

Artigo de revisão / <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n2.98384>

Capacidade de formação de biofilmes e perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* isolados em unidades de terapia intensiva: uma revisão sistemática

Tábata Tauani Araújo Chagas¹, William Gustavo Lima², Magna Cristina de Paiva¹, Adrielle Pieve de Castro^{1*}

¹Laboratório de Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica. Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

²Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

#Magna Cristina de Paiva e William Gustavo de Lima contribuíram igualmente para este artigo.

*Corresponding author

Adrielle Pieve de Castro ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1260-5619>

ORCID:

Tabata Tauani Araújo Chagas ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8735-6699>

William Gustavo de Lima ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8946-9363>

Magna Cristina de Paiva ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9375-7261>

Recebido: 13 de setembro de 2021

Revisado: 3 de dezembro de 2021

Aceto: 10 de dezembro de 2021

RESUMO

Introdução: *Acinetobacter baumannii* é um cocobacilo Gram negativo responsável por elevadas taxas de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Apresenta alto nível de resistência intrínseca a antimicrobianos, além da capacidade de adquirir resistência a carbapenêmicos e polimixinas. Ainda, *A. baumannii* possui habilidade para produzir biofilmes em superfícies abióticas e bióticas, o que favorece a infecção de pacientes gravemente enfermos internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Deve ser ressaltado que bactérias envolvidas em biofilmes apresentam maior resistência aos antimicrobianos, atribuída a fatores bioquímicos, moleculares e as condições dos hospedeiros, o que dificulta o tratamento dessas infecções. **Objetivos:** avaliar a produção de biofilme por isolados de *A. baumannii* recuperados de pacientes internados em UTIs, bem como o perfil de susceptibilidade a antimicrobianos (aminoglicosídeos, tigeciclina, carbapenêmicos e polimixinas) entre esses

isolados. **Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática de acordo com os critérios Prisma nos bancos de dados Pubmed/Medline, Scopus, Lilacs, Scielo, e *Web of Science*. **Resultados:** foram incluídos um total de 12 artigos que avaliaram 1006 isolados clínicos de *A. baumannii*, os quais todos foram resistentes aos carbapenêmicos. No entanto, a maioria dos isolados permaneceu sensível as polimixinas B e E (94,46%). A porcentagem dos isolados produtores de biofilme foi alta (96,3%), e neste estudo não fica clara a relação entre a habilidade de produzir biofilmes e a resistência aos antimicrobianos analisados. **Conclusão:** mais estudos devem ser conduzidos para monitorar a resistência aos antimicrobianos em *A. baumannii*, sobretudo em produtores de biofilme, visto que o manejo terapêutico das infecções ocasionadas por essas linhagens torna-se mais complexo e desafiador.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*, unidade de terapia intensiva, biofilme, carbapenêmico, polimixina, tigeciclina.

SUMMARY

Biofilm formation capacity and resistance profile of *Acinetobacter baumannii* isolated in intensive care units: A systematic review

Introduction: *Acinetobacter baumannii* is a Gram-negative coccobacillus responsible for high rates of healthcare-related infections (HAI). It has a high level of intrinsic resistance to antimicrobials, in addition to the ability to acquire resistance to carbapenems and polymyxins. Furthermore, *A. baumannii* has the ability to produce biofilms on abiotic and biotic surfaces, which favors the infection of critically ill patients admitted to intensive care units (ICU). It should be noted that bacteria involved in biofilms have greater resistance to antimicrobials, attributed to biochemical and molecular factors and the conditions of the hosts, which makes the treatment of these infections difficult. **Objectives:** To evaluate the biofilm production by *A. baumannii* isolates recovered from ICU patients, as well as the antimicrobial susceptibility profile (aminoglycosides, tigecycline, carbapenems and polymyxins) among these isolates. **Methods:** A systematic review was performed according to PRISMA criteria in the PUBMED/MEDLINE, Scopus, LILACS, SciELO, and *Web of Science* databases. **Results:** A total of 12 articles that evaluated 1006 clinical isolates of *A. baumannii*, all of which were resistant to carbapenems, were included. However, most isolates remained sensitive to polymyxins B and E (94.46%). The percentage of biofilm-producing isolates was high (96.3%), and in this study the relationship between the ability to produce biofilms and resistance to the analyzed

antimicrobials is not clear. **Conclusion:** More studies should be conducted to monitor antimicrobial resistance in *A. baumannii*, especially in biofilm producers, as the therapeutic management of infections caused by these strains becomes more complex and challenging.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, intensive care unit, biofilm, carbapenemic, polymyxin, tigecycline.

RESUMEN

Capacidad de formación de biopelículas y perfil de resistencia de aislados de *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos: una revisión sistemática

Introducción: *Acinetobacter baumannii* es un cocobacilo gramnegativo responsable de altas tasas de infecciones relacionadas con la salud. Tiene un alto nivel de resistencia intrínseca a los antimicrobianos, además de la capacidad de adquirir resistencia a los carbapenémicos y polimixinas. Además, *A. baumannii* tiene la capacidad de producir biopelículas en superficies abióticas y bióticas, lo que favorece la infección de pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). Cabe señalar que las bacterias involucradas en biofilms tienen mayor resistencia a los antimicrobianos, atribuida a factores bioquímicos y moleculares y a las condiciones de los hospedadores, lo que dificulta el tratamiento de estas infecciones. **Objetivos:** evaluar la producción de biofilm por aislamientos de *A. baumannii* recuperados de pacientes de UCI, así como el perfil de susceptibilidad antimicrobiana (aminoglucósidos, tigeciclina, carbapenémicos y polimixinas) entre estos aislamientos. **Métodos:** se realizó una revisión sistemática según los criterios Prisma en las bases de datos Pubmed / Medline, Scopus, Lilacs, SciELO y *Web of Science*. **Resultados:** se incluyeron un total de 12 artículos que evaluaron 1006 aislamientos clínicos de *A. baumannii*, todos ellos resistentes a carbapenémicos. Sin embargo, la mayoría de los aislados permanecieron sensibles a las polimixinas B y E (94,46%). El porcentaje de aislamientos productores de biopelículas fue alto (96,3%), y en este estudio no está clara la relación entre la capacidad de producir biopelículas y la resistencia a los antimicrobianos analizados. **Conclusión:** se deben realizar más estudios para monitorear la resistencia a los antimicrobianos en *A. baumannii*, especialmente en

productores de biopelículas, ya que el manejo terapéutico de las infecciones causadas por estas cepas se vuelve más complejo y desafiante.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, unidad de terapia intensiva, biopelícula, carbapenémico, polimixina, tigeciclina.

INTRODUÇÃO

Acinetobacter baumannii é uma bactéria Gram negativa, coco-bacilar, não fermentadora de glicose, e oxidase negativa, que é frequentemente responsável por Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), sobretudo naqueles pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) [1]. Tem sido relatado que 2 a 10 % das infecções causadas por bactérias Gram-negativas têm como agente este patógeno e que em pacientes internados o risco de mortalidade pode chegar a 40 % [2].

Esta espécie se agrupa filogeneticamente no complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* [3] no qual estão incluídas mais cinco espécies: *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter seifertii* [4], *Acinetobacter dijkshoorniae* e *Acinetobacter calcoaceticus* [5], sendo que esta última é considerada não patógena.

A.baumannii é caracterizada por alto nível de resistência intrínseca a várias classes de antimicrobianos tais como glicopeptídeos, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas [6]. Além disso, esta bactéria é capaz de adquirir resistência a todas as classes de agentes antimicrobianos usados na terapêutica de infecções bacterianas. De acordo com Giammanco *et al.* [7], entre os anos de 2004 e 2014, mais de 50 % dos isolados de *A. baumannii* identificados na África, Oriente Médio e América Latina eram multi-drogaressistente (MDR). Deve ser ressaltado que bactérias são consideradas MDR quando não são sensíveis a pelo menos um agente antimicrobiano em três ou mais classes utilizadas na farmacoterapia afim de eliminar o patógeno [8]. Em 2016, o *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos foi considerado de prioridade crítica em uma lista publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com o objetivo de apoiar a pesquisa e o desenvolvimento de antimicrobianos efetivos tendo em vista o perigo eminente de disseminação dessa espécie no ambiente hospitalar [9].

