resultados clínicos em comparação com outras opções terapêuticas (70).

No caso da bacteremia, o tratamento poderá ser a ampicilina/sulbactam ou imipenem/cilastatina (4). Em alternativa, administra-se colistina (71).

Na meningite causada por *A. baumannii*, é necessário considerar antibióticos que tenham a capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica e consequentemente atingir o líquido cefalorraquidiano, sendo o tratamento de 1.^a linha a ceftazidima, a cefepima ou o meropenem. No caso de se estar perante resistência aos carbapenemos, utiliza-se a polimixina B ou a colistina (7, 72, 73).

Nas infeções da pele e tecidos moles é possível utilizar o imipenem/cilastatina ou meropenem, e em casos que estes não resultem, pode-se recorrer à tigeciclina.

O tratamento das infeções urinárias causadas pela bactéria em questão, consiste num carbapenemo, podendo ser meropenem ou imipenem/cilastatina (74, 75), e em segunda linha a colistina (74). As infeções urinárias estão muitas vezes associadas à presença de um cateter urinário, o qual deve ser removido (7).

O benefício da monoterapia ou terapia combinada permanece ainda em debate devido a falta de evidências de ensaios clínicos randomizados. Um estudo realizado em hospitais espanhóis estudou as diferenças entre a monoterapia e terapia combinada, sendo que a taxa de sucesso terapêutico não diferiu muito entre as duas (61, 76).

A **Tabela 3.1** ilustra a antibioterapia dos vários tipos de infeções causados pela bactéria *A. baumannii* (61, 67, 70).

Tabela 3.1. Antibioterapia das infeções por *A. baumannii*. IV – via intravenosa.

| Tipo de infeção | 1.ª linha | 2.ª linha | Observações |
|-------------------|--|---|--|
| Pneumonia | <p><u>Ampicilina/sulbactam</u> (1,5 a 3 g via IV a cada 6 horas)</p> <p>ou</p> <p><u>Meropenem</u> (1 g via IV a cada 8 horas) (67, 70).</p> | <p><u>Colistina</u> (dose inicial de 300 mg seguida de dose de manutenção diária de 300 a 360 mg durante 1 hora)</p> <p>ou</p> <p><u>Polimixina B</u> (dose inicial de 2 a 2,5 mg/kg seguida de 1,25 a 1,5 mg/kg a cada 12 horas) (7, 67, 70).</p> | <p>A duração do tratamento é de 7 a 10 dias (61).</p> |
| Bacteremia | <p><u>Ampicilina/sulbactam</u> (1,5 a 3 g via IV a cada 6 horas)</p> <p>ou</p> <p><u>Imipenem/cilastatina</u> (500 mg via IV a cada 6 horas ou 1 g via IV a cada 6 a 8 horas) (77).</p> | <p><u>Colistina</u> (dose inicial de 300 mg seguida de dose de manutenção diária de 300 a 360 mg durante 1 hora) (7, 71).</p> | <p>A duração do tratamento é de 10 a 14 dias (61).</p> |

Tabela 3.1. Antibioterapia das infeções por *A. baumannii*. (cont.)

| Tipo de infeção | 1.ª linha | 2.ª linha | Observações |
|---|---|--|---|
| Meningite | <p><u>Meropenem</u> (2 g via IV a cada 8 horas) ou <u>Ceftriaxona</u> (2 g via IV a cada 12 horas) ou <u>Cefotaxima</u> (2 g via IV a cada 6 horas) (72, 78).</p> | <p><u>Colistina</u> (dose inicial de 300 mg seguida de dose de manutenção diária de 300 a 360 mg durante 1 hora) ou <u>Polimixina B</u> (dose inicial de 2 a 2,5 mg/kg seguida de 1,25 a 1,5 mg/kg a cada 12 horas) (7, 79).</p> | <p>A duração do tratamento é de 7 a 10 dias (72).</p> |
| Infeções da pele e tecidos moles | <p><u>Imipenem/cilastatina</u> (1 g via IV a cada 6-8 horas) ou <u>Meropenem</u> (1g via IV a cada 8 horas) (80).</p> | <p><u>Tigeciclina</u> (dose inicial de 200 mg seguida de 100 mg via IV a cada 12 horas) (7, 61).</p> | <p>A duração do tratamento é de 5 a 10 dias (81).</p> |
| Infeções urinárias | <p><u>Meropenem</u> (1 g a cada 8 horas) ou Imipenem/cilastatina (500 mg a cada 8 horas) ou <u>Trimetoprim/sulfametoxazol</u> (160/800 mg a cada 12 horas) ou <u>Ciprofloxacina</u> (400 mg via IV a cada 12 horas) (82).</p> | <p><u>Colistina</u> (dose inicial de 300 mg seguida de dose de manutenção diária de 300 a 360 mg durante 1 hora) (7, 74).</p> | <p>A duração do tratamento é de 7 a 14 dias (82).</p> |

3.1. Ampicilina/sulbactam

A ampicilina/sulbactam corresponde a uma combinação de uma penicilina com um inibidor de β -lactamases, respetivamente. As penicilinas são os antibióticos mais comumente utilizados e são eficazes contra uma grande variedade de infeções (83).

A ampicilina (**Figura 3.1.1**) apresenta atividade *in vitro* contra bactérias Gram-negativo e Gram-positivo (84). A atividade bactericida da ampicilina é resultado da inibição da síntese da parede celular e é mediada pela ligação do fármaco às PBP. O sulbactam (**Figura 3.1.2**) inibe as beta-lactamases que são enzimas produzidas pelas bactérias que comprometem a atividade da ampicilina (85), proporcionando, assim, um espetro de atividade mais amplo.

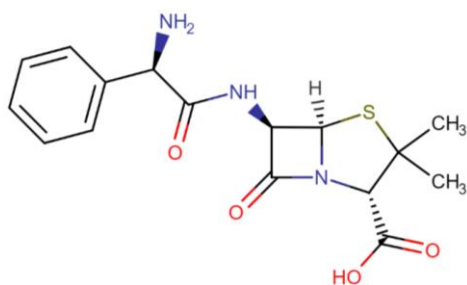


Figura 3.1.1. Estrutura química da ampicilina. Adaptado de (84).

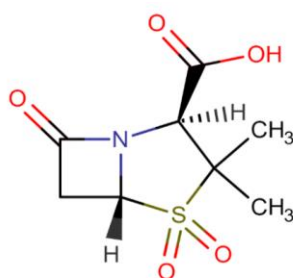


Figura 3.1.2. Estrutura química do sulbactam. Adaptado de (85).

A associação ampicilina/sulbactam é ativa contra *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* e anaeróbios, e foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de infecções da pele e estruturas cutâneas, infecções intrabdominais adquiridas na comunidade ligeiras a moderadas, e em infecções ginecológicas. A utilização *off-label* consiste no tratamento de infecções do trato respiratório inferior, em pneumonia por aspiração, infecções do pé diabético, infecções pediátricas, infecções nas unidades de cuidados intensivos provocadas por *Acinetobacter baumannii* e endocardite (86).

Como mencionado anteriormente, o mecanismo de ação da ampicilina consiste na ligação às PBP. Estas proteínas estão relacionadas ao peptidoglicano das bactérias, portanto, a inativação destas leva um comprometimento da integridade da parede celular. À medida que a parede celular enfraquece, a pressão osmótica desloca a água para dentro da célula, ocorrendo lise e morte celular. O sulbactam potencia o efeito terapêutico ao prevenir a hidrólise do anel beta-lactâmico da ampicilina pelas beta-lactamases, resultando numa menor probabilidade de surgimento de resistências (86).

A administração de ampicilina/sulbactam pode ser por via intramuscular (IM) ou IV. Para administração IV, a dose para um adulto é de 1,5 gramas (1g de ampicilina + 0,5g de sulbactam) a 3 gramas (2g de ampicilina + 1g de sulbactam) a cada seis horas. A dose diária total de sulbactam não deve exceder 4 g. As diretrizes elaboradas pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomendam em casos de infecções por *A. baumannii* resistente aos carbapenemos (CRAB) doses de 9 g IV a cada oito horas. No caso de infecções ligeiras causadas por CRAB sensíveis a ampicilina/sulbactam, recomenda-se 3 g IV a cada quatro horas (86). No caso de doentes pediátricos, com um ano ou mais de idade, a dose diária recomendada é de 300 mg por kg de peso corporal administrados por perfusão intravenosa em doses divididas a cada seis horas. A duração da terapia neste caso não deve ultrapassar os 14 dias (86). Os pacientes com insuficiência hepática não necessitam de qualquer tipo de alteração da posologia. Por sua vez, os pacientes com insuficiência renal necessitam de um ajuste de dose visto que a excreção de ampicilina/sulbactam se dá maioritariamente por via renal. Nestes casos, a dose é escolhida consoante a clearance de creatinina (CrCl): se a CrCl for superior a 30 ml/min, a dose administrada deve ser 3g IV a cada seis horas; se a CrCl estiver entre 15 e 30 ml/min, a dose deverá ser 3g IV a cada doze horas; e se o valor de CrCl for inferior a 15 ml/min, a recomendação é de 3 g IV a cada vinte e quatro horas. Se o doente estiver em processo de

hemodiálise intermitente, a dose será 3g IV a cada doze horas e se o paciente estiver em terapia de substituição renal contínua, a dose recomendada é de 3g IV a cada seis horas (87).

A utilização de ampicilina/sulbactam durante a gravidez não é recomendada, a menos que não exista outra alternativa terapêutica e quando o benefício da sua utilização supera os possíveis riscos (87). Em relação à amamentação, dados clínicos demonstram que a ampicilina/sulbactam são excretados em quantidades vestigiais no leite materno pelo que a sua administração deve ser feita com precaução (87).

Em relação à farmacocinética, as concentrações séricas máximas de ampicilina/sulbactam são atingidas após 15 minutos de perfusão intravenosa. Estes fármacos, possuem uma ampla distribuição nos fluidos extracelulares e tecidos, sendo que a ampicilina tem 28% de ligação reversível às proteínas séricas humanas e o sulbactam tem 38% de ligação às proteínas plasmáticas. A ampicilina é metabolizada pela penicilinase em ácido penicilóico. Em relação à excreção, esta ocorre pela urina, por meio de filtração glomerular e secreção tubular (86).

No que diz respeito aos efeitos indesejáveis da ampicilina/sulbactam, o efeito local frequente é a dor no local da injeção e raramente a tromboflebite. A nível gastrointestinal, podem surgir náuseas e diarreia e menos frequentemente estomatite, vômitos, colite pseudomembranosa e enterocolite. Podem também ocorrer reações de hipersensibilidade como erupções cutâneas, urticária, eritema multiforme, dermatite esfoliativa e anafilaxia, sendo esta última reação muito rara. A nível hematológico e linfático, raramente surgem anemia, leucopenia, trombocitopenia reversível. As reações ao nível do sistema nervoso são as cefaleias e tonturas que são raras (86).

A ampicilina/sulbactam é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade a este fármaco, em pacientes infetados com mononucleose infecciosa e *clostridioides difficile* (86).

Não é recomendado o uso concomitante de ampicilina/sulbactam com alopurinol devido à maior predisposição para o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson, nem com a vacina contra a cólera pois há redução da eficácia da vacina.

Os mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos são a produção de β -lactamases que têm a capacidade de hidrolisar o anel β -lactâmico, a alteração das PBP que resulta numa diminuição da afinidade, e a resistência intrínseca (87).

3.2. Imipenem/cilastatina e meropenem

O imipenem e o meropenem são antibióticos pertencentes ao grupo dos carbapenemos. Os carbapenemos são os antibióticos β -lactâmicos mais eficazes em infecções provocadas por bactérias resistentes e possuem um amplo espectro de ação contra patógenos aeróbios e anaeróbios (88). O imipenem (**Figura 3.2.1**) é um antibiótico de largo espectro, mas como é rapidamente inativado pela desidropeptidase I renal, é administrado juntamente com a cilastatina (**Figura 3.2.2**) que consiste num inibidor desta mesma enzima (89-91). A associação imipenem e cilastatina e relebactam é muitas vezes utilizada contra bactérias Gram-negativa, no entanto é uma combinação que não se aplica para o *Acinetobacter baumannii* (92). O meropenem (**Figura 3.2.3**) também usufrui de um espectro de ação alargado e é utilizado contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (93).

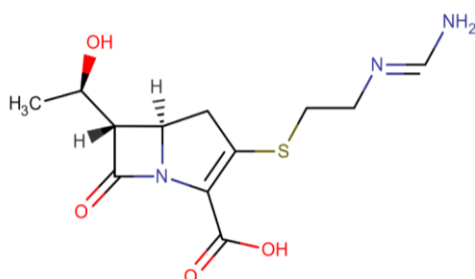


Figura 3.2.1. Estrutura química do imipenem. Adaptado de (90).

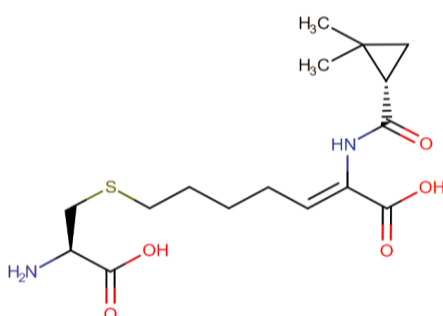


Figura 3.2.2. Estrutura química da cilastatina. Adaptado de (91).

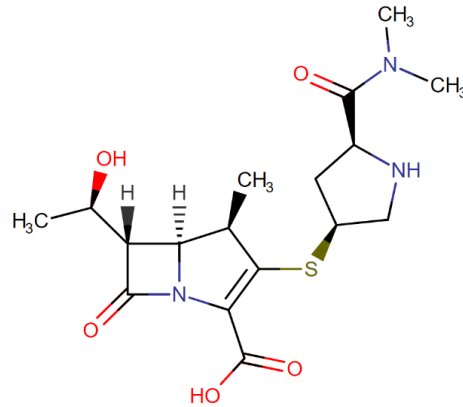


Figura 3.2.3. Estrutura química do meropenem. Adaptado de (93).

O imipenem/cilastatina está aprovado para o tratamento de infecções graves ou complicadas da pele, tecidos, articulações, trato respiratório, intra-abdominais, trato urinário, urogenital, meningite, endocardite e sépsis (10). Por sua vez, o meropenem está indicado em adultos e crianças com mais de 3 meses para infecções como pneumonia grave, incluindo a pneumonia adquirida em meio hospitalar e associada ao ventilador, infecções complicadas das vias urinárias, infecções complicadas intra-abdominais, infecções intra e pós-parto, infecções complicadas da pele e tecidos moles e meningite (94).

Os carbapenemos, incluindo o meropenem, possuem atividade bactericida através da inibição da síntese da parede celular bacteriana por ligação às PBP (95). A cilastatina não possui atividade antibacteriana e a sua função é inibir de forma competitiva e reversível a desidropeptidase-I que é uma enzima que metaboliza e inativa o imipenem.

Em pacientes com peso corporal superior a 40 kg, o imipenem é administrado por IV, é recomendado em doses de 500 mg a cada seis ou oito horas dependendo da gravidade da infecção. Em casos graves e possivelmente fatais, deve ser administrada uma dose de 1 g a cada oito horas e em caso de bactérias multirresistentes pode-se optar por uma dose de 1 g a cada seis horas. O meropenem é administrado por perfusão intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos. A dose administrada em adultos com peso superior a 50 kg varia de 1 g a 2 g a cada oito horas. Na maioria das infecções administra-se 1 g mas na meningite bacteriana aguda recomenda-se administrar 2 g (94). Os pacientes idosos cuja CrCl se encontre dentro dos valores normais, não necessitam de ajuste posológico do meropenem nem do imipenem + cilastatina. Os pacientes com insuficiência renal que necessitem de administração de imipenem com cilastatina, as doses para uma CrCl entre 31 e 70 ml/min são 500 mg IV a cada seis horas, para

uma CrCl entre 21 e 30 ml/min administra-se 500 mg IV a cada oito horas, e para uma CrCl entre 6 e 20 ml/min é recomendado 500 mg IV a cada doze horas (89). No caso do meropenem, os pacientes com insuficiência hepática não requerem alterações na posologia. Os pacientes com comprometimento renal requerem as seguintes alterações: com CrCl entre 26 e 50 ml/min, a dose é de 1 g IV a cada doze horas; com CrCl entre 10 e 25 ml/min a dose é 0,5 g IV a cada doze horas; e para uma CrCl inferior a 10 ml/min, a dose é de 0,5 g a cada vinte e quatro horas (94). Os estudos da utilização do meropenem e imipenem + cilastatina em mulheres grávidas são limitados pelo que é preferível a não utilização destes durante a gravidez. Os fármacos são excretados em pequenas quantidades no leite materno pelo que a sua utilização só é justificável se o benefício para a mãe for superior ao possível risco para o bebé (89, 94).

O imipenem em doses de 500 mg após a administração IV, corresponde a concentrações plasmáticas máximas de 36 µg/ml. A ligação às proteínas plasmáticas é de 20% para o imipenem e 40% para a cilastatina, sendo o volume de distribuição de 10l para os dois fármacos. O imipenem é metabolizado no túbulo renal proximal pela desidropeptidase I e a cilastatina é em parte metabolizada a N-acetil-cilastatina nos rins. O tempo de semivida do imipenem e da cilastatina é de aproximadamente uma hora, sendo 70% do imipenem eliminado na urina. Em pacientes saudáveis, o tempo de semivida do meropenem é de aproximadamente 1 hora e o volume de distribuição é de 0,25 l/kg. A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de 2% sendo esta independente da concentração. Adicionalmente, o meropenem tem uma boa capacidade de penetração nos fluidos corporais e tecidos. Relativamente à metabolização, este sofre hidrólise do anel β-lactâmico dando origem a um metabolito inativo. A excreção do meropenem é feita 70% pelos rins, 28% na forma de metabolito inativo e 2% é eliminado pelas fezes (94).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes do imipenem + cilastatina são náuseas, vômitos, diarreia, eosinofilia, trombocitose, erupção cutânea e no local da administração podem ocorrer dor, eritema ou inflamação. Os efeitos indesejáveis mais comuns associados ao uso de meropenem são inflamação no local da administração, eritema, prurido, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, trombocitopenia e cefaleias (89).

A utilização de carbapenemos é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer outro excipiente da formulação e a qualquer tipo de antibiótico β-lactâmico.

O imipenem + cilastatina não deve ser utilizado em concomitância com o ganciclovir devido à existência do risco de convulsões generalizadas. Apesar da limitação de estudos de interações com outros fármacos, devido à baixa ligação do meropenem às proteínas, é esperado que existam interações com outros compostos. A utilização do carbapenemo com ácido valpróico deve ser evitada devido à diminuição do antiepilético no sangue. Os anticoagulantes orais devem ser utilizados com precaução, havendo monitorização frequente do *International Normalised Ratio* (INR) (89, 94).

Os mecanismos de resistência bacteriana podem ser causados pela diminuição da permeabilidade da parede celular (devido à diminuição da produção de canais de porina), afinidade reduzida par as PBP, aumento das bombas de efluxo, e produção de β -lactamases que têm a capacidade de hidrolisar os carbapenemos (89, 94).

3.3. Ceftriaxona e cefotaxima

As cefalosporinas são antibióticos utilizados contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Estas estão subdivididas em cinco gerações, sendo a ceftriaxona (**Figura 3.3.1**) e cefotaxima (**Figura 3.3.2**) de terceira geração (96). Quando administradas por IV, estes dois fármacos têm a capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica e de atuar em bactérias que estão no líquido cefalorraquidiano (97, 98).

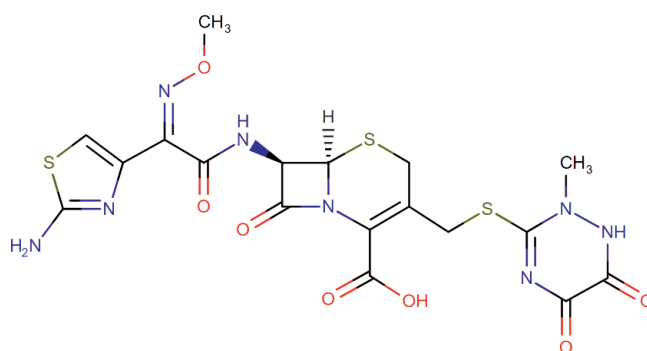


Figura 3.3.1. Estrutura química da ceftriaxona. Adaptado de (97).

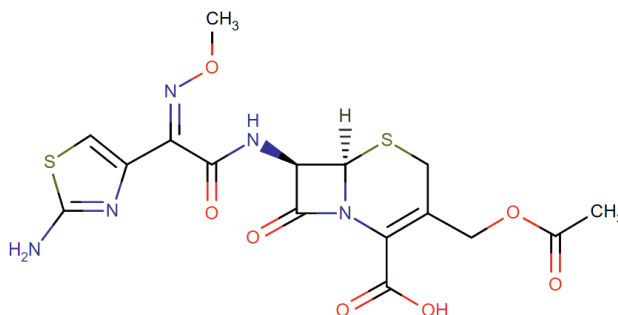


Figura 3.3.2. Estrutura química da cefotaxima. Adaptado de (98).

Em relação ao mecanismo de ação, as cefalosporinas são antibióticos β -lactâmicos e, assim, inibem a síntese da parede celular (96).

As cefalosporinas são úteis para tratar infecções da pele e meningite. No caso da ceftriaxona, como tem elevado tempo de semivida, a dose recomendada é de 2 g por IV a cada 12 horas. No caso da cefotaxima, são administrados 2 g por IV a cada 6 horas (78). Além disso, menciona-se que a ceftriaxona não precisa de alteração da dose na presença de insuficiência renal, sendo que em doentes com compromissos renal e hepático, a dose diária recomendada não deve exceder 2 g (99).

As cefalosporinas são, geralmente, seguras, no entanto, como qualquer outro fármaco apresentam efeitos indesejáveis, sendo os mais comuns as náuseas, vômitos, falta de apetite e dor abdominal. Os efeitos menos comuns são as reações de hipersensibilidade, anemia hemolítica imune induzida por fármacos, deficiência de vitamina K e colite pseudomembranosa (96).

Os mecanismos de resistência que podem surgir são a hidrólise provocada por β -lactamases, afinidade reduzida para as PBP, diminuição da permeabilidade e a presença de bombas de efluxo bacterianas (96).

3.4. Sulfametoxazol/trimetoprim

O sulfametoxazol (**Figura 3.4.1**) faz parte da classe das sulfonamidas e é utilizado para tratar infecções do trato urinário, do sistema respiratório e do trato gastrointestinal (100).

O trimetoprim (**Figura 3.4.2**) é um antibiótico antifolato que é utilizado em combinação com o sulfametoxazol devido aos seus mecanismos complementares e sinérgicos (101).

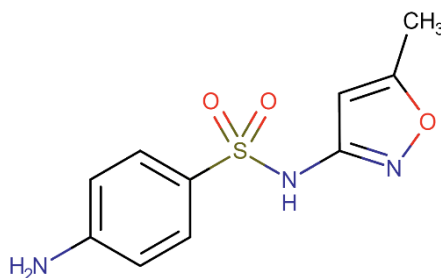


Figura 3.4.1. Estrutura química do sulfametoxazol. Adaptado de (100).

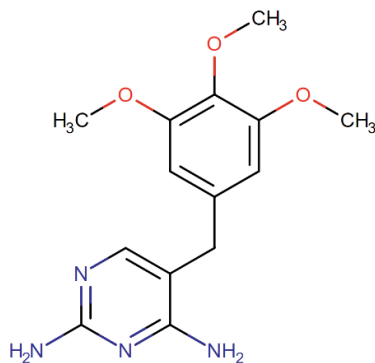


Figura 3.4.2. Estrutura química do trimetoprim. Adaptado de (101).

O sulfametoxazol e o trimetoprim atuam por um efeito sinérgico através do bloqueio consecutivo de duas enzimas que têm um papel vital no metabolismo de folato das bactérias. Ou seja, o sulfametoxazol inibe a dihidrofolato sintetase e o trimetoprim inibe a di-hidrofolato redutase (102).

A administração de sulfametoxazol/trimetoprim por via parentérica é indicada para infecções graves e a dose recomendada para adultos é de 160/800 mg a cada doze horas. A dose recomendada para doentes pediátricos é de 15 mg/3 mg por kg de peso corporal duas vezes ao dia. Os idosos não necessitam de alteração da dose. Os doentes com insuficiência hepática ou renal devem ter uma redução da dose. Os insuficientes renais com CrCl entre 13-30 ml/min devem administrar a dose mencionada anteriormente a cada doze horas durante 3 dias seguida

da mesma dose a cada vinte e quatro horas. Este fármaco está contraindicado em doentes com valores de CrCl inferiores a 15 ml/min (102).

O volume de distribuição do sulfametoxazol é de 0,2 l/kg e do trimetoprim é de 1,6 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de 37% para o trimetoprim e de 62% para o sulfametoxazol. Este último fármaco é excretado por via renal, sendo 20% da dose excretada na urina na sua forma inalterada. Por sua vez, a principal via de excreção do trimetoprim e dos seus metabolitos é a renal através da filtração glomerular e secreção tubular.

Os efeitos indesejáveis mais comuns são os gastrointestinais e as erupções cutâneas. Além disso, o medicamento não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade, em pacientes com lesões hepáticas parenquimatosas e anomalias hematológicas (102).

3.5. Ciprofloxacina

A ciprofloxacina (**Figura 3.5.1**) faz parte da classe das fluoroquinolonas, sendo a mais potente contra bactérias Gram-negativas. Este fármaco tem aprovação para tratar infeções do trato urinário, infeções sexualmente transmissíveis, pele, ossos, infeções articulares, postite, febre tifoide, infeções gastrointestinais e infeções do trato respiratório (103, 104).

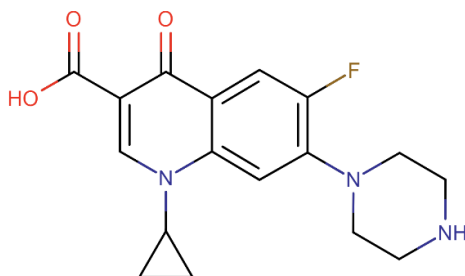


Figura 3.5.1. Estrutura química da ciprofloxacina. Adaptado de (103).

A ciprofloxacina atua com um antibiótico bactericida, inibindo a ADN-girase e a topoisomerase IV. Esta está disponível por via oral, IV e em formulações tópicas. A dose recomendada quando administrada por IV, é 200 a 400 mg a cada doze horas e em situações em que haja risco de vida esta pode ser 400 mg a cada oito horas com infusão lenta durante 60 minutos.

Os doentes com insuficiência hepática necessitam de um cuidado especial, pois este antibiótico pode causar hepatotoxicidade. Em relação aos insuficientes renais, estes necessitam de ajustes da dose de acordo com a depuração de creatinina. Nas grávidas, deve-se avaliar com rigor o benefício/risco e é necessário considerar que o fármaco causa danos ósseos e cartilagosos (104).

Relativamente à farmacocinética, a ciprofloxacina possui um volume de distribuição elevado e atinge concentrações terapêuticas na saliva, secreções brônquicas, linfa, bÍlis, próstata e urina. Este antibiótico é um inibidor do citocromo P450 1A2 (CYP1A2), portanto, o uso concomitante com fármacos que são metabolizados por esta via pode resultar em elevadas concentrações deste últimos levando à toxicidade. A ciprofloxacina é excretada maioritariamente na urina. Os efeitos indesejáveis mais comuns são as náuseas e diarreia, os mais graves são o prolongamento do intervalo QT, hiper ou hipoglicemia e fotossensibilidade, e os efeitos mais raros incluem penfigoide bolhoso. As contraindicações são hipersensibilidade ao fármaco, uso concomitante de tizanimida pois esta é alterada pela inibição do CYP1A2, levando a uma diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca (104).

Os principais mecanismos de resistência associados à ciprofloxacina são as mutações na ADN-girase e topoisomerase IV, resistência mediada por plasmídeos e por bombas de efluxo (105).

3.6. Polimixina B e colistina

As polimixinas são uma classe de antibióticos cujo principal alvo são as bactérias Gram-negativas multirresistentes, tal como o *A. baumannii* resistente aos carbapenemos. Os fármacos mais utilizados pertencentes a esta classe são a polimixina B (**Figura 3.6.1**) e a colistina (**Figura 3.6.2**). A polimixina B possui uma margem terapêutica estreita e por esse motivo não faz parte da primeira linha de tratamento. A colistina ou polimixina E apresenta uma menor toxicidade em comparação com o fármaco anterior (106, 107).

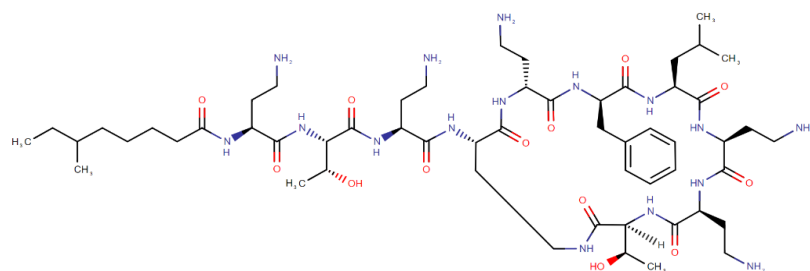


Figura 3.6.1. Estrutura química da polimixina B. Adaptado de (106).

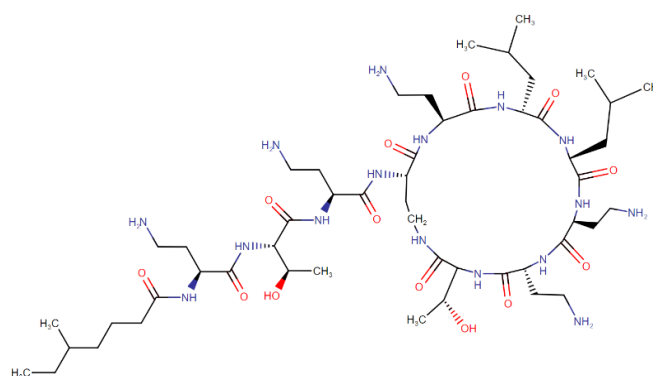


Figura 3.6.2. Estrutura química da colistina. Adaptado de (107).

Estes fármacos estão aprovados pela FDA para infecções graves, tais como infecções do trato urinário, da corrente sanguínea e meningites causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes como membros da família de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (108).

As polimixinas são utilizadas *off-label* como antibioterapia adjuvante para o tratamento de pneumonia adquirida em hospital e pneumonia associada à ventilação mecânica (108).

As polimixinas são fármacos bactericidas que atuam na membrana externa de bactérias Gram-negativas levando a uma destabilização dos fosfolípidos e LPS. Posteriormente, ocorre uma interação eletrostática entre o fármaco e os grupos fosfato da membrana lipídica o que leva a um deslocamento de catiões como o cálcio e o magnésio. Ocorre, assim, um aumento da permeabilidade e consequentemente há um rompimento da membrana externa resultando na morte bacteriana (108).

A polimixina B é um fármaco ativo e a colistina é um pró-fármaco. Ambos são administrados por infusão intravenosa durante cerca de 1 hora. A polimixina B é geralmente uma opção preferível devido à sua capacidade de atingir níveis adequados de fármaco de forma mais rápida e confiável do que a colistina, tendo também a vantagem de estar associada a taxas mais baixas de nefrotoxicidade (108). Também é possível administrar por via inalatória. A dose recomendada é de 300 mg inicialmente e a dose diária de manutenção é entre 300 e 360 mg. A via inalatória pressupõe uma dose entre 75 a 150 mg a cada doze horas (7).

O efeito indesejável mais comum relacionado com as polimixinas é a nefrotoxicidade, sendo que estes fármacos também estão relacionados com hematúria, proteinúria, oligúria e insuficiência renal aguda e, por este motivo, a função renal deve ser monitorizada ao longo do tratamento. Outro efeito pode ser a neurotoxicidade que inclui tonturas, dormência, parestesia, vertigens e bloqueio neuromuscular. Os efeitos mais raros incluem hipersensibilidade, tais como erupção cutânea, prurido, urticária e febre (108).

As polimixinas são contraindicadas em caso de hipersensibilidade à polimixina B, metanossulfonato de colistina, colistina ou a qualquer componente da formulação.

3.7. Tigeciclina

A tigeciclina (**Figura 3.7.1**) é um fármaco do grupo das glicilciclinas, sendo um derivado das tetraciclinas. Este fármaco inibe a síntese de proteínas e é considerado de amplo espectro (109). De um modo geral, a tigeciclina é considerada um agente bacteriostático.

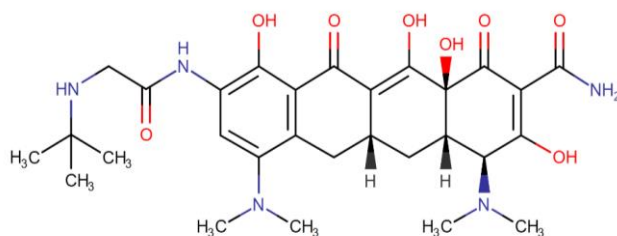


Figura 3.7.1. Estrutura química da tigeciclina. Adaptado de (109).

A tigeciclina está indicada para adultos e crianças a partir dos 8 anos de idade em casos de infecções complicadas da pele e tecidos moles e infecções e intra-abdominais (110). Este antibiótico pode ser administrado por via oral, IM ou IV. No caso desta última, a dose recomendada para adultos é de 100 mg e posteriormente uma dose de manutenção de 50 mg de doze em doze horas.

Este fármaco inibe a tradução proteica das bactérias através da subunidade ribossomal 30S e bloqueia a entrada de moléculas amino-acil tARN para o local A do ribossoma. Isto previne a incorporação de resíduos de aminoácidos na elongação das cadeias peptídicas (110).

As tetraciclinas e os seus derivados podem causar desconforto abdominal como dor epigástrica, náuseas, vômitos e anorexia. Alguns pacientes apresentam fotossensibilidade que se pode manifestar como uma erupção cutânea ou bolhas na pele. Em situações mais raras, pode haver hepatotoxicidade (111).

Os antibióticos deste grupo farmacológico estão contraindicados na gravidez devido ao risco de hepatotoxicidade na mãe, potencial para descoloração permanente dos dentes no feto, bem como o comprometimento dos ossos longos fetais. É também contraindicado em crianças com menos de oito anos de idade por causa da possível descoloração dentária. As tetraciclinas devem ser evitadas em pacientes com insuficiência renal devido à sua excreção ser maioritariamente por via renal. Nestes casos, se houver necessidade de administração, deve haver uma diminuição das doses e/ou aumento dos intervalos entre as doses (110).

3.8. Outros antibióticos

O cefiderocol (**Figura 3.8.1**) é uma cefalosporina recente e ativa contra bactérias Gram-negativas, sendo estruturalmente semelhante à ceftazidima e cefepima (112).

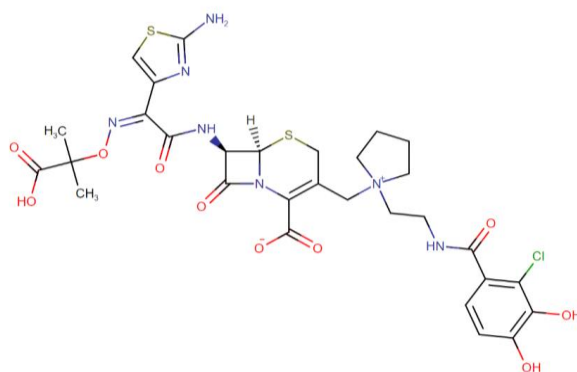


Figura 3.8.1. Estrutura química do cefiderocol. Adaptado de (112).

Este é um antibiótico sideróforo utilizado em casos de infecções complicadas do trato urinário em pacientes com idade superior a 18 anos. Este é administrado por IV ao longo de três horas e no caso de pacientes com função renal normal, a dose é de 2 g a cada oito horas (113, 114).

Os efeitos indesejáveis mais observados associados a este fármaco foram diarreia, constipação, náuseas, vômitos, erupção cutânea, reações no local da infusão, candidíase, tosse, dor de cabeça e hipocaliemia. Adicionalmente, este antibiótico é contraindicado em indivíduos com histórico conhecido de hipersensibilidade grave aos antibacterianos β -lactâmicos (isto é, penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenems) (113, 114).

4. Outras abordagens terapêuticas

Como já referido, *A. baumannii* está associado a vários tipos de resistência e como tal as opções terapêuticas são cada vez menores. Assim, tem havido a preocupação de estudar novas abordagens terapêuticas de forma a evitar as altas taxas de mortalidade. Muitos estudos têm-se debruçado em terapêuticas não antibióticas. Um dos exemplos são as estratégias imunoterapêuticas através de anticorpos policlonais (pAb) e monoclonais (mAb) que têm alcançado, ao longo dos últimos anos, uma grande importância no mundo clínico. No caso das infecções bacterianas, estes são promissores para a prevenção e o tratamento. O conceito desta abordagem assenta no facto dos anticorpos poderem atuar na ativação do complemento neutralizando toxinas e promovendo a fagocitose. Os benefícios traduzem-se na alta especificidade para a bactéria-alvo, segurança para o utente e eficiência do tratamento (9).

Atualmente, os anticorpos monoclonais são aplicados para o tratamento de doenças autoimunes e tumores. Mas a FDA já aprovou a sua utilização contra várias bactérias, como é o caso de *Bacillus anthracis* e *Clostridium difficile*. Portanto, esta abordagem pode ser auspiciosa no caso de infecções por *A. baumannii* (9). Durante uma infeção são desenvolvidos anticorpos para atuar direta ou indiretamente contra a bactéria. De forma direta, os anticorpos reconhecem os antígenos presentes na estrutura do patógeno e de forma indireta os anticorpos neutralizam toxinas para a auxiliar a imunidade. No caso de infecções por *A. baumannii*, não há envolvimento de toxinas, mas como esta bactéria tem alta capacidade de aderir ao epitélio das vias aéreas, a ação neutralizante dos anticorpos será importante para evitar a formação de biofilmes, colonização e adesão. Os alvos estudados são a célula inteira, polissacarídeos capsulares extracelulares, vesículas da membrana externa (OMV), proteínas da membrana

externa (OMP) e proteínas fimbriais e adesinas (9). A imunização de camundongos com proteínas de células inteiras associadas a lipossomas mostrou um alto título de anticorpos específicos, uma alta taxa de proliferação de linfócitos e liberação de citocinas e uma alta taxa de sobrevivência num ensaio. Os polissacarídeos capsulares estão envolvidos na patogênese bacteriana e por isso são alvos importantes para o desenvolvimento de terapias baseadas em anticorpos. Um outro alvo que tem vindo a ser estudado são as OMV para o desenvolvimento de vacinas. As OMP são os alvos mais promissores para o desenvolvimento de imunoterapias em *A. baumannii*, pois são estruturas expostas no meio extracelular e possuem epítomos expostos (9). Apesar de promissor, poucos estudos desenvolveram esta nova terapêutica como estratégia contra a bactéria *A. baumannii*. Além disto, os indivíduos mais afetados por esta bactéria são pacientes internados nos cuidados intensivos, com idades mais avançadas e com um sistema imunitário mais comprometido, portanto, a abordagem de vacinas pode não ser a mais eficaz nestes casos. Por outro lado, a imunização passiva na prevenção e tratamento de infeções por *A. baumannii* em pacientes com fatores de risco pode ser um procedimento eficaz, rápido e uma alternativa à antibioterapia. Desta forma, são necessários mais estudos neste âmbito.

Outra perspetiva terapêutica é utilizar os fatores de virulência associados à patogenicidade da bactéria como alvos terapêuticos. Tal como referido, os fosfolípidos são fatores de virulência, portanto a utilização de inibidores destes constituintes, como é o caso da miltefosina, é uma forma de reduzir a toxicidade. Outra inibição que poderia limitar a virulência seria inibir a síntese de LPS e em simultâneo limitar o teor de ferro de forma a comprometer a integridade da estrutura bacteriana e a permitir a entrada dos antibióticos na bactéria (8). A OmpA, como uma das proteínas mais importantes do *A. baumannii*, pode ser um alvo promissor para a imunoterapia. Alguns péptidos têm a capacidade de bloquear o contacto entre o *A. baumannii* e as células do hospedeiro interagindo com a OmpA e, reduzindo, assim, a adesão da bactéria (115). Relativamente ao biofilme, este pode ser comprometido através do 5-hidroximetilfurfural (5HMF), uma vez que inibe os estágios iniciais da sua formação. Além disso, condições de baixo teor de ferro levam a que os genes envolvidos na motilidade sejam regulados negativamente e, assim, também pode ser utilizada esta estratégia para diminuir a virulência da bactéria (115).

Em relação à nova antibioterapia, recentemente, a FDA aprovou um novo medicamento para bactérias de difícil tratamento que consiste numa combinação de sulbactam com durlobactam (116). Estes fármacos administrados por IV visam o tratamento de pneumonia

bacteriana associada à ventilação mecânica causada por estirpes suscetíveis de *Acinetobacter baumannii*. A eficácia deste medicamento foi estabelecida num ensaio clínico multicêntrico, no qual os pacientes receberam sulbactam-durlobactam ou colistina. Daqueles que receberam o primeiro medicamento, 19% morreram e dos que receberam o segundo, 32% morreram, demonstrando, assim, que a eficácia da nova terapêutica não era menor que a da colistina. O efeito indesejável mais comum observado foi a anormalidade nos testes de função hepática (116).

5. Prevenção e Controlo

As infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS) são um problema que podem comprometer a segurança dos pacientes e profissionais de saúde e, portanto, devem ser uma prioridade das instituições de saúde. A prevenção das infeções por *A. baumannii* passa por precauções incluindo a higienização das mãos, utilização de luvas, aventais, e proteção para os olhos (117). O *A. baumannii* tem a capacidade de sobreviver em superfícies e contaminar outras através do contacto. Um estudo sobre a sobrevivência de várias bactérias nosocomiais, como o *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. marcescens*, *E. faecium*, *E. coli* e *E. cloacae*, demonstrou que o *A. baumannii* e o *S. aureus* foram os agentes que possuíram mais sobrevivência em materiais (pelo menos quatro semanas) (118). A transmissão nosocomial pode ocorrer facilmente quando não são aplicadas medidas de controlo diárias, como a educação e sensibilização da equipa hospitalar, precaução de contacto, evitar a transferência de pacientes e profissionais entre os diferentes serviços, a desinfeção ambiental, a promoção da higiene das mãos e da correta etiqueta respiratória. Estes cuidados devem não só estar presentes nos cuidados hospitalares como na intervenção pré-hospitalar, em hospitalização domiciliária, ambulatório, cuidados de saúde primários, unidades de internamento de cuidados continuados e unidades de cuidados paliativos.

Uma das causas de disseminação da bactéria é através da disseminação cruzada através do contacto do profissional de saúde e o doente, desta forma, a higiene das mãos é a medida mais eficaz, segura e económica para prevenir as IACS. Assim, a OMS propôs um modelo denominado “5 Momentos” para a Higiene das Mãos que deve ser seguido pelos profissionais de saúde, antes, durante e após o contacto com o doente (**Anexos I, II e III**) (119).

Em relação aos agentes desinfetantes que podem ser utilizados nos hospitais, para a desinfecção de superfícies e equipamentos médicos, refere-se os compostos de amónio quaternário, o hipoclorito de sódio e o etanol. Os antissépticos direcionados para a higienização das mãos são a povidona a 10% e o gluconato de clorexidina a 2% (120).

6. Papel do Farmacêutico

O farmacêutico é um agente de saúde que exerce tarefas relacionadas com os medicamentos. O seu principal objetivo é exercer uma atividade centrada no bem-estar do cidadão em geral e no doente em particular (121). Ademais, salienta-se que este profissional de saúde desempenha um papel de extrema importância nas infeções causadas por bactérias incluindo *A. baumannii*.

O ato farmacêutico compreende várias atividades que se encontram representadas na **Figura 6.1** (121).

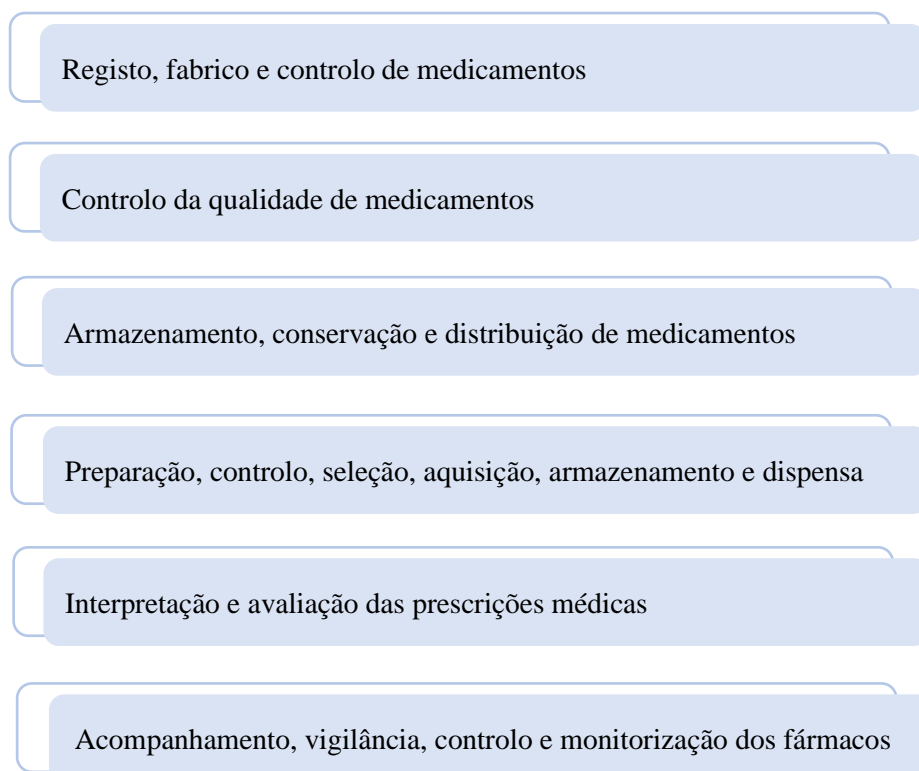


Figura 6.1. Atividades desempenhadas pelo farmacêutico. Adaptado de (121).

O farmacêutico hospitalar (FH) faz parte de uma equipa multidisciplinar executando a sua tarefa em colaboração com outros profissionais de saúde. Este profissional desempenha um papel importante na aquisição e boa gestão dos medicamentos e de outros produtos farmacêuticos. Também é um elemento essencial na preparação e distribuição de medicamentos pelos diversos serviços do hospital, na manipulação de medicamentos (estéreis e não estéreis), validação da terapêutica e na dispensa de ambulatório. O FH participa também nos ensaios clínicos e integra várias comissões hospitalares (122). Adicionalmente, é de extrema importância que o FH trabalhe em colaboração com o laboratório de microbiologia para criar protocolos de antibioterapia específicos de cada hospital, deve também colaborar com os médicos na seleção do regime antimicrobiano empírico mais adequado. Os farmacêuticos também devem recomendar a redução dos regimes antimicrobianos para garantir que os pacientes recebam a duração adequada da terapia (70).

Algumas das comissões nas quais o FH colabora são a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão de Controlo de Infecção (CCI) e a Comissão de Antibióticos. A CFT é constituída por um máximo de 6 elementos, sendo metade destes farmacêuticos e a outra metade é constituída por médicos (123). Esta comissão reúne-se de três em três meses e possui um papel vital para garantir uma terapêutica de qualidade com custos controlados. As principais competências desta comissão estão mencionadas na **Figura 6.2** (123).

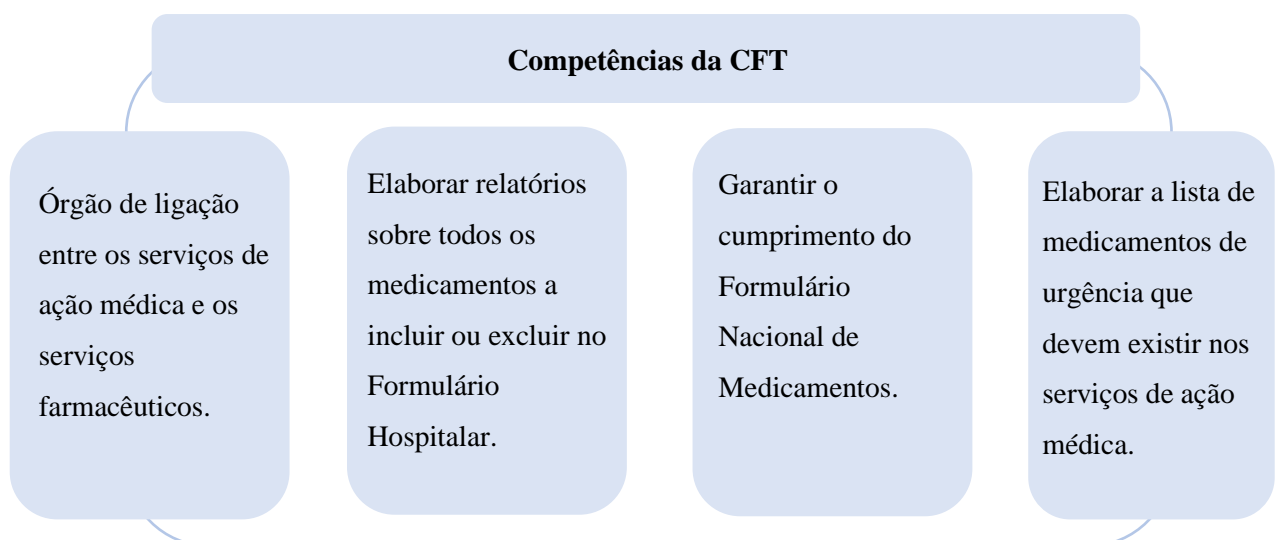


Figura 6.2. Competências da CFT. Adaptado de (123).

A CCI (**Figura 6.3**) está presente em todas as unidades de saúde públicas e privadas. A CCI é composta por um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico, um consultivo e um núcleo de membros dinamizadores (124, 125). Esta comissão é importante para a prevenção, minimização e controlo das IACS.

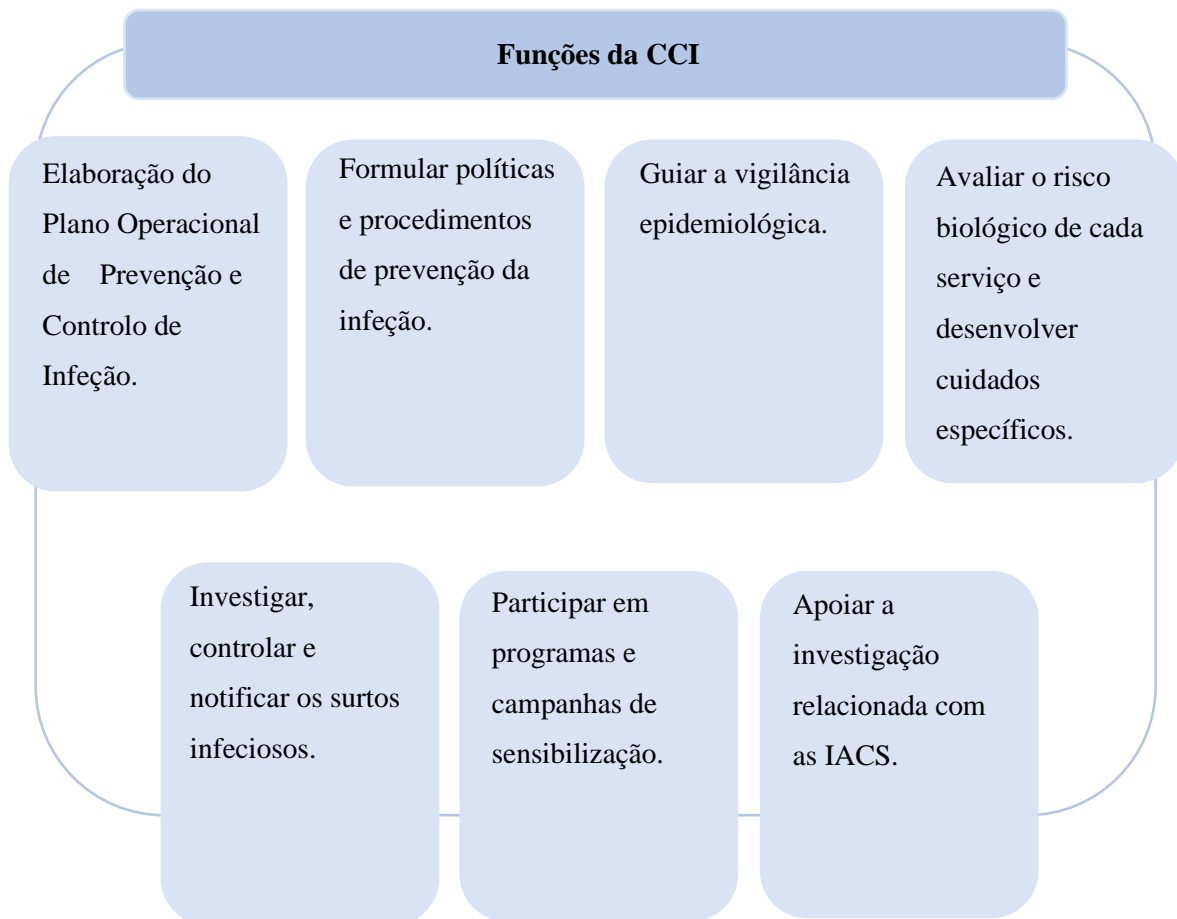


Figura 6.3. Funções da CCI. Adaptado de (124, 125).

A comissão de Antibióticos tem como responsabilidades pertencer ao núcleo consultivo da CCI, delinear políticas internas para o uso de antibióticos que sejam simples, flexíveis e sujeitas a atualizações, execução de formulários que categorizem os antibióticos que podem ser utilizados sem restrição e aqueles que são sujeitos a restrição, analisar os novos antibióticos e sugerir, em certos casos, a sua colocação no formulário do hospital, estudar a prevalência das resistências bacterianas, monitorizar a utilização e adequação dos antibióticos e promover a

formação e consciencialização dos médicos sobre as boas práticas de prescrição de forma a evitar o aparecimento de estirpes resistentes (124).

O farmacêutico comunitário (FC) também possui uma grande responsabilidade na utilização do uso racional de antibióticos, ou seja, não deve dispensar antibióticos sem uma prescrição médica, pode trabalhar em atividades de monitorização da utilização destes medicamentos através de programas de vigilância epidemiológica, investigação de surtos infecciosos e realização de inquéritos epidemiológicos, desenvolve e participa em campanhas de consciencialização aos cidadãos e aos profissionais de saúde de forma a evitar as infeções, reduzir a automedicação de antibióticos e quando prescritos pelos médicos, garante a utilização de forma responsável. A educação da população é essencial, sendo o FC um profissional fulcral para instruir o doente sobre a correta utilização de antibióticos de forma a garantir o seu uso efetivo e seguro (**Figura 6.4**) (125, 126).

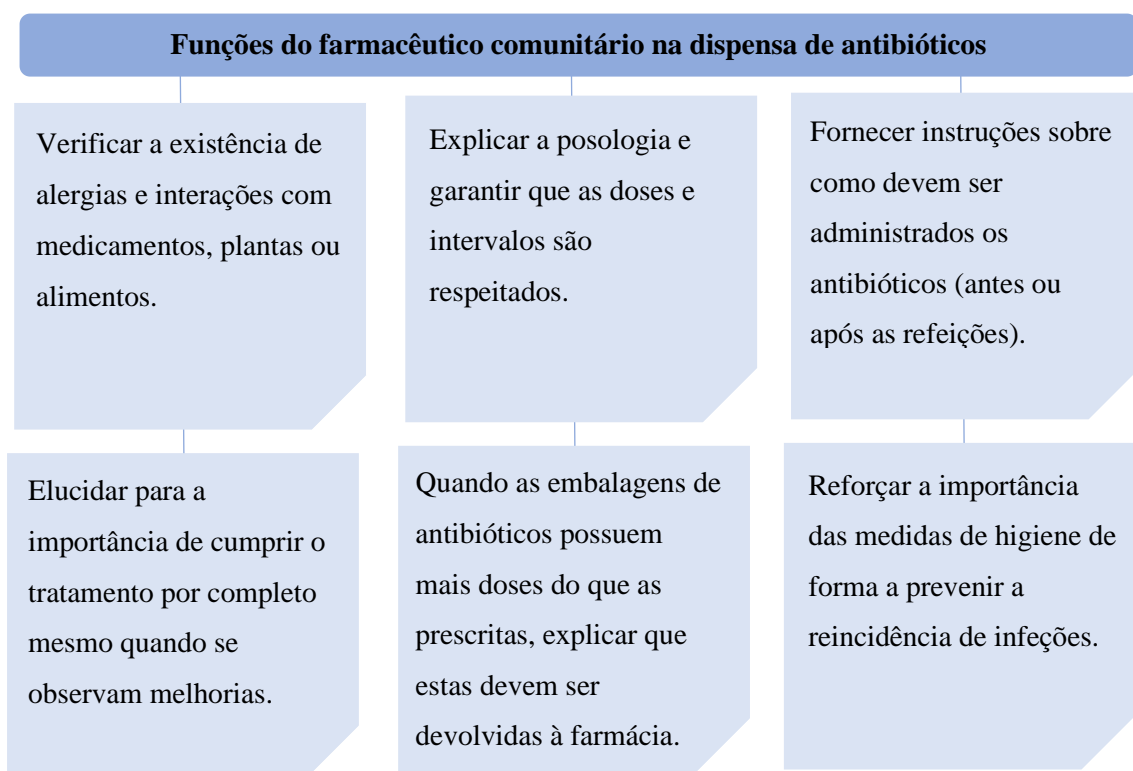


Figura 6.4. Funções do farmacêutico comunitário no ato da dispensa de antibióticos. Adaptado de (125, 126).

7. Conclusão

Como foi possível verificar anteriormente, *A. baumannii* é uma bactéria Gram-negativa responsável por infecções nosocomiais associadas aos cuidados de saúde, especialmente em utentes internados nas Unidades de Cuidados Intensivos, causando elevadas taxas de mortalidade e morbidade. Atualmente, é possível verificar que o arsenal terapêutico existente é por vezes ineficaz para controlar e tratar as infecções causadas por este agente bacteriano levando a uma preocupação crescente entre a comunidade científica.

Esta bactéria possui vários fatores de virulência que possibilitam um maior sucesso patogénico e uma elevada multirresistência aos antibióticos disponíveis, sendo exemplo desta situação o *A. baumannii* resistente aos carbapenemos. Nos últimos anos, a crescente utilização e o uso indiscriminado de antibióticos potenciaram um aumento nas resistências das bactérias levando a uma escassez e limitação das opções terapêuticas.

As diferentes infecções provocadas por esta espécie, nomeadamente pneumonia, bacteremia, meningite, infecção da pele, tecidos moles e infecções urinárias são tratadas com diferentes antibióticos como as penicilinas, carbapenemos e cefalosporinas, sendo as linhas alternativas de tratamento as polimixinas (isto é, a colistina e a polimixina B), a tigeciclina, o trimetoprim/sulfametoxazol e a ciprofloxacina. Nos últimos anos, as dificuldades de tratamento potenciaram a pesquisa de novas abordagens terapêuticas para fazer face a esta problemática. Presentemente, a abordagem imunoterapêutica utilizando pAb e mAb é uma das mais estudadas e poderá vir a ser uma opção bem-sucedida.

Por fim, salienta-se que é de extrema importância a intervenção de todos os profissionais de saúde nesta área, nomeadamente na correta higienização e desinfeção dos objetos e mãos de forma a evitar uma possível transmissão de bactérias e no caso de uma infeção, a correta escolha do antibiótico a ser utilizado. Neste âmbito, a intervenção do farmacêutico é muito relevante, pois este profissional encontra-se em duas frentes principais no que diz respeito à antibioterapia: a primeira junto da comunidade na qual pode atuar na educação desta para a correta utilização dos antibióticos de forma a evitar as resistências bacterianas; e a segunda junto de profissionais de saúde nos hospitais na qual pode ter uma intervenção ativa nas escolhas dos antibióticos e na consciencialização destes para uma prescrição racional destes fármacos.

Referências bibliográficas

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):538-82.
2. Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules.* 2020; 10(5): 720.
3. *Acinetobacter* in Healthcare Settings. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2019. [15-03-2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/acinetobacter.html>.
4. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
5. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, *et al.* Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:55.
6. Saipriya K, Swathi CH, Ratnakar KS, Sritharan V. Quorum-sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development. *J Appl Microbiol.* 2020;128(1):15-27.
7. Kanafani ZA, Kanj SS. *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. *UpToDate*; 2022. [20-04-2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention#>.
8. Zhou J-X, Feng D-Y, Li X, Zhu J-X, Wu W-B, Zhang T-T. Advances in research on virulence factors of *Acinetobacter baumannii* and their potential as novel therapeutic targets. *J Appl Microbiol.* 2023;134(2):lxac089.
9. Freitas SBd, Hartwig DD. Promising targets for immunotherapeutic approaches against *Acinetobacter baumannii*. *Microb Pathog.* 2022;173(Pt A):105855.
10. Rangel K, Chagas TPG, De-Simone SG. *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens.* 2021;10(8):1006.
11. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens.* 2021;10(3):373.

12. Carr EL, Kämpfer P, Patel BKC, Gürtler V, Seviour RJ. Seven novel species of *Acinetobacter* isolated from activated sludge. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2003;53(Pt 4):953-63.
13. Baumann P. Isolation of *Acinetobacter* from Soil and Water. *J Bacteriol.* 1968;96(1):39-42.
14. Atrouni AA, Joly-Guillou M-L, Hamze M, Kempf M. Reservoirs of Non-baumannii *Acinetobacter* Species. *Front Microbiol.* 2016;7:49.
15. Villalón P, Ortega M, Sáez-Nieto JA, Carrasco G, Medina-Pascual MJ, Garrido N, *et al.* Dynamics of a Sporadic Nosocomial *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* Complex Population. *Front Microbiol.* 2019;10:593.
16. Nemeč A, Krizová L, Maixnerová M, Reijden TJKvd, Deschaght P, Passet V, *et al.* Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol.* 2011;162(4):393-404.
17. Cosgaya C, Marí-Almirall M, Assche AV, Fernández-Orth D, Mosqueda N, Telli M, *et al.* *Acinetobacter dijkschoorniae* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016;66(10):4105-11.
18. Lee Y-T, Kuo S-C, Lin Y-T, Chiang D-H, Tseng F-C, Chen T-L, *et al.* Bacteremic nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis*: a single or two distinct clinical entities? *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(7):640-5.
19. Clemmer KM, Bonomo RA, Rather PN. Genetic analysis of surface motility in *Acinetobacter baumannii*. *Microbiology (Reading).* 2011;157(Pt 9):2534-44.
20. Raut S, Rijal KR, Khatiwada S, Karna S, Khanal R, Adhikari J, *et al.* Trend and Characteristics of *Acinetobacter baumannii* Infections in Patients Attending Universal College of Medical Sciences, Bhairahawa, Western Nepal: A Longitudinal Study of 2018. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1631-41.
21. Cray JA, Bell ANW, Bhaganna P, Mswaka AY, Timson DJ, Hallsworth JE. The biology of habitat dominance; can microbes behave as weeds? *Microb Biotechnol.* 2013;6(5):453-92.

22. Oncül O, Keskin O, Acar HV, Küçükardali Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, *et al.* Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect.* 2002;51(1):47-51.
23. Asif M, Alvi IA, Rehman SU. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1249-60.
24. Oliveira DMPD, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, *et al.* Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;13(33):181-19.
25. Venkateswaran P, Vasudevan S, David H, Shaktivel A, Shanmugam K, Neelakantan P, *et al.* Revisiting ESKAPE Pathogens: virulence, resistance, and combating strategies focusing on quorum sensing. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2023;13.
26. Law SKK, Tan HS. The role of quorum sensing, biofilm formation, and iron acquisition as key virulence mechanisms in *Acinetobacter baumannii* and the corresponding anti-virulence strategies. *Microbiol Res.* 2022;260:127032.
27. Singh R, Capalash N, Sharma P. Vaccine development to control the rising scourge of antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review. *3 Biotech.* 2022;12(3):85.
28. Gautam D, Dolma KG, Khandelwal B, Mitsuwan W, Mahboob T, Pereira ML, *et al.* *Acinetobacter baumannii*: An overview of emerging multidrug-resistant pathogen. *Med J Malaysia.* 2022;77(3):357-70.
29. Jackson-Litteken CD, Venanzio GD, Le N-H, Scott NE, Djahanschiri B, Distel JS, *et al.* InvL, an Invasin-Like Adhesin, Is a Type II Secretion System Substrate Required for *Acinetobacter baumannii* Uropathogenesis. *mBio.* 2022;13(3): e0025822.
30. Singh JK, Adams FG, Brown MH. Diversity and Function of Capsular Polysaccharide in *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol.* 2019;9:3301.
31. Geisinger E, Isberg RR. Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathog.* 2015;11(2):4691.
32. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberan SL, MacDonald U, *et al.* The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun.* 2010;78(9):3993-4000.

33. Iwashkiw JA, Seper A, Weber BS, Scott NE, Vinogradov E, Stratilo C, *et al.* Identification of a general O-linked protein glycosylation system in *Acinetobacter baumannii* and its role in virulence and biofilm formation. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):1002758.
34. Nagy E, Losick R, Kahne D. Robust Suppression of Lipopolysaccharide Deficiency in *Acinetobacter baumannii* by Growth in Minimal Medium. *J Bacteriol.* 2019;201(22).
35. Cook-Libin S, Sykes EME, Kornelsen V, Kumar A. Iron Acquisition Mechanisms and Their Role in the Virulence of *Acinetobacter baumannii*. *Infect Immun.* 2022;90(10):22322.
36. Conde-Pérez K, Vázquez-Ucha JC, Álvarez-Fraga L, Ageitos L, Rumbo-Feal S, Martínez-Gutián M, *et al.* In-Depth Analysis of the Role of the Acinetobactin Cluster in the Virulence of *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol.* 2021;12:752070.
37. Nie D, Hu Y, Chen Z, Li M, Hou Z, Luo X, *et al.* Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):26.
38. Confer AW, Ayalew S. The OmpA family of proteins: Roles in bacterial pathogenesis and immunity. *Vet Microbiol.* 2013;163(3-4):207-22.
39. Oh K-W, Kim K, Islam MM, Jung H-W, Lim D, Lee JC, *et al.* Transcriptional Regulation of the Outer Membrane Protein A in *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms.* 2020;8(5):706.
40. Viale AM, Evans BA. Microevolution in the major outer membrane protein OmpA of *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genom.* 2020;6(6):381.
41. Lee JS, Choi CH, Kim JW, Lee JC. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A induces dendritic cell death through mitochondrial targeting. *J Microbiol.* 2010;48(3):387-92.
42. Smani Y, McConnell MJ, Pachón J. Role of fibronectin in the adhesion of *Acinetobacter baumannii* to host cells. *PLoS One.* 2012;7(4):33073.
43. Zhong X, Wu X, Schweppe DK, Chavez JD, Mathay M, Eng JK, *et al.* In Vivo Cross-Linking MS Reveals Conservation in OmpA Linkage to Different Classes of β -Lactamase Enzymes. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2019;32(2):190-5.
44. Ramos-Gallardo G. Chronic Wounds in Burn Injury: A Case Report on Importance of Biofilms. *World J Plast Surg.* 2016;5(2):175-80.

45. Upmanyu K, Haq QMR, Singh R. Factors mediating *Acinetobacter baumannii* biofilm formation: Opportunities for developing therapeutics. *Curr Res Microb Sci* 2022;3:100131.
46. Xiong L, Yi F, Yu Q, Huang X, Ao K. Transcriptomic analysis reveals the regulatory role of quorum sensing in the *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 via RNA-seq. *BMC Microbiol.* 2022;22:198.
47. Mea HJ, Yong PVC, Wong EH. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. *Microbiol Res.* 2021;247:126722.
48. Russo TA, Carlino-MacDonald U, Alvarado CL, Davies CJ, Barnes O, Trivedi G, *et al.* Penicillin Binding Protein 7/8 Is a Potential Drug Target in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(1):103322.
49. Weidensdorfer M, Ishikawa M, Hori K, Linke D, Djahanschiri B, Iruegas R, *et al.* The *Acinetobacter* trimeric autotransporter adhesin Ata controls key virulence traits of *Acinetobacter baumannii*. *Virulence.* 2019;10(1):68-81.
50. Lonergan ZR, Nairn BL, Wang J, Hsu Y-P, Hesse LE, Beavers WN, *et al.* An *Acinetobacter baumannii*, Zinc-Regulated Peptidase Maintains Cell Wall Integrity during Immune-Mediated Nutrient Sequestration. *Cell Rep.* 2019;26(8):2009-18.
51. Green ER, Juttukonda LJ, Skaar EP. The Manganese-Responsive Transcriptional Regulator MumR Protects *Acinetobacter baumannii* from Oxidative Stress. *Infect Immun.* 2020;88(3):762-19.
52. Kulkarni SS, Madalgi R, Ajantha GS, Kulkarni RD. Identification of genus *Acinetobacter*: Standardization of in-house PCR and its comparison with conventional phenotypic methods. *J Lab Physicians* 2017;9(4):279-82.
53. Bagudo AI, Obande GA, Harun A, Singh KKB. Advances in automated techniques to identify *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex. *Res Rev New.* 2020;14(5):177-86.
54. Moubareck CA, Halat DH. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(3):119.
55. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):287-92.
56. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501.

57. Ranjbar R, Zayeri S, Afshar D. High Frequency of AdeA, AdeB and AdeC Genes among *Acinetobacter baumannii* Isolates. *Iran J Public Health*. 2020;49(8):1539-45.
58. Jia W, Li C, Zhang H, Li G, Liu X, Wei J. Prevalence of Genes of OXA-23 Carbapenemase and AdeABC Efflux Pump Associated with Multidrug Resistance of *Acinetobacter baumannii* Isolates in the ICU of a Comprehensive Hospital of Northwestern China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(8):10079-92.
59. Zhu L-J, Chen X-Y, Hou P-F. Mutation of CarO participates in drug resistance in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(8):22976.
60. Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA. *Acinetobacter* Pneumonia: A Review. *MedGenMed* 2007;9(3):4.
61. Reina R, León-Moya C, Garnacho-Montero J. Treatment of *Acinetobacter baumannii* severe infections. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022;46(12):700-10.
62. Li H, Zhang J, Wang Z, Yin Y, Gao H, Wang R, *et al*. Evolution of *Acinetobacter baumannii* in Clinical Bacteremia Patients. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3553-62.
63. Sayyahfar S, Choobdar FA, Mashayekhi M, Jazi FM. Successful Management of Pan-Resistant *Acinetobacter baumannii* Meningitis without Intrathecal or Intraventricular Antibiotic Therapy in a Neonate. *Infect Chemother*. 2021;53(1):146-50.
64. Friedman ND, Sexton DJ. Gram-negative bacillary meningitis: Treatment. *UpToDate*; 2019. [20-05-2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-meningitis-treatment?topicRef=3150&source=see_link#.
65. Ponce P, Mendes JJ, Oliveira-Maia AJ, Silva AA, Velosa A, Lobos AV, *et al*. *Manual de Terapêutica Médica*. 3ª edição. Lisboa: Lidel; 2017.
66. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023.
67. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al*. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):61-111.
68. Zheng J-Y, Huang S-S, Huang S-H, Ye J-J. Colistin for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(6):854-65.

69. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, Cristoforo MD, Murino P, *et al.* Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57(3):349-58.
70. Sucher A, Whitehead S, Knutsen S. Updated IDSA/ATS Guidelines on Management of Adults With HAP and VAP. *US Pharm.* 2017;24(7):12-26.
71. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ferrándiz-Millón C, Díaz-Martín A, López-Sánchez JM, Gutiérrez-Pizarra A. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(6):769-77.
72. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, *et al.* 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(6):34-65.
73. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, *et al.* International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2020;39(1):10-39.
74. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Duin Dv. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis.* 2022;74(12):2089-114.
75. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Duin Dv, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Infectious Diseases Society of America; 2023. [25-07-2023]. Disponible em: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/#Methodology>.
76. López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Bou G, Tomás M, Garnacho-Montero J, *et al.* Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):3119-26.

77. Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, Resistance, and Outcomes of *Acinetobacter baumannii* Bacteremia Treated with Imipenem-Cilastatin or Ampicillin-Sulbactam. *Pharmacotherapy*. 2012;21(2):142-8.
78. Griffiths MJ, McGill F, Solomon T. Management of acute meningitis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(2):164-9.
79. DeVane CL. Pharmacotherapy Rounds: When Old Drugs Require New Guidelines. *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):4-6.
80. Ramakrishnan K, Salinas RC, Higuera NIA. Skin and Soft Tissue Infections. *Am Fam Physician*. 2015;92(6):474-83.
81. Ihm C, Sutton JD, Timbrook TT, Spivak ES. Treatment Duration and Associated Outcomes for Skin and Soft Tissue Infections in Patients With Obesity or Heart Failure. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(6):217.
82. Esteves A, Brochado AI, Oliveira AI, Chaves AP, Pinho A, Sá A, *et al.* O Guia do Internista. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna; 2021.
83. Yip DW, Gerriets V. Penicillin Rockville Pike. StatPearls Publishing LLC; 2022 [22-06-2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554560/>.
84. Ampicilin. DrugBank online. [15-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00415>.
85. Sulbactam. DrugBank online. [15-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09324>.
86. Peechakara BV, Gupta M. Ampicillin/Sulbactam Rockville Pike. StatPearls Publishing LLC; 2022. [26-04-2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526117/>.
87. Resumo das Características do Medicamento Ampicilina/ Sulbactam. Amesterdão: EMA; 2023.
88. Cruz-López F, Martínez-Meléndez A, Morfin-Otero R, Rodriguez-Noriega E, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. Efficacy and In Vitro Activity of Novel Antibiotics for Infections With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:884365.
89. Resumo das Características do Medicamento Imipenem + Cilastatina. Londres: EMA; 2015.
90. Imipenem. DrugBank online. [13-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01598>.

91. Cilastatin. DrugBank online. [13-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01597>.
92. Mansour H, Ouweini AEL, Chahine EB, Karaoui LR. Imipenem/cilastatina/relebactam: uma nova combinação de inibidores de carbapenêmicos β -lactamases. *Sou J Saúde Syst Pharm.* 2021;78(8):674-83.
93. Meropenem. DrugBank online. [13-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00760>.
94. Resumo das Características do Medicamento Meropenem. Amesterdão: EMA; 2022.
95. Smith HZ. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. *StatPearls*; 2023. [20-07-2023]. Disponível em: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/71616>.
96. Bui T, Preuss CV. Cephalosporins. *StatPerals*; 2023. [24-05-2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/>.
97. Ceftriaxone. DrugBank online. [21-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01212>.
98. Cefotaxime. DrugBank online. [21-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00493>.
99. Resumo das Características do Medicamento Ceftriaxona. Amesterdão: EMA; 2022.
100. Sulfamethoxazole. DrugBank online [28-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01015>.
101. Trimethoprim. DrugBank online. [28-06-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00440>.
102. Resumo das características do Medicamento Cotrimoxazol. Amesterdão: EMA; 2023.
103. Ciprofloxacina. DrugBank online. [05-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00537>.
104. Resumo das Características do Medicamento Ciprofloxacina. Amesterdão: EMA; 2021.
105. Thai T, Salisbury BH, Zito PM. Ciprofloxacina. *StatPearls Publishing LLC*; 2023. [05-07-2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535454/>.
106. Polymyxin B. DrugBank online. [12-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00781>.
107. Colistin. DrugBank online [12-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00803>.
108. Shatri G, Tadi P. Polymyxin. *StatPearls Publishing LLC*; 2023. [12-07-2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557540/>.

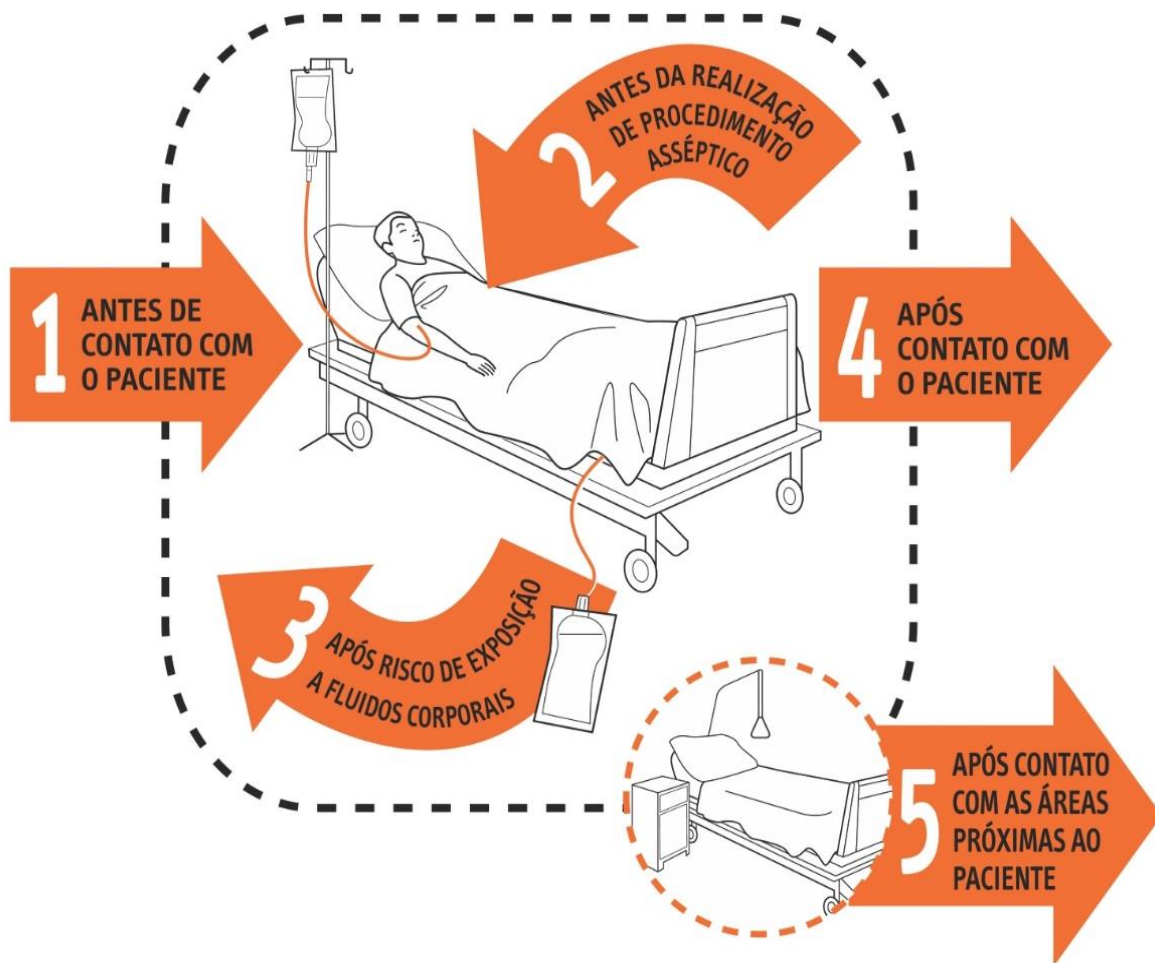
109. Tigecycline. DrugBank online. [19-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00560>.
110. Resumo das Características do Medicamento Tigeciclina. Amesterdão: EMA; 2022.
111. Shutter MC, Akhondi H. Tetracycline. StatPearls Publishing LLC; 2022. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/>.
112. Cefiderocol. DrugBank online. [25-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14879>.
113. FDA approves new antibacterial drug to treat complicated urinary tract infections as part of ongoing efforts to address antimicrobial resistance. Estados Unidos da América: Food and Drug Administration; 2019. [12-04-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibacterial-drug-treat-complicated-urinary-tract-infections-part-ongoing-efforts>.
114. Resumo das Características do Medicamento Cefiderocol. Amesterdão: EMA; 2020.
115. Ayerbe-Algaba R, Bayó N, Verdú E, Parra-Millán R, Seco J, Teixidó M, *et al*. AOA-2 Derivatives as Outer Membrane Protein A Inhibitors for Treatment of Gram-Negative Bacilli Infections. *Front Microbiol*. 2021;12:634323.
116. FDA Approves New Treatment for Pneumonia Caused by Certain Difficult-to-Treat Bacteria. Estados Unidos da América: Food and Drug Administration; 2023. [23-06-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pneumonia-caused-certain-difficult-treat-bacteria>.
117. Alhumaid S, Mutair AA, Al Alawi Z, Alsuliman M, Ahmed GY, Rabaan AA, *et al*. Knowledge of infection prevention and control among healthcare workers and factors influencing compliance: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):86.
118. Katzenberger RH, Rösel A, Vonberg R-P. Bacterial survival on inanimate surfaces: a field study. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):97.
119. Norma n.º 007/2019: Higiene das Mãos nas Unidades de Saúde. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2019.
120. Betchen M, Giovinco HM, Curry M, Luu J, Fraimow H, Carabetta VJ, *et al*. Evaluating the Effectiveness of Hospital Antiseptics on Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Understanding the Relationship between Microbicide and Antibiotic Resistance. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(5):614.

121. Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro de 2015. Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos.
122. Manual da Farmácia Hospitalar. Lisboa: Infarmed, Ministério da Saúde; 2005.
123. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003. Regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos na alínea a) do n.º 1 do artigo 2.º do regime jurídico da gestão hospitalar, aprovado pela Lei n.º 27/2002, de 8 de novembro.
124. Leça A, Costa AC, Silva MG, Noriega E, Gaspar MJ. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção Associada aos Cuidados de Saúde: Manual de Operacionalização. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2008.
125. Circular Normativa N.º 18/DSQC/DSC. Comissões de Controlo de Infecção. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2007.
126. Matos J, Simón A. Uso responsável de antibióticos. Quando e como devem ser utilizados. Lisboa: Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos; 2015. [18-07-2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_uso_responsavel_de_antibioticos_20333640815a0eafbb3b066.pdf.

Anexos

Anexo I. Os cinco momentos para a higienização das mãos. Adaptado de (119).

Os 5 momentos para a HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS



| | |
|--|---|
| <p>1 ANTES DE CONTATO COM O PACIENTE</p> | <p>QUANDO? Higienize as mãos antes de entrar em contato com o paciente.</p> <p>POR QUÊ? Para a proteção do paciente, evitando a transmissão de microrganismos presentes nas mãos do profissional e que podem causar infecções.</p> |
| <p>2 ANTES DA REALIZAÇÃO DE PROCEDIMENTO ASSÉPTICO</p> | <p>QUANDO? Higienize as mãos imediatamente antes da realização de qualquer procedimento asséptico.</p> <p>POR QUÊ? Para a proteção do paciente, evitando a transmissão de microrganismos das mãos do profissional para o paciente, incluindo os microrganismos do próprio paciente.</p> |
| <p>3 APÓS RISCO DE EXPOSIÇÃO A FLUÍDOS CORPORAIS</p> | <p>QUANDO? Higienize as mãos imediatamente após risco de exposição a fluidos corporais (e após a remoção de luvas).</p> <p>POR QUÊ? Para a proteção do profissional e do ambiente de assistência imediatamente próximo ao paciente, evitando a transmissão de microrganismos do paciente a outros profissionais ou pacientes.</p> |
| <p>4 APÓS CONTATO COM O PACIENTE</p> | <p>QUANDO? Higienize as mãos após contato com o paciente, com as superfícies e objetos próximos a ele e ao sair do ambiente de assistência ao paciente.</p> <p>POR QUÊ? Para a proteção do profissional e do ambiente à saúde, incluindo as superfícies e os objetos próximos ao paciente, evitando a transmissão de microrganismos do próprio paciente.</p> |
| <p>5 APÓS CONTATO COM AS ÁREAS PRÓXIMAS AO PACIENTE</p> | <p>QUANDO? Higienize as mãos após tocar qualquer objeto, mobília e outras superfícies nas proximidades do paciente - mesmo sem ter tido contato com o paciente.</p> <p>POR QUÊ? Para a proteção do profissional e do ambiente de assistência à saúde, incluindo superfícies e objetos imediatamente próximas ao paciente, evitando a transmissão de microrganismos do paciente a outros profissionais ou pacientes.</p> |

Lavagem das mãos

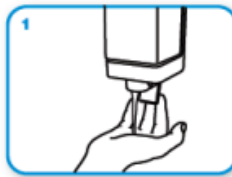


Lave as mãos apenas quando estiverem visivelmente sujas.
Nas outras situações use solução anti-séptica de base alcoólica (SABA).

 Duração total do procedimento: 40-60 seg.



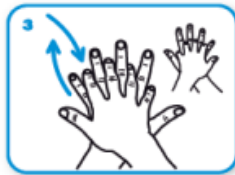
0 Molhe as mãos com água



1 Aplique sabão suficiente para cobrir todas as superfícies das mãos



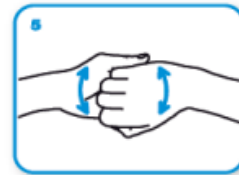
2 Esfregue as palmas das mãos, uma na outra



3 Palma direita sobre o dorso esquerdo com os dedos entrelaçados e vice versa



4 Palma com palma com os dedos entrelaçados



5 Parte de trás dos dedos nas palmas opostas com os dedos entrelaçados



6 Esfregue o polegar esquerdo em sentido rotativo, entrelaçado na palma direita e vice versa



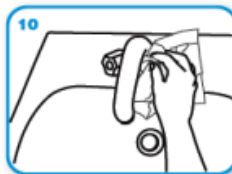
7 Esfregue rotativamente para trás e para a frente os dedos da mão direita na palma da mão esquerda e vice versa



8 Enxague as mãos com água



9 Seque as mãos com toalhete descartável



10 Utilize o toalhete para fechar a torneira se esta for de comando manual



11 Agora as suas mãos estão seguras.

Anexo III. Técnica de higiene das mãos com solução antisséptica de base alcoólica (SABA). Adaptado de (119).

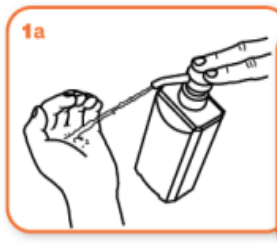
Fricção Antissética das mãos



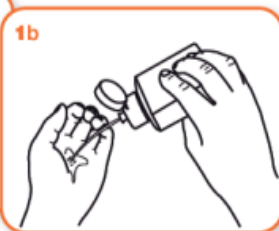
Higienize as mãos, friccionando-as com solução antisséptica de base alcoólica (SABA). Lave as mãos quando estão visivelmente sujas.



Duração total do procedimento: 20-30 seg.



1a



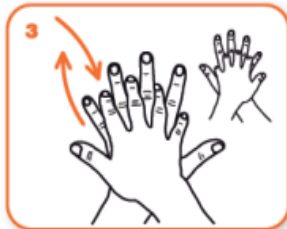
1b

Aplique o produto numa mão em forma de concha para cobrir todas as superfícies



2

Esfregue as palmas das mãos, uma na outra



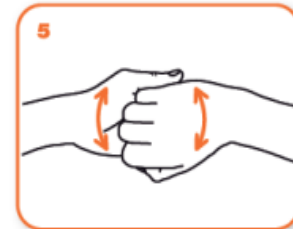
3

Palma direita sobre o dorso esquerdo com os dedos entrelaçados e vice versa



4

As palmas das mãos com dedos entrelaçados



5

Parte de trás dos dedos nas palmas opostas com dedos entrelaçados



6

Esfregue o polegar esquerdo em sentido rotativo, entrelaçado na palma direita e vice versa



7

Esfregue rotativamente para trás e para a frente os dedos da mão direita na palma da mão esquerda e vice versa



8

Uma vez secas, as suas mãos estão seguras.