

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – CAMPUS DE  
FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, PROGRAMA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE –  
NÍVEL MESTRADO

**MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA**

**FATORES DE RISCO PARA *ACINETOBACTER BAUMANNII* EM  
ISOLADOS DE PACIENTES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA DE UM HOSPITAL PÚBLICO DO PARANÁ**

FRANCISCO BELTRÃO - PR  
MARÇO/2022

**MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA**

**FATORES DE RISCO PARA *ACINETOBACTER BAUMANNII* EM ISOLADOS DE  
PACIENTES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL  
PÚBLICO DO PARANÁ**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde, nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Fisiopatologia das doenças transmissíveis e não transmissíveis.

Orientador(a): Dra. Lirane Elize Defante Ferreto

FRANCISCO BELTRÃO - PR  
MARÇO/2022

Catálogo na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas – UNIOESTE – Campus Francisco Beltrão

Bortolamedi da Silva, Mirian Carla

FATORES DE RISCO PARA ACINETOBACTER BAUMANNII EM ISOLADOS DE PACIENTES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PÚBLICO DO PARANÁ / Mirian Carla Bortolamedi da Silva; orientador Lirane Elize Defante Ferreto. -- Francisco Beltrão, 2022.

128 p.

Dissertação (Mestrado Profissional Campus de Francisco Beltrão) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2022.

1. Acinetobacter baumannii. 2. Fatores de risco. 3. Infecção. 4. Unidade de Terapia Intensiva. I. Defante Ferreto, Lirane Elize , orient. II. Título.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA**

**FATORES DE RISCO PARA *ACINETOBACTER BAUMANNII* EM ISOLADOS DE  
PACIENTES EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL  
PÚBLICO DO PARANÁ**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e pela Banca Examinadora.

### **BANCA EXAMINADORA**

Orientador(a): Prof(a) Dr(a). Lirane Elize Defante Ferreto  
UNIOESTE - Campus de Francisco Beltrão

Membro da banca: Prof(a) Dr(a). Cleide Viviane Buzanello Martins  
UNIOESTE - Campus de Francisco Beltrão

Membro da banca: Prof Dr. Paulo Cezar Nunes Fortes  
UNIOESTE - Campus de Francisco Beltrão

FRANCISCO BELTRÃO, PR  
Março/2022

## **BIOGRAFIA**

Mirian Carla Bortolamedi da Silva é Enfermeira Intensivista. Técnica de Enfermagem pelo SENAC - Pato Branco (1998-2000) Graduada em Enfermagem pela Faculdade de Pato Branco (FADEP) (2001-2006), Especialista em Gestão Hospitalar pela Faculdade de Tecnologia Internacional (FATEC) 2010-2012, Especialista em Terapia Intensiva pela AVM Faculdade Integrada em 2011-2012. Também realizou curso de aperfeiçoamento em Qualificação de gestores do SUS pela FIOCRUZ (2009-2010), Aperfeiçoamento em Capacitação do Gestor Público pela Escola de Gestão do Paraná (2010), Formação de coordenadores Hospitalares de Transplantes pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO-BR. Mestranda do Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde da UNIOESTE – Campus Francisco Beltrão (2020-2022).

Trabalhou como Técnica de Enfermagem na Policlínica de Pato Branco de outubro de 1998 a março de 2003, atuando na Unidade de Terapia Intensiva adulto e cardíaca, e como Servidora Pública da Prefeitura de Francisco Beltrão (2004-2006). Atuou como Enfermeira, Servidora Pública da Prefeitura de Francisco Beltrão (2006-2010), junto ao Pronto-atendimento municipal 24hs, Secretaria Municipal de Saúde e PSF Cristo Rei. Atuou como Professora do Curso Técnico de Enfermagem no Colégio Estadual Reinaldo SASS – Francisco Beltrão, ministrando as disciplinas teóricas e práticas de Terapia Intensiva e Fundamentos de Enfermagem (2007-2008). Desde 2010 é Servidora Pública da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, lotada no Hospital Regional do Sudoeste, onde coordenou o início das atividades das unidades de internação do HRSWAP de 04/2010 a 10/2010, desde 10/2010 coordenou a implantação das Unidades de Terapia Intensiva Adulto, Neonatal, Unidade de Cuidado intermediário Neonatal e UTI-COVID (05 a 12/2020), coordena a equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Adulto desde 10/2010. Membro da Comissão Intra-hospitalar de Transplante de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT), desde 2011, onde foi vice coordenadora de 2011 a 2020.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pela vida e por guiar os meus caminhos, me fortalecer e amparar nos momentos em que mais preciso.