Pneumonia, em sua maioria associada à ventilação mecânica, infecções de feridas em queimados e bacteremia são as infecções clínicas mais incidentes relacionadas à *A. baumannii*. Tornando esses eventos ainda mais adversos, com a pandemia da doença do coronavírus de 2019 (Covid-19) a partir de 2020, um aumento de internações em UTIs e do número de pacientes sob ventilação mecânica foi observado, considerando o

comprometimento pulmonar grave causado pelo vírus SARS-CoV-2. Como consequência, a frequência de infecções secundárias, sobretudo por *A. baumannii* MDR aumentou consideravelmente, com surtos em várias unidades de saúde em todo o mundo [10, 11]. Este patógeno pode causar também infecções da pele e tecidos moles, bem como infecções do trato urinário em pacientes sob uso de sondas uretrais [12, 13].

Especificamente em queimaduras, *A. baumannii* é um dos patógenos mais notórios, sendo essa uma das maiores causas de mortalidade em todo o mundo entre esses pacientes, especialmente nos países em desenvolvimento [14, 15]. As infecções se tornam persistentes em feridas de vítimas de queimaduras, levando à perda de enxertos de pele e retardo na cicatrização de feridas [16]. Além disso, tem sido relatado um aumento da frequência de surtos de infecções por *A. baumannii* em militares feridos do Iraque e Afeganistão [17], sendo também registrado aumento na incidência de *A. baumannii* com fenótipo MDR em infecções de feridas relacionadas com o combate nos últimos 10-15 anos nos EUA [18, 19]. Esse fato fez com que esse patógeno fosse conhecido como “Iraqbacter” em virtude da alta frequência de isolamento de *A. baumannii* em feridas de combatentes americanos que lutaram na Guerra do Iraque (2003-2011) [18, 19].

Deve ser ressaltada ainda a habilidade de *A. baumannii* em formar biofilme em substratos abióticos e bióticos, o que é de grande impacto clínico considerando que o manejo terapêutico dessas infecções é extremamente complexo [20, 21]. Biofilmes são comunidades microbianas, em sua maioria compostos por bactérias, envoltas em uma matriz exopolimérica com estrutura tridimensional que conhecidamente contribuem para o aumento da resistência antimicrobiana [22-24]. Especificamente, biofilmes de *A. baumannii* ocorrem em feridas e curativos oclusivos, além de cateteres e tubos endotraqueais. De acordo com Gil-Perotin *et al.* [25] em pacientes de UTI mecanicamente ventilados por mais de 24 horas, a possibilidade de formação de biofilme, sobretudo por bastonetes Gram-negativos não-fermentadores de glicose (i.e., *A. baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) é muita alta, uma vez que essas bactérias se aderem facilmente na superfície interna dos tubos.

Tem sido relatado na literatura a relação da produção de biofilme por *A. baumannii* e resistência a antimicrobianos como tetraciclinas, inibidores da via do folato (i.e., sulfas), aminoglicosídeos, carbapenêmicos e penicilinas [20]. Possivelmente esta associação está relacionada com o aumento global de *A. baumannii* MDR, tornando o cenário ainda mais crítico, sendo necessário maior conhecimento para estabelecimento de estratégias de prevenção, controle e manejo terapêutico mais eficaz [7]. Dessa forma, essa revisão tem como objetivo resumir o conhecimento atual realacionadoa possível associação entre a produção de biofilme e perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos em isolados clínicos de *A. baumannii* que circulam nas UTIs de hospitais ao redor do mundo.

METODOLOGIA

Estratégias de busca

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida, no período de novembro a março de 2021, de acordo com as orientações do *Cochrane Handbook* (*Cochrane Collaboration*, 2011) [26]. As etapas de pesquisa, seleção, extração dos dados de interesse e análise dos resultados observados nos artigos incluídos seguiram as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma).

A busca sistemática foi feita nos bancos de dados Pubmed/Medline, Scopus E Lilacs, SciELO, e *Web of Science*. Para a determinação dos descritores empregados nas estratégias de busca foi utilizado o *Medical Subheading Terms* (MeSH) para a definição das palavras-chaves em inglês, e os Descritores Virtual em Saúde (DeCS) para a definição das palavras-chaves em português e espanhol. Os seguintes descritores: “*Acinetobacter*” OR “*Acinetobacter baumannii*” OR “*Acinetobacter Infection*” AND “Biofilm” foram pesquisados. A busca foi filtrada para artigos escritos em português, espanhol e inglês, e publicados a partir do ano de 2015 (últimos 5 anos).

Critérios de inclusão e exclusão

Para a inclusão dos estudos foram considerados artigos originais que se tratavam de infecções por *A. baumannii* produtora de biofilme no contexto das UTIs. A seleção dos estudos foi realizada segundo a estratégia PVOS, como segue: “Population”, Isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* recuperados de pacientes internados em UTIs; “Variável”, Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos das classes das polimixinas, carbapenêmicos, aminoglicosídeos e tigeciclina; “Outcomes (Desfechos)”, Capacidade de produção de biofilmes; “Study design”, Estudos observacionais (i.e., Transversais, Coorte, Caso-controle, e Relatos de caso) e Estudos de Vigilância epidemiológica, microbiológica, e molecular. Foram incluídos os estudos que apresentaram: (i) espécies clínicas de *A. baumannii* corretamente identificadas e caracterizadas; (ii) estudos que determinaram o perfil de susceptibilidade a pelo menos um agente antimicrobiano da classe das polimixinas, aminoglicosídeos, carbapenêmicos e tigeciclina, usando métodos de microdiluição em caldo ou disco-difusão de acordo com o *Clinical Laboratory Standard Institute guidelines* (CLSI) ou *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST); e (iii) determinação da habilidade do isolado em produzir biofilmes por métodos fenotípicos ou genotípicos.

Artigos de revisão, e-mails, editoriais, cartas ao editor, e resumos apresentados em eventos foram excluídos, assim como: (i) artigos repetidos entre as diferentes bases de dados; (ii) conteúdos não originais ou inéditos; (iii) estudos que não identificaram

corretamente as espécies de *A. baumannii* ou não determinaram o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de interesse; (iv) estudos que não avaliaram a presença ou desenvolvimento de infecção causada por *A.baumannii* formador de biofilme; e (v) estudos que não avaliaram infecções oriundas de pacientes internados em UTIs.

Seleção dos estudos

Os títulos, resumos e palavras-chaves, foram inicialmente analisados por dois autores de maneira independente (T.T.A.C. e A.P.C.), a fim de verificar se os estudos estavam em acórdância com os critérios de inclusão estabelecidos. Logo após a pré-seleção dos artigos, foi feita a leitura do artigo completo e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Em caso de alguma discordância entre os autores, um terceiro autor (M.C.P.) foi solicitado para o encontro de um consenso.

Análise dos dados

Os artigos que apresentaram todos os critérios de inclusão foram submetidos a uma leitura do texto analítica para a extração dos seguintes dados: (i) Referência (autores e ano de publicação); (ii) País e tipo de estudo; (iii) Unidade hospitalar (UTI, clínica médica, cirurgia, pediatria, entre outros); (iv) Sítio de infecção/Tipo de amostra clínica; (v) Método de identificação dos isolados de *A. baumannii*; (vi) Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos: carbapenêmicos (CRAB), aminoglicosídeos (ARAB), polimixinas (PRAB), tigeciclina (TRAB); e (vii) Produção de biofilme. Todos os dados de interesse foram resumidos em uma tabela para análise e interpretação pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pesquisa da literatura

O processo de busca nas bases de dados resultou em 1.024 artigos, sendo 107 no PubMed, 277 na *Scopus*, 4 no SciELO, 3 no LILACS e 633 no *Web of Science* (figura 1). Após a seleção, 17 estudos foram obtidos. Desses artigos, 5 foram excluídos e as principais razões de exclusão foram estudos que não identificaram a presença de biofilme (n=3) ou não incluíram o perfil de resistência aos antimicrobianos de interesse (n=2). Por fim, foram selecionados 12 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade para extração das variáveis de interesse (figura 1).

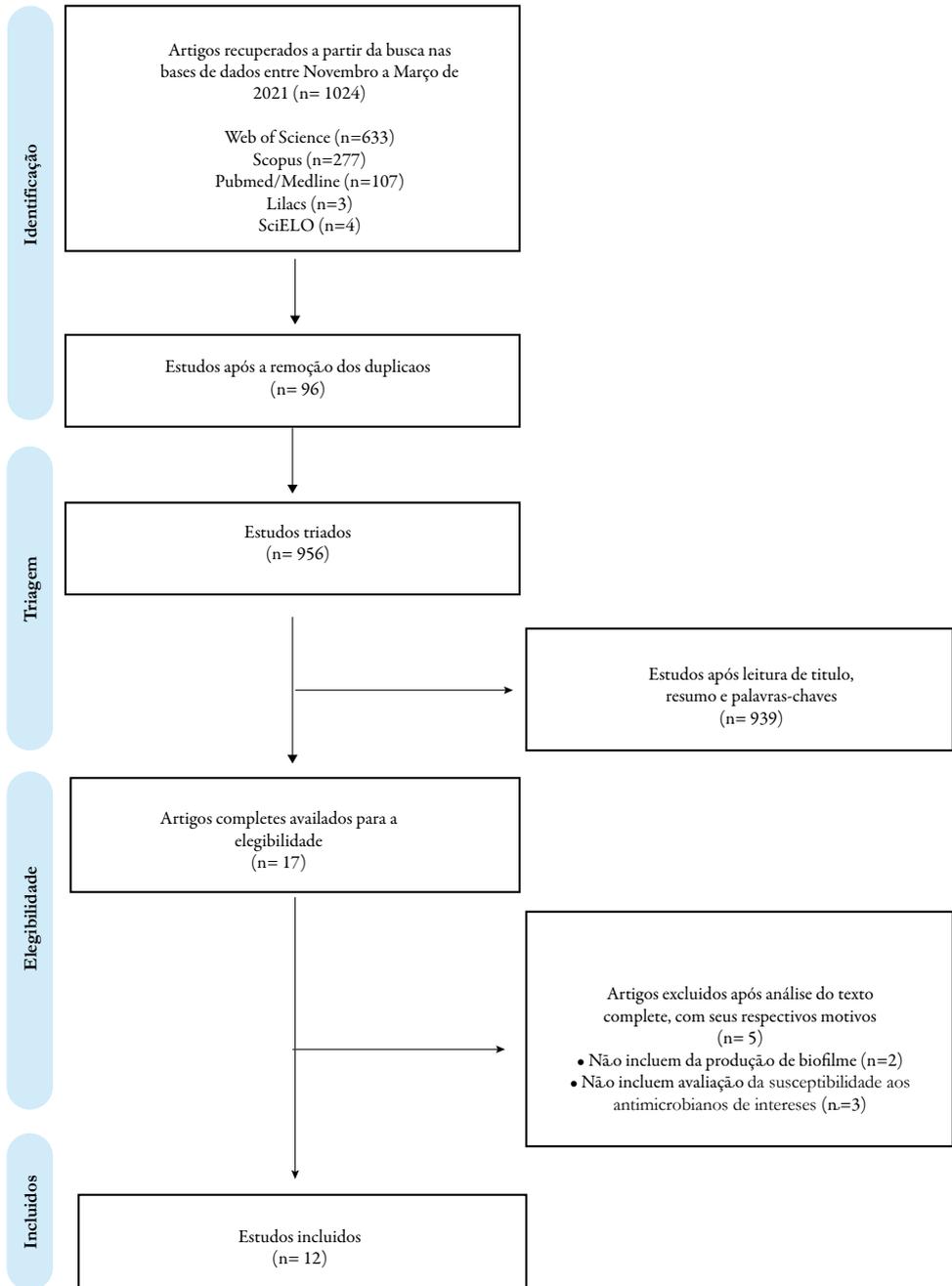


Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão sistemática segundo os critérios do Prisma.

Principais características dos estudos incluídos

Foram analisados 1006 isolados clínicos de *A. baumannii* associados à formação de biofilmes em infecções ativas de pacientes internados em UTIs, os quais apresentaram alta incidência de resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, considerados primeira escolha para o tratamento de infecções por *A. baumannii* MDR (tabela 1).

A maioria dos estudos (5/12; 41,6 %) foi publicada no ano de 2020. Possivelmente, isso se deve ao fato de que *A. baumannii* tem sido apontado como um dos principais agentes etiológicos associados a infecções em pacientes internados em UTIs, sobretudo relacionados com a infecção por SARS-CoV-2. Deve ser destacado que esse patógeno apresenta grande plasticidade e capacidade de adaptação a diversos estresses ambientais. Aliado a isso, sua habilidade de produção de biofilme em equipamentos médico-hospitalares e superfícies de policarbonato e aço inoxidável favorecem sua persistência e envolvimento em IRAS [27-31]. Dentre os 12 artigos incluídos, os países que mais apresentaram estudos foram o Irã (3/12; 25 %) e Brasil (3/12; 25 %). Sugere-se que a grande quantidade de estudos originados do Irã, como também de outros países da região do Oriente Médio, deve-se ao fato de *A. baumannii* ser uma causa frequente de infecções nosocomiais principalmente em feridas de pacientes com queimaduras, evento frequente nestas regiões devido à situação constante de guerra [17]. Além disso, é preocupante a resistência aos antimicrobianos entre esses isolados, limitando o manejo terapêutico por várias vias, incluindo o uso tópico [14, 32, 33].

No Brasil, têm sido demonstrados diversos isolados de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, limitando o tratamento aos antimicrobianos de última linha, como as polimixinas, que levam a efeitos nefrotóxicos importantes em 36 % dos pacientes [34, 35]. Dessa forma, compreender os mecanismos associados à resistência pode ajudar na implementação de medidas para controlar e prevenir a aquisição de infecções nosocomiais, especialmente em UTIs, além de desempenhar um papel essencial no desenvolvimento de estratégias terapêuticas [33, 34].

Dentre o conjunto de dados analisados (tabela 1), pode ser observado também que o sítio de infecção mais frequente nos estudos incluídos foi o trato respiratório (11/12; 91,6 %), sendo coletadas para diagnóstico microbiológico amostras de escarro, aspirado traqueal, líquido pleural e lavagem broncoalveolar. Além disso, a maioria dos estudos incluídos detectou a presença de *A. baumannii* em infecções primárias da corrente sanguínea (83,3 %) e de infecções relacionadas a cateteres (58,3 %).

Tabela 1. Principais características dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Referência	País e Desenho do estudo	Tipo de amostra clínica	Método de identificação	Dados dos isolados					Linhas produtoras de biofilme (%)	Relação biofilme vs. Resistência
				CRAB (%)	PRAB (%)	TRAB (%)	ARAB (%)			
Freitas <i>et al.</i> , 2020 [34]	<ul style="list-style-type: none"> •Brasil •Tranversal 	<ul style="list-style-type: none"> •Amostra respiratória •Ferida •Sangue •Ponta de Cateter 	<ul style="list-style-type: none"> •Coloração gram •Testes bioquímicos (Vitek-2*) 	<ul style="list-style-type: none"> •IMI: 77,3 •MER: 95,4 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> •AMI: 45,4 •GEN: 81,8 	100%	<ul style="list-style-type: none"> •Sugere relação mas não apresenta dados estatísticos 	
Yin <i>et al.</i> , 2020 [35]	<ul style="list-style-type: none"> •China •Tranversal 	<ul style="list-style-type: none"> •Amostra respiratória •Sangue •Urina 	<ul style="list-style-type: none"> •Testes bioquímicos (Vitek-2*) •RNAr 16S 	<ul style="list-style-type: none"> •MER: 63,5 	-	14	<ul style="list-style-type: none"> •AMI: 54,2 •GEN: 64,5 	100%	<ul style="list-style-type: none"> •Menor capacidade de produção de biofilme do resistente quando comparado ao sensível 	
Zeighami <i>et al.</i> , 2019 [36]	<ul style="list-style-type: none"> •Irã •Tranversal 	<ul style="list-style-type: none"> •Amostra respiratória •Ferida •Sangue •Urina •Ponta de Cateter 	<ul style="list-style-type: none"> •Testes bioquímicos (Vitek-2*) •<i>bla_{OXA-51}</i> 	<ul style="list-style-type: none"> •MER: 100% 	-	-	-	100%	<ul style="list-style-type: none"> •100% <i>A. baumannii</i> XDR são produtoras de biofilme •Sugere relação 	

(Continue)

Referência	País e Desenho do estudo	Tipo de amostra clínica	Método de identificação	Dados dos isolados					Linhas produtoras de biofilme (%)	Relação biofilme vs. Resistência
				CRAB (%)	PRAB (%)	TRAB (%)	ARAB (%)			
Alcántar-Curiel <i>et al.</i> , 2019 [37]	<ul style="list-style-type: none"> México Transversal 	<ul style="list-style-type: none"> Amostra respiratória Secreção de pele e tecidos moles Sangue Ponta de cateter Líquor cerebral Urina Líquido ascítico 	<ul style="list-style-type: none"> Testes bioquímicos (Vitek-2[®] and APINE/BioMerieux[®]) <i>bla</i>_{OXA-51} 	<ul style="list-style-type: none"> IMI: 90,5 MER: 97,6 	<ul style="list-style-type: none"> POLB: 7,6 	-	<ul style="list-style-type: none"> AMI: 80,8 	98,5	-	
Szczypta <i>et al.</i> , 2021 [38]	<ul style="list-style-type: none"> Polónia Coorte 	<ul style="list-style-type: none"> Infecções cirúrgicas 	<ul style="list-style-type: none"> Testes bioquímicos (Vitek-2[®]) MALDI-TOF 	<ul style="list-style-type: none"> MER: 100 	<ul style="list-style-type: none"> POL^B: 10% 	100%	<ul style="list-style-type: none"> AMI: 100 GEN: 100 	100%	<ul style="list-style-type: none"> Sugere ausência de relação 	
Rosales-Reyes <i>et al.</i> , 2017 [39]	<ul style="list-style-type: none"> México Transversal 	<ul style="list-style-type: none"> Líquor ocular Ponta de catéter Líquor cerebral Urina Sangue Ferimento Amostra respiratória 	<ul style="list-style-type: none"> Testes bioquímicos (Vitek-2[®] and APINE/BioMerieux[®]) <i>bla</i>_{OXA-51} 	<ul style="list-style-type: none"> IMI: 89,2 MER: 96,4 	<ul style="list-style-type: none"> COL: 0 POL^B: 2,7 	0	<ul style="list-style-type: none"> GEN: 11,6 	96,4%	-	

(Continue)

Referência	País e Desenho do estudo	Tipo de amostra clínica	Dados dos isolados					Linhas produtoras de biofilme (%)	Relação biofilme vs. Resistência
			Método de identificação	CRAB (%)	PRAB (%)	TRAB (%)	ARAB (%)		
Castilho <i>et al.</i> , 2017 [40]	<ul style="list-style-type: none"> •Brasil •Coorte 	<ul style="list-style-type: none"> •Amostra respiratória •Sangue •Ponta de cateter 	<ul style="list-style-type: none"> •Coloração gram •Testes bioquímicos (Vitek-2*) •<i>bla</i>_{OXA-51} 	<ul style="list-style-type: none"> •MER: 76,7 	<ul style="list-style-type: none"> •POL^B: 8,9 	7,1	<ul style="list-style-type: none"> •AMI: 21,4 •GEN: 57,1 	76,8	<ul style="list-style-type: none"> •93% das bactérias MDR produzem biofilme •84,3% das bactérias MDR não produzem biofilme •Sugere ausência de relação
Khoshnood <i>et al.</i> , 2020 [41]	<ul style="list-style-type: none"> •Irã •Transversal 	<ul style="list-style-type: none"> •Amostra respiratória •Ferida •Sangue •Urina •Ponta de Cateter •Líquor cerebral •Líquido pleural 	<ul style="list-style-type: none"> •Coloração gram •Testes bioquímicos (Vitek-2*) •<i>bla</i>_{OXA-51} •<i>gyrB</i> 	<ul style="list-style-type: none"> •IMI: 71,4 •MER: 74,2 	<ul style="list-style-type: none"> •POL^B: 2,8% 	32	<ul style="list-style-type: none"> •AMI: 84,2 	92,8	<ul style="list-style-type: none"> •77% das bactérias MDR produzem biofilme •88,9% das bactérias XDR produzem biofilme •Sugere ausência de relação
Krzysciak <i>et al.</i> , 2017 [42]	<ul style="list-style-type: none"> •Polónia •Transversal 	<ul style="list-style-type: none"> •Amostra respiratória •Sangue •Líquor 	<ul style="list-style-type: none"> •Testes bioquímicos (Phoenix system*) 	<ul style="list-style-type: none"> •IMI: 81 •MER: 82,8 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> •AMI: 89,7 •GEN: 87,9 	98,3%	<ul style="list-style-type: none"> •Todas as ARAB produzem biofilme •Muitas cepas susceptíveis também produzem biofilme •Sugere ausência de relação

(Continue)

Referência	País e Desenho do estudo	Tipo de amostra clínica	Método de identificação	Dados dos isolados					Linhas produtivas de biofilme (%)	Relação Biofilme vs. Resistência
				CRAB (%)	PRAB (%)	TRAB (%)	ARAB (%)			
Lima <i>et al.</i> , 2020 [43]	<ul style="list-style-type: none"> • Brasil • Transversal 	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra respiratória • Ferida • Sangue • Urina • Couro cabeludo • Secreção oral • Ponta de Cateter • Líquor cerebral • Líquido peritoneal 	<ul style="list-style-type: none"> • Testes bioquímicos (Vitek-2*) • MALDI-TOF 	<ul style="list-style-type: none"> • MER: >90% 	<ul style="list-style-type: none"> • POL^B: 0 	-	<ul style="list-style-type: none"> • GEN: 60% 	100%	<ul style="list-style-type: none"> • 23 isolados que produzem biofilmes são XDR • 22 isolados que produzem biofilmes são XDR • Sugere ausência de relação 	
Manisha <i>et al.</i> , 2019 [44]	<ul style="list-style-type: none"> • Índia • Coorte 	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra respiratória • Líquor pleural 	<ul style="list-style-type: none"> • Coloração gram • Testes bioquímicos (Vitek-2*) • <i>bla</i>_{OXA-51} 	<ul style="list-style-type: none"> • MER: 96,4% 	<ul style="list-style-type: none"> • POL^B: 0 	-	<ul style="list-style-type: none"> • AMI: 96,4 • GEN: 96,4 	100%	-	
Sheikh <i>et al.</i> , 2020 [45]	<ul style="list-style-type: none"> • Ira • Transversal 	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra respiratória • Sangue • Urina • Ponta de Cateter • Líquor cerebral • Líquido pleural 	<ul style="list-style-type: none"> • Coloração gram • Testes bioquímicos (Vitek-2*) • <i>bla</i>_{OXA-51} • <i>gyrB</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • IMI: 71,4 • MER: 74,2 	<ul style="list-style-type: none"> • POL^B: 2,8% 	45,7	<ul style="list-style-type: none"> • AMI: 84,2 • GEN: 82,8 	92,8	<ul style="list-style-type: none"> • 85% das bactérias que produzem biofilmes são XDR • 15% das bactérias que produzem biofilme são MDR • Sugere relação 	

ARAB, *Acinetobacter baumannii* resistente aos aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina); CRAB: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (meropenem, imipenem); PRAB: *Acinetobacter baumannii* resistente a polimixina B) ou colistina (polimixina B) ou colistina (polimixina E); TRAB: *Acinetobacter baumannii* resistente a tigeciclina.

De fato, *A. baumannii* e outras bactérias Gram-negativas têm sido responsáveis pelo alto índice de pneumonias em ambientes clínicos, sobretudo durante a pandemia pelo SARS-CoV-2 [46]. Pacientes com Covid-19 grave são comumente submetidos à intubação endotraqueal e ventilação mecânica devido à insuficiência das vias aéreas, o que são considerados fatores de risco para co-infecções bacterianas [21, 36]. Sharifipour *et al.* [37] relataram que todos os pacientes internados na UTI por Covid-19 da cidade de Qom (Irã) em 2020 adquiriram co-infecção bacteriana sendo que em 90 % das infecções, *A. baumannii* foi identificado como o agente etiológico.

Para identificação laboratorial de *A. baumannii*, métodos fenotípicos e genotípicos são utilizados, não constituindo tarefa simples e muitas vezes envolvendo a associação de métodos para a identificação em nível de espécie [38]. Neste sentido, ressalta-se a detecção do gene *bla*_{OXA-51}, intrínseco em *A. baumannii* e por isso, considerado padrão-ouro para identificação e diferenciação das espécies do complexo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* [39]. Aqui foi observado que a maioria dos estudos (8/12; 66,6 %) utilizaram para a identificação da espécie a reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificação do gene *bla*_{OXA-51}, associado com o método de coloração de Gram e testes bioquímicos-fisiológicos automatizados. O segundo método mais utilizado foi a técnica espectrométrica MALDI-TOF (do inglês, *Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight*), o qual quando associado a outras técnicas de identificação apresenta boa sensibilidade e especificidade para identificação de *A. baumannii* ao nível de espécie.

Resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, polimixinas, tigeciclina, e aminoglicosídeos em *Acinetobacter baumannii*

Resistência aos antimicrobianos em *A. baumannii*, frequentemente com determinantes de resistência a múltiplas classes de antimicrobianos tem sido amplamente descrito [40]. Nesta revisão, os isolados de *A. baumannii* com maior taxa de resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos (CRAB) foram encontrados na Polônia, México e Índia enquanto aqueles resistentes às polimixinas (PRAB) e tigeciclina (TRAB) foram mais detectados na Polônia e no Irã. Contudo vale ressaltar a presença de CRAB em todos os estudos, com incidência de 70 % a 100 %, sendo assim a classe de antimicrobianos para a qual essa bactéria apresenta mais cepas resistentes.

Notoriamente, os antimicrobianos com maior número de isolados sensíveis foram observados para as polimixinas e tigeciclinas. Menores taxas de CRAB foram relatadas nos estudos do Irã e China, contudo um dos estudos apresentou 100 % de amostras resistentes aos carbapenêmicos [41]. A presença de ARAB foi menor nos estudos do Brasil, México e China. Apesar da baixa resistência a esses antimicrobianos entre os

isolados do Brasil, mais pesquisas devem ser conduzidas para avaliar a resistência em todo o país uma vez que apenas três estudos foram encontrados no período do estudo.

A. baumannii resistentes a amicacina e gentamicina foram descritos respectivamente em nove (9/12; 75 %) e oito (8/12; 67 %) estudos incluídos, com taxas de resistência superiores a 80 % em países orientais como Polônia, Irã e Índia. Nos estudos conduzidos no Brasil, foram observadas taxas de resistência mais baixa a amicacina (inferior a 50 %) quando comparadas a gentamicina (81,8 %), o que pode ser justificada pelo uso preferencial da gentamicina no país em relação aos outros aminoglicosídeos. Apesar dos aminoglicosídeos serem amplamente utilizados na prática clínica em tratamento com monoterapia em infecções por Gram-negativos, os dados aqui obtidos apontam que para o tratamento de infecções por *A. baumannii* esse uso é limitado.

Devido a sua boa atividade e baixa toxicidade, os carbapenêmicos, antimicrobianos betalactâmicos, são considerados boa opção terapêutica nas infecções por *A. baumannii* MDR [40]. Entretanto, a emergente resistência destes patógenos a esses compostos tem criado uma crise global. Nos estudos incluídos nesta revisão, todos os isolados (1106) foram resistentes aos carbapenêmicos imipenem e/ou meropenem, refletindo a disseminação mundial de determinantes de resistência aos carbapenêmicos entre *A. baumannii* circulante em UTIs. Este dado vai de encontro às orientações da OMS, que desde 2017 coloca a comunidade científica em alerta para conter a disseminação de CRAB, cujo tratamento das infecções fica limitado a poliximinas e tigeciclina [9].

Com relação às poliximinas (polimixina B e polimixina E - colistina), apesar de terem seu uso abandonado entre 1970 e 1980 devido aos efeitos tóxicos ao organismo humano, atualmente elas figuram como uma das poucas opções para tratar infecções por bactérias Gram-negativas extensivamente resistentes aos antimicrobianos (XDR) [42]. Apesar das reformulações farmacêuticas destes compostos visando reduzir os efeitos adversos, ainda assim a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade causada por esses fármacos tem sido um desafio para o tratamento, tendo em vista que os pacientes acometidos por essas infecções podem apresentar outras comorbidades que limitam o seu uso [43].

Aqui foi observado que oito estudos (66,6 %) avaliaram o perfil de susceptibilidade dos isolados de *A. baumannii* às polimixinas e apenas um avaliou o perfil à colistina. O maior número de isolados resistentes às polimixinas foi descrito no México [44], no entanto, ressalta-se que dos antimicrobianos estudados, esta é classe para a qual maior sensibilidade foi observada entre os isolados de *A. baumannii* (tabela 1). Resistência às polimixinas nesta espécie envolve na maioria das vezes mecanismo de resistência cromossômico com alteração no lipídeo A que forma o LPS bacteriano, um dos principais componentes da membrana externa [45]. Apesar da baixa resistência associada à

essa classe, outros estudos vêm alertando para o aumento da resistência às polimixinas, tendo em vista o aumento do seu uso, principalmente em infecções causadas por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos [46]. Foram demonstradas taxas de resistência de 40,7 % e 30,6 % na Espanha e Coréia, respectivamente. Esse panorama é bastante preocupante, visto que as polimixinas são consideradas últimas opções de tratamento das infecções por *A. baumannii* XDR [47-49].

No contexto da resistência as polimixinas, um gene de resistência à colistina mediado por plasmídeo (*mcr-1*) relatado pela primeira vez na China em 2015 em um isolado de *Escherichia coli*, tem sido descrito em várias regiões do mundo [50]. Em 2019, um estudo no Paquistão descreveu pela primeira vez *A. baumannii-mcr* positivo dentre os isolados resistentes a colistina [51]. No Brasil, também no ano de 2019 foi descrita pela primeira vez *A. baumannii* com resistência a polimixina mediada por plasmídeo, ressaltando o alto potencial de disseminação e enfatizando a necessidade de conhecer e monitorar o status da resistência global à colistina neste patógeno [52, 53].

Considerando as opções antimicrobianas para o tratamento das infecções por *A. baumannii*, foi avaliada a susceptibilidade a tigeciclina, um antimicrobiano da classe das gliciliclinas, nos estudos incluídos nesta revisão. Perfis de susceptibilidade variáveis a esse fármaco foram observados nos isolados descritos em seis estudos (6/12; 50 %). Na Polônia, todos os isolados foram resistentes a tigeciclina [54], ao contrário do México que apresentou 100 % de susceptibilidade a esta classe [55] (tabela 1). No Brasil, apenas um estudo avaliou o perfil de susceptibilidade de *A. baumannii* a tigeciclina [56] e apontou uma taxa de 7,1 %, similar a do México, sugerindo baixa resistência a este composto entre isolados do continente Americano. Já no Irã, similar à Polônia, alto índice de resistência (45,7 %, 32/70) foi observado. Esses achados sugerem que a resistência a esse antimicrobiano, bem como a sua disseminação depende de fatores locais, tais como exposição prévia à antimicrobianos e perfil da unidade de assistência à saúde [57].

Formação de biofilmes em *Acinetobacter baumannii*

O sucesso de *A. baumannii* nas infecções está associado aos diversos fatores de virulência que essa bactéria é capaz de produzir, incluindo lipopolissacarídeo (LPS), cápsulas de polisacarídeos, proteína de membrana externa A (AbOmpA), vesículas de membrana externa, fosfolipase D e biofilme [58, 59]. Tem se tornado cada vez mais evidente que a capacidade de formação de biofilme de *A. baumannii* pode ser considerada um dos principais fatores de virulência, amplamente encontrado em isolados clínicos [22, 60, 61].

Biofilmes bacterianos desempenham um papel essencial na patogênese bacteriana e, além disso, comprometem a susceptibilidade aos antimicrobianos [22, 24, 62]. A alta resistência aos antimicrobianos em bactérias envolvidas em biofilmes é favorecida pela

matrixexopolissacarídica, responsável pela ancoragem e suporte da comunidade microbiana. De fato, a habilidade das bactérias em se manterem na fase estacionária de crescimento dentro do biofilme aliado a fatores bioquímicos, tais como bomba de efluxo, *quorum sensing*, e eventos moleculares de mutação e transferência gênica contribuem para o desenvolvimento da resistência. Além disso, condições externas ao biofilme, incluindo exposição a concentrações subclínicas de antimicrobianos, nutrientes, pH, temperatura também interferem na resistência antimicrobiana [28, 31].

Dentre os estudos avaliados, seis (6/12; 50%) demonstraram que 100 % dos isolados de *A. baumannii* (n=301) eram produtores de biofilme e em outros cinco estudos, mais de 90 % dos isolados também apresentavam a capacidade de produzir biofilme. Como citado anteriormente, biofilmes bacterianos são de difícil manejo terapêutico com implicações no aumento da morbimortalidade e dos custos de tratamento [63]. Infecções com biofilmes de *A. baumannii* são frequentes em pacientes utilizando dispositivos médicos tais como cateteres, tubos endotraqueais e/ou implantes de próteses ortopédicas [63]. De acordo com Gil-Perotin *et al.* [25], a formação de biofilme por *A. baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* em tubos endotraqueais de pacientes em UTI mecanicamente ventilados foi observada a partir de 24 horas, o que é de grande preocupação em função das condições do paciente e possibilidade de instalação da pneumonia e complicações.

Relação entre produção de biofilmes e resistência aos antimicrobianos em *Acinetobacter baumannii*

De acordo com alguns estudos, a resistência aos antimicrobianos em *A. baumannii* pode estar associado com a habilidade de produção de biofilme [64, 65]. Assim, para uma melhor compreensão desta possível associação, foi avaliado o perfil de susceptibilidade *versus* habilidade de formar biofilmes nos isolados incluídos nos estudos selecionados para esta revisão. Dentre os estudos, sete (7/12; 58 %) relataram *A. baumannii* MDR ou XDR com capacidade de produzir biofilme, incluindo os estudos brasileiros de Castilho *et al.* [56] e Lima *et al.* [43]. Bactérias XDR são epidemiologicamente significativas devido não apenas à sua resistência a vários agentes antimicrobianos, mas também à sua ameaçadora probabilidade de serem resistente a todos ou quase todos os agentes antimicrobianos disponíveis [8]. Além disso, muitos estudos mostram que a tolerância antimicrobiana após a formação do biofilme pode aumentar de 10 a 1000 vezes, desempenhando um papel importante na resistência bacteriana [66-69].

No entanto, dois estudos [38, 43] não sugeriram relação entre essas características, mostrando que linhagens que são fortes produtoras de biofilme apresentam maior susceptibilidade aos antimicrobianos. Apesar disso, para concluir a relação entre a resistência

microbiana e a produção de biofilme em isolados de *A. baumannii* ainda são necessárias mais pesquisas. Isso porque, isolados não produtores de biofilme também apresentaram o mesmo fenótipo de resistência dos produtores [56]. Da mesma forma, Krzysciak *et al.* [42] também não conseguiram estabelecer associação entre a resistência aos aminoglicosídeos e produção de biofilme, enquanto Yin *et al.* [38] e Lima *et al.* [43] não encontraram relação entre *A. baumannii* MDR e XDR com a capacidade de produção de biofilme. Certamente vários fatores são envolvidos no desenvolvimento desses fenótipos de *A. baumannii* [69-71] e pesquisas futuras poderão elucidar os mecanismos contribuindo para a prevenção e controle das infecções por este patógeno.

CONCLUSÃO

Resistência aos antimicrobianos em *A. baumannii* tem aumentado em todo mundo, sendo crítica para os carbapenêmicos e parece ser dependente de fatores locais para a tigeciclina. Polimixinas, sobretudo polimixina B, continua sendo uma opção para o tratamento de infecções por *A. baumannii* XDR, como sugerido pela baixa taxa de resistência a essa classe.

Em adição, concluímos que não foi possível observar uma associação entre capacidade da produção de biofilme e resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, aminoglicosídeos, polimixinas e tigeciclinas entre *A. baumannii* recuperados nas UTIs. Apesar de algumas evidências mostrarem que essa associação pode existir, muitas outras não encontram nenhum favorecimento para resistência aos antimicrobianos em linhagens produtoras de biofilmes. Assim sendo, novos estudos devem ser conduzidos a fim de elucidar melhor a real importância dessa associação em um contexto clínico.

AGRADECIMENTOS

W.G.L. agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado.

CONFORMIDADE COM OS PADRÕES ÉTICOS

Financiamento: nenhum.

Conflito de interesses: todos os autores relatam que não têm nenhum conflito de interesses.

Aprovação ética: não aplicável.

Contribuição dos autores: todos os autores contribuíram para o desenvolvimento, análise e redação deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. P.E. Fournier, H. Richet, R.A. Weinstein, The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities, *Clinical Infectious Diseases*, **42**(5), 692-699 (2006).
2. E.V. Lemos, F.P. De Lahoz, T.R. Einarson, W.F. Mcghan, E. Quevedo, C. Castañeda, K. Kawai, Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: Systematic review and meta-analysis, *Clinical Microbiology and Infection*, **20**(5), 416-423 (2014).
3. M. Touchon, J. Cury, E. Yoon, L. Krizova, G.C. Cerqueira, C. Murphy, *et al.*, The Genomic Diversification of the Whole *Acinetobacter* Genus: Origins, mechanisms, and consequences, *Genome Biology and Evolution*, **6** (10), 2866-2882 (2014).
4. A. Nemeč, L. Krizova, M. Maixnerova, O. Sedo, S. Brisse, P.G. Higgins, *Acinetobacter seifertii* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex isolated from human clinical specimens, *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **65**(3), 934-942 (2015).
5. C. Cosgaya, M. Mari-Almirall, A. Van Assche, D. Fernández-Orth, N. Mosqueda, M. Telli, *et al.*, *Acinetobacter dijkshoorniae* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries, *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **66**(10), 4105-4111 (2016).
6. R. Leclercq, R. Cantón, D.F.J. Brown, C.G. Giske, P. Heisig, A.P. Macgowan, *et al.*, EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing, *Clinical Microbiology and Infection*, **19**(2), 141-160 (2013).
7. A. Giammanco, C. Calà, T. Fasciana, M.J. Dowzicky, Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug-resistant Gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial, *mSphere*, **2**(1), e00310-16 (2017).

8. A.P. Magiorakos, A. Srinivasan, R.B. Carey, Y. Carmeli, M.E. Falagas, C.G. Giske, *et al.*, Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, *Clinical Microbiology and Infection*, **18**(3), 268-281 (2012).
9. E. Tacconelli, E. Carrara, A. Savoldi, S. Harbarth, M. Mendelson, D.L. Monnet, *et al.*, Discovery, research, and development of new antibiotics: the who priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis, *The Lancet Infectious Diseases*, **18**(3), 318-327(2018).
10. S. Perez, G.K. Innes, M.S. Walters, J. Mehr, J. Arias, R. Greeley, *et al.*, Increase in hospital-acquired carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection and colonization in an acute care hospital during a surge in Covid-19 admissions New Jersey, February-July 2020, *MMWR, Morbidity and Mortality Weekly Report*, **69**(48), 1827-1831 (2020).
11. D.R. Shinohara, S.M.S. Saalfeld, H.V. Martinez, D.D. Altafini, B.B. Costa, N.H. Fedrigo, *et al.*, Outbreak of endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a coronavirus disease 2019 (Covid-19)-specific intensive care unit, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-3 (2021).
12. D.M. Sievert, P. Ricks, J.R. Edwards *et al.*, Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **34**(1), 1-14 (2013).
13. L.M. Weiner, A.K. Webb, B. Limbago, *et al.*, Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **37**(11), 1288-1301(2016).
14. R.H. Moghadam, A. Alvandi, N. Akbari, P. Jafari, R. Abiri, Assessment of biofilm formation among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in burn wounds in the west of Iran, *Cellular and Molecular Biology*, **64**(15), 30 (2018).
15. W.G. Lima, G.C. Silva-Alves, C. Sanches, S.O. Antunes-Fernandes, M.C. De Paiva, Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis, *Burns*, **45**(7), 1495-1508 (2019).

16. M. Sharma, N. Taneja, Burns, antimicrobial resistance & infection control, *Indian Journal of Medical Research*, **6**(126), 505-507 (2007).
17. D.M. Guerrero, F. Perez, N.G. Conger, J.S. Solomkin, M.D. Adams, *et al.*, *Acinetobacter baumannii*-associated skin and soft tissue infections: Recognizing a broadening spectrum of disease, *Surgical Infections*, **11**(1), 49-57 (2010).
18. C.K. Murray, D.R. Hospenthal, *Acinetobacter* infection in the ICU, *Critical Care Clinics*, **24**(2), 237-248 (2008).
19. P. Scott, G. Deye, A. Srinivasan, C. Murray, *et al.*, An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US Military Health Care System associated with military operations in Iraq, *Clinical Infectious Diseases*, **44**(12), 1577-1584 (2007).
20. C. Yang, P. Su, S. Moi, L. Shuang, Biofilm Formation in *Acinetobacter baumannii*: Genotype-phenotype correlation, *Molecules*, **24**(10), 1849 (2019).
21. M. Ripa, L. Gallu, A. Poli, C. Oltolini, *et al.*, Secondary infections in patients hospitalized with Covid-19: Incidence and predictive factors, *Clinical Microbiology and Infection*, **27**(3), 451-457 (2021).
22. J. Rodríguez-Baño, S. Martí, S. Soto, F. Fernández-Cuenca, *et al.*, Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: Associated features and clinical implications, *Clinical Microbiology and Infection*, **14**(3), 276-278 (2008).
23. M.V. Villegas, A.I. Hartstein, *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **24**(4), 284-295 (2003).
24. R. Djeribi, W. Bouchloukh, T. Jouenne, B. Mena, Characterization of bacterial biofilms formed on urinary catheters, *American Journal of Infection Control*, **40**(9), 854-859 (2012).
25. S. Gil-Perotin, P. Ramirez, V. Marti, J.M. Sahuquillo, E. Gonzalez, *et al.*, Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: A state of concept, *Critical Care (Valencia)*, **16**(3), 1-23 (2012).
26. J.P.T. Higgins, S. Greens (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011], The Cochrane Collaboration, 2011. URL: www.handbook.cochrane.org.

27. C. Greene, J. Wu, A.H. Rickard, C. Xi, Evaluation of the ability of *Acinetobacter baumannii* to form biofilms on six different biomedical relevant surfaces, *Letters in Applied Microbiology*, **63**(4), 233-239 (2016).
28. N. Venkatesan, G. Perumal, M. Doble, Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria, *Future Microbiology*, **10**(11), 1743-1750 (2015).
29. B.W. Trautner, R.O. Darouiche, Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection, *American Journal of Infection Control*, **32**(3), 177-183 (2004).
30. C. Ambrosi, D. Scribano, M. Aleandri, C. Zagaglia, L. Francesco, *et al.*, *Acinetobacter baumannii* virulence traits: A comparative study of a novel sequence type with other Italian endemic international clones, *Frontiers in Microbiology*, **8**, 1977 (2017).
31. G.M. Cerqueira, A.Y. Peleg, Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity, *IUBMB Life*, **63**(12), 1055-1060 (2011).
32. E. Babapour, A. Haddadi, R. Mirnejad, S. Angaji, N. Amirmozafari, Biofilm formation in clinical isolates of nosocomial *Acinetobacter baumannii* and its relationship with multidrug resistance, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **6**(6), 528-533 (2016).
33. R. Ranjbar, A. Farahani, Study of genetic diversity, biofilm formation, and detection of Carbapenemase, MBL, ESBL, and tetracycline resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wound infections in Iran, *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **8**, 172, 1-26 (2019).
34. S.B. Freitas, S.C. Amaral, M.R.A. Ferreira, B.C. Roloff, *et al.*, Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with nosocomial infection in the Pelotas, RS, Brazil, *Current Microbiology*, **77**(10), 2724-2734 (2020).
35. Q. Yin, L. Wu, F. Niu, *et al.*, The correlation between the biofilm formation ability and the drug resistance of *Acinetobacter baumannii*, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **13**(4), 2731-2737 (2020).
36. H. Zeighami, F. Valadkhani, R. Shapouri, E. Samadi, F. Haghi, Virulence characteristics of multidrug resistant biofilm forming *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients, *BMC Infectious Diseases*, **19**, 629 (2019).

37. M.D. Alcántar-Curiel, R. Rosales-Reyes, M.D. Jarillo-Quijada, C. Gayosso-Vázquez, J.L. Fernández-Vázquez, J.E. Toledano-Tableros, *et al.*, Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in three tertiary care hospitals in Mexico: Virulence profiles, innate immune response and clonal dissemination, *Frontiers in Microbiology*, **10**, 21-16 (2019).
38. A. Szczypta, K. Talaga-Ćwiertnia, M. Kielar, P. Krzyściak, A. Gajewska, *et al.*, Investigation of *Acinetobacter baumannii* activity in vascular surgery units through epidemiological management based on the analysis of antimicrobial resistance, biofilm formation and genotyping, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**(4), 15-63 (2021).
39. R. Rosales-Reyes, C. Gayosso-vázquez, Fernández-vázquez, M.D. Jarillo-Quijada, C. Rivera-Benítez, *et al.* Virulence profiles and innate immune responses against highly lethal, multidrug-resistant nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* from a tertiary care hospital in Mexico, *PloS One*, **12**(8), 1-26 (2017).
40. S.R.A. Castilho, C.S.M. Godoy, A.O. Guilarde, J.L. Cardoso, M.C.P. André, A.P. Junqueira-Kipnis, *et al.*, *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles, *PLoS One*, **12**(5), e0176790 (2017).
41. S. Khoshnood, M. Savari, E.A. Montazeri, A.F. Sheikh, Survey on genetic diversity, biofilm formation, and detection of colistin resistance genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, *Infection and Drug Resistance*, **13**, 1547-1558 (2020).
42. P. Krzyściak, A. Chmielarczyk, M. Pobiega, D. Romaniszyn, J. Wójkowska-Mach, *Acinetobacter baumannii* isolated from hospital-acquired infection: Biofilm production and drug susceptibility, *APMIS*, **125**(11), 1017-1026 (2017).
43. A.V.A. Lima, S.M. Silva, J.A.A. Nascimento Júnior, M.S. Correia, A.C. Luz, *et al.*, Occurrence and diversity of intra- and interhospital drug-resistant and biofilm-forming *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, *Microbial Drug Resistance*, **26**(7), 802-814 (2020).
44. J. Manisha, A. Sharma, M.K. Sen, R.V. Rani, R. Gaiind, J.C. Suri, Phenotypic and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolates causing lower respiratory infections among ICU patients, *Microbial Pathogenesis*, **128**, 75-81 (2019).

45. A.F. Sheikh, M. Savari, E.A. Montazeri, S. Khoshnood, Genotyping and molecular characterization of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from a single hospital in Southwestern Iran, *Pathogens and Global Health*, **114**(5), 251-261 (2020).
46. K. Park, J. Shin, S.Y. Lee, S.H. Kim, M.O. Jang, *et al.*, The clinical characteristics, carbapenem resistance, and outcome of *Acinetobacter* bacteremia according to genospecies, *PLoS One*, **8**(6), 15 (2013).
47. W.G. Lima, J.C.M. Brito, W.S.C. Nizer, Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with Covid-19: Two problems, one solution? *Medical Hypotheses*, **144**, 110-139 (2020).
48. E. Sharifipours, S. Shams, M. Esmkhani, J. Khodadadi, *et al.*, Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in Covid-19 patients admitted to ICU, *BMC Infectious Diseases*, **20**(1), 646 (2020).
49. L. Poirel, T. Naa, P. Nordmann, Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **54**(1), 24-38 (2010).
50. P. Nowak, P. Paluchowska, *Acinetobacterbaumannii*: Biology and drug resistance-role of carbapenemases, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, **54**(2), 61-74 (2016).
51. A.L.P. Da Costa, A.C.S.S. Junior, Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura, *Estação Científica (UNIFAP), Macapá*, **7**(2), 45-57 (2017).
52. C.A.C. Mendes, E.A. Burdmann, Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade, *Revista da Associação Médica Brasileira*, **55**(6), 752-759 (2009).
53. W.G. Lima, M.C. Alves, W.S. Cruz, M.C. Paiva, Chromosomally encoded and plasmid-mediated polymyxins resistance in *Acinetobacter baumannii*: A huge public health threat, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **37**(6), 1009-1019 (2018).
54. W.G. Lima, J.C.M. Brito, B.G. Cardoso, V.N. Cardoso, M.C. De Paiva, M.E. De Lima, S.O. Fernandes, Rate of polymyxin resistance among *Acinetobacter baumannii* recovered from hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **39**(8), 1427-1438 (2020).
55. L.A. Arroyo, I. Mateos, González, J. Aznar, *In vitro* activities of tigecycline, minocycline, and colistin-tigecycline combination against multi- and pandrug-

- resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**(3), 1295-1296 (2009).
56. G.L. Genteluci, D.B.C. Gomes, M.J. Souza, K.R. Carvalho, M.H.S. Villas-Bôas, Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, **52**(2), 91-95 (2016).
 57. K.S. Ko, J.Y. Suh, K.T. Kwon, S.-I. Jung, *et al.*, High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **60**(5), 1163-1167 (2007).
 58. T.V. Dalmolin, *Resistência áspolimizinas: caracterização molecular (foco no gene mcr-1) e avaliação de métodos de detecção*, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil, 2018, 118 p.
 59. F. Hameed, M.A. Khan, H. Muhammad, T. Sarwar, H. Bilal, T.U. Rehman, Plasmid-mediated mcr-1 gene in *Acinetobacterbaumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: First report from Pakistan, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **52**, e20190237 (2019).
 60. N. Martins-Sorenson, E. Snestrud, D.E. Xavier, L.C. Cacci, A.T. Iavarone, *et al.*, A novel plasmid-encoded mcr-4.3 gene in a colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strain, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **75**(1), 60-64 (2019).
 61. C.A. Moubareck, D.H. Halat, Insights into *Acinetobacter baumannii*: A review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen, *Antibiotics*, **9**(3), 119 (2020).
 62. M.J. McConnell, L. Actis, J. Pachón, *Acinetobacterbaumannii*: Human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models, *FEMS Microbiology Reviews*, **37**(2), 130-155 (2013).
 63. I. Roca, P. Espinal, X. Vila-Farrés, J. Vila, The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace, *Frontiers in Microbiology*, **3**, 148 (2012).
 64. L.B. King, E. Swiatlo, A. Swiatlo, L.S. McDaniel, Serum resistance and biofilm formation in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, **55**(3), 414-421 (2009).

65. B.A. Eijkelkamp, U.H. Stroehel, K.A. Hassan, M.S. Papadimitriou, I.T. Paulsen, M.H. Brown, Adherence and motility characteristics of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates, *FEMS Microbiology Letters*, **323**(1), 44-51 (2011).
66. R.M. Donlan, J.W. Costerton, Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms, *Clinical Microbiology Reviews*, **15**(2), 167-193 (2002).
67. L.C.B.S. Oliveira, P.P.M. Carneiro, R.G. Fischer, E.M.B. Tinoco, A presença de patógenos respiratórios no biofilme bucal de pacientes com pneumonia nosocomial, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, **19**(4), 428-433 (2007).
68. A.M. Shenkutie, M.Z. Yao, G.K.-H. Siu, B.K.C. Wong, P.H.-M. Leung, Biofilm-induced antibiotic resistance in clinical *Acinetobacterbaumannii* isolates, *Antibiotics (Basel)*, **9**(11), 817 (2020).
69. R.L. Boone, B. Whitehead, T.M. Avery, J. Lu, J.D. Francis, M.A. Guevara, *et al.*, Analysis of virulence phenotypes and antibiotic resistance in clinical strains of *Acinetobacter baumannii* isolated in Nashville, Tennessee, *BMC Microbiology*, **21**, 21 (2021).
70. M. Frieri, K. Kumar, A. Boutin, Antibiotic resistance, *Journal of Infection and Public Health*, **10**(4), 369-378 (2017).
71. C.W. Hall, T. Mah, Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria, *FEMS Microbiology Reviews*, **41**(3), 276-301 (2017).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

T.T. Araújo-Chagas, W.G. Lima, M.C. de Paiva, A. Pieve de Castro, Capacidade de formação de biofilmes e perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii* isolados em unidades de terapia intensiva: Uma revisão sistemática, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **51**(2), 834-859 (2022). <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n2.98384>