À minha família, meu esposo Diames Sousa da Silva, meus filhos Julia Bortolamedi da Silva e Arthur Bortolamedi da Silva, por todo o amor e compreensão durante esta jornada, sempre prontos a me apoiar, compreender o tempo de precisava dedicar aos estudos e estive ausente de suas companhias e sempre vibrantes com cada etapa que eu finalizava. À meus Pais e irmãos que igualmente souberam compreender minha ausência por necessidade de dedicação aos estudos, ao amor e apoio incondicional em cada etapa de minha vida até aqui, vibrando com cada conquista. Vocês são os meus exemplos de amor, carinho e cumplicidade. Amo vocês!

Aos colegas de trabalho e amigos, que muito me incentivaram e foram parceiros em diversos projetos de pesquisa e estudos publicados. À equipe de Enfermagem que coordeno pela confiança em meu trabalho, pela dedicação com que a cada dia buscam dar o seu melhor prestando um cuidado de excelência aos nossos pacientes que tanto dependem de nós. Vocês são a minha inspiração em busca de conhecimentos.

À minha orientadora, Dra. Lirane Elize Defante Ferreto, mulher forte, inspiradora, parceira e exigente, agradeço por todas as coisas que aprendi contigo e pelos “puxões de orelha”. Quero que saiba que eu te admiro muito!

À coordenação do Curso de Mestrado da UNIOESTE-Francisco Beltrão, pela dedicação em prestar as melhores condições de aprendizado a nós, especialmente em tempos de Pandemia que vivemos. Sempre disponíveis e dispostos a nos facilitar a nossa caminhada.

Aos professores doutores Cleide Buzanello Martins, Léia Caroline Lúcio, Claudicéia Risso Pacotto Geraldo Emilio Vicentin, Lirane Elize Defante Ferreto, Sabrina Gracioli, Franciele Ani Caovilla Folador e Carolina Panis, que tanto me ensinaram em suas disciplinas e incentivaram a busca de conhecimento, muito obrigada pela disponibilidade e contribuição.

Aos professores doutores Cleide Buzanello Martins e Paulo Cezar Nunes Fortes que aceitaram fazer parte da banca, pelo tempo que dedicaram à leitura e correção deste trabalho e por suas considerações.

Ao Hospital Regional do Sudoeste pelas oportunidades e por permitir a execução deste projeto de pesquisa.

Por fim, agradeço a cada um que fez parte direta ou indiretamente deste projeto. A todos vocês obrigada!

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fatores de virulência de <i>A. baumannii</i> .....	23
Figura 2: Mecanismos de resistência a antibióticos em <i>A. baumannii</i> .....	28
Figura 3: Multidrug resistance RND efflux pump.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC- Centers for Disease Control and Prevention

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II

OMS - Organização Mundial de Saúde

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

IRAS - Infecção Relacionada à Assistência à Saúde

PNPCIRAS - Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

FAO – Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura

OIE – Organização Mundial de Saúde Animal

ILAS - Instituto Latino-Americano de Sepsis

*A. baumannii - Acinetobacter baumannii*

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

*A. Calcoaceticus – Acinetobacter Calcoaceticus*

*A. Pittii - Acinetobacter Pittii*

*A. Nosocomialis - Acinetobacter Nosocomialis*

*A. Seifertii - Acinetobacter Seifertii*

*A. Dijkshoorniae - Acinetobacter Dijkshoorniae*

OXAs – Oxacilinases

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

MIC - Concentração Mínima Inibitória

LACEN-PR - Laboratório Central do Paraná

SONIH - Sistema Online de Notificação de Infecção Hospitalar

CRAb – *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos

Acel – proteína de efluxo de clorexidina de *Acinetobacter*

CpaA – protease semelhante a adamalisina específica de glicano

Csu – Sistema pilus acompanhante/Usher

LPS – Lipopolissacarídeo

Omp – Proteína de membrana externa

Pnag – poli- $\beta$ -1,6-N-acetilglucosamina



T2SS – Sistema de secreção tipo II  
T6SS – Sistema de secreção tipo VI  
ECM - Proteínas de matriz extracelular  
FBPs - Proteínas bacterianas de ligação á fibronectina  
ROS - Espécies reativas de oxigênio  
AIF - Fator indutor de apoptose  
NET - Armadilhas extracelulares de neutrófilo  
NADHP - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase  
AM - Macrófagos alveolares  
LOS – Lipooligossacarídeo  
TLR4 - Toll-like4  
TNF - Fator de necrose tumoral  
OMV – Vesículas de membrana externa  
PFK - Fator de morte de proteínas  
PLA – Fosfolipase A  
PLC- Fosfolipase C  
PLD – Fosfolipase D  
Mn – Manganês  
Zn – Zinco  
CP - Proteína calprotectina  
Zur - Regulador de captação de zinco  
IS – Elementos de inserção  
AHL - Acetil homoserina lactona  
Ais - Sinais Autoindutores  
DAP - 1,3-diaminopropano  
MBLs - Metallo-betalactamases  
CTX-M – Cefotaximases de espectro estendido  
KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase  
EDTA - Ácido Etilenodiaminotetracético  
VIM – Verona integron-encoded *MBL*  
IMP – Imipenem-resistant  
NDM – New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase

AAC – Acetiltransferases

Amg – Aminoglicosídeos

Flu – Fluoroquinolonas,

Tet – Tetraciclina

Clo – Cloranfenicol

Ery – Eritromicina

Tri – Trimetoprim

EthBr – Ethidium bromide

Tge – Tigeciclina

NUCIH - Núcleo de Controle de Infecções Hospitalares

FUNEAS - Fundação Estatal de Assistência à Saúde

SUS - SUS - Sistema Único de Saúde

UNISEP – União de Ensino do Sudoeste do Paraná

SESA - Secretaria de Estado de Saúde do Paraná

PCR - Reação em cadeia da polimerase

EUCAST - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

THM - Teste de Hodge Modificado

TSB - Caldo Soja Tripcaseína

*E. coli* - *Escherichia coli*

CMHCA - Muller Hinton Cátion Ajustado

CVC - Cateter Venoso Central

SVD – Sonda Vesical de Demora

VM – Ventilação mecânica

CLSI - Clinical Laboratory Standards Institute

TSA - Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos

ESBL - Beta-lactamases de Espectro Alargado

## Fatores de risco para *Acinetobacter baumannii* em isolados de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público do Paraná

### Resumo

*Acinetobacter Baumannii* (*A. Baumannii*) é um patógeno oportunista que tem causado surtos de infecções globais e com crescente perfil de resistência a antimicrobianos. **Objetivo:** Identificar os fatores de risco para infecção por *A. baumannii* em isolados de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital público terciário do Paraná, Brasil. **Materiais e métodos:** Um estudo caso-controle pareado retrospectivo (proporção 1: 2) foi conduzido de janeiro de 2018 a dezembro de 2020. Pacientes do grupo caso internados em UTI com *A. baumannii* (n=68 casos) foram comparados com pacientes do grupo controle sem infecção por *A. baumannii* (n=136) pareados por idade ( $\pm 10$  anos), sexo, tempo de internação em UTI ( $\pm 5$  dias). A regressão logística múltipla condicional foi usada para determinar os fatores de risco estatisticamente significativos com base nos resultados das análises bivariadas. **Resultados:** Mortalidade foi maior em infectados (casos), que em não-infectados (51,5% vs. 39,7%). A incidência e a resistência bacteriana aumentaram anualmente. À análise bivariada, casos apresentaram maior tempo de internação hospitalar (mediana 35 vs. 22  $p < 0,001$ ) e maior permanência em UTI (mediana 23 vs. 16,  $p < 0,001$ ). Maior tempo de uso de cateter venoso central (mediana 25 vs. 18,  $p > 0,001$ ), sonda vesical de demora (mediana 29 vs. 20,  $p < 0,001$ ) e ventilação mecânica (mediana 17 vs. 12,  $p < 0,001$ ). Casos também apresentaram maior frequência de admissão por transferência de outra unidade ( $p < 0,001$ ) internação prévia ( $p = 0,011$ ), colonização ( $p < 0,001$ ), realização de procedimento cirúrgico ( $p = 0,013$ ) e uso de sonda enteral ( $p = 0,011$ ) que controles. A análise multivariada mostrou que tempo de internação (OR=1,06; IC<sub>95%</sub>: (1,03-1,08), transferência de outra unidade (OR=5,03; IC<sub>95%</sub> 2,30-10,98) e colonização (OR= 9,32; IC<sub>95%</sub> 3,52-24,72) foram independentemente associadas à infecção **Conclusão:** Evidenciamos um aumento de Infecções por *A. baumannii* e resistência antimicrobiana, necessidade de vigilância e avaliação constante das ações de controle. Fatores de risco foram colonização, internação prévia e tempo de internação.

Conhecê-los é essencial para a tomada de decisão dos profissionais e otimização das ações de prevenção, controle e manejo terapêutico.

**Palavras-chave:** *Acinetobacter baumannii*; Fatores de risco; Infecção; Terapia Intensiva;

# Risk factors associated with *Acinetobacter baumannii* infections in patients' isolated in an Intensive Care Unit of a Public Hospital in Paraná

## Abstract

*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is an opportunistic pathogen that has caused outbreaks of global infections and an increasing profile of antimicrobial resistance. **Objective:** To identify risk factors for *A. baumannii* infection in isolated patients hospitalized in an Intensive Care Unit (ICU) of a tertiary public hospital in Paraná, Brazil. **Material and Methods:** A retrospective paired case-control study (ratio 1: 2) was conducted from January 2018 to December 2020. Patients in the case group admitted to the ICU with *A. baumannii* (n=68 cases) were compared with patients in the control group without Infection by *A. baumannii* (n=136) matched by age ( $\pm 10$  years), sex, ICU stay ( $\pm 5$  days). Conditional multiple logistic regression was used to determine statistically significant risk factors based on the results of bivariate analyses. **Results:** Mortality was higher in infected (cases) than in non-infected patients (51.5% vs. 39.7%). The incidence and bacterial resistance increased annually. At bivariate analysis, cases had longer hospital stays (median 35 vs. 22,  $p < 0.001$ ) and longer remained in the ICU (median 23 vs. 16,  $p < 0.001$ ). A long time of use of a central venous catheter (median 25 vs. 18,  $p > 0.001$ ), the vesical catheter (median 29 vs. 20,  $p < 0.001$ ), and mechanical ventilation (median 17 vs. 12,  $p < 0.001$ ). Cases also presented a higher frequency of admission by transfer from another unit ( $p < 0.001$ ), previous hospitalization ( $p = 0.011$ ), colonization ( $p < 0.001$ ), surgical procedure ( $p = 0.013$ ), and use of an enteral tube ( $p = 0.011$ ) than controls. The multivariate analysis showed that hospitalization time (OR=1.06; CI<sub>95%</sub> 1.03-1.08), transfer from another unit (OR=5.03; CI<sub>95%</sub> 2.30-10.98) and colonization (OR= 9.32; CI<sub>95%</sub> 3.52-24.72) were independently associated with infection. **Conclusions:** We showed an increase in Infections by *A. baumannii* and antimicrobial resistance, need for surveillance, and constant evaluation of control actions. Risk factors were colonization, previous hospitalization, and hospitalization time. Knowing them is essential for the decision-making of professionals and optimization of prevention, control, and therapeutic management actions.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*; Risk-factors; Infection; Intensive care.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>16</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
2.1 Geral .....	37
2.2 Específicos .....	37
<b>3. MATERIAIS E METODOS.....</b>	<b>38</b>
3.1 Delineamento do Estudo .....	38
3.2 Procedimentos Éticos .....	38
3.3 Local do Estudo .....	38
3.4 População e Amostra .....	39
3.5 Coleta de dados .....	40
3.6 Análise Estatística .....	41
<b>4. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>43</b>
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO 01 .....</b>	<b>48</b>
<b>6. ARTIGO CIENTÍFICO 02 .....</b>	<b>62</b>
<b>7. ANEXOS .....</b>	<b>81</b>

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

Segundo definições da Organização Mundial da Saúde (OMS), 2014, e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2016, as Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) compreendem qualquer infecção adquirida após a admissão do paciente e que se manifeste durante a internação ou após a alta, desde que esteja relacionada com a internação ou com os procedimentos realizados durante a internação. Além dos hospitais, as IRAS também podem estar relacionadas com procedimentos realizados em ambulatorios, consultórios e outras unidades de atendimento à saúde. (BRASIL, 2016)

Estima-se que milhões de pacientes são afetados pelas IRAS em todo o mundo a cada ano, sendo que de cada 100 pacientes hospitalizados, 7 em países desenvolvidos e 10 em países em desenvolvimento irão adquirir pelo menos uma IRAS, determinando altos índices de mortalidade e perdas financeiras. (BRASIL, 2016)

Desde a década de 90, as IRAS passaram a ser consideradas um importante índice de qualidade das instituições hospitalares. Seus principais impactos citados em literatura são dano físico e psicológico ao paciente durante a hospitalização, sequelas funcionais, perda de órgãos vitais e a perda da vida. Também é atribuído os danos pessoais e secundários em familiares envolvidos, gastos da sociedade que poderiam ser alocados para outra atividade útil, processos legais e outros litígios, perda de credibilidade do pessoal da saúde e das instituições envolvidas, aumento do custo hospitalar etc. (CHAGAS, 2015)

Corroborando com o impacto das IRAS, Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS), apresenta como consequências diretas das infecções o aumento do período de internação, a redução ou perda da proteção para os pacientes submetidos a diversos procedimentos (como os cirúrgicos, quimioterápicos e transplantes), redução do arsenal tecnológico ou a falta de opção terapêutica para o tratamento diante de alguns microrganismos causadores da infecção. (BRASIL, 2016) O crescente número de cepas bacterianas que se tornam resistentes a um número cada vez maior de

antibióticos, a escassez de opções terapêuticas e o alto custo e, em alguns casos, inexistência desta, são parte do grande desafio para a Saúde Pública Mundial. (BRASIL, 2018)

As infecções decorrem da soma de diversos fatores como a ocorrência de mutação e presença de material genético transferível (plasmídeo, transposons e integrons), do uso inadequado e indiscriminado de antimicrobianos na saúde humana, animal e interesses econômicos e comerciais. O uso clínico de antimicrobianos, principalmente no ambiente hospitalar exerce papel selecionador de cepas resistentes, exigindo intervenções efetivas para minimizar este problema. (BRASIL, 2018)

Diante deste cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou, em 2015, o Plano Global para combate à Resistência Microbiana, com o objetivo principal de garantir, pelo maior tempo possível, a continuidade do sucesso do tratamento e prevenção de doenças infecciosas com medicamentos eficazes, de qualidade e seguros, utilizados de forma responsável e acessível. Nele, estabeleceu cinco eixos estratégicos e definiu metas gerais para nortear suas ações, bem como dos estados membros da federação, aliando o envolvimento de parceiros nacionais e internacionais. (WHO, 2018)

Embasada nos objetivos propostos pela OMS, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, em 15 de maio de 2017, o primeiro Plano Nacional de Prevenção e Controle de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde. (BRASIL, 2017) Em 2018, é lançado o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência no Âmbito da Saúde Única, com objetivos convergentes com a aliança tripartite entre a OMS, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). O objetivo geral do plano é garantir a capacidade de tratamento e prevenção de doenças infecciosas com medicamentos seguros e eficazes, de qualidade, utilizados de forma responsável e acessível a todos. (BRASIL, 2018)

Apesar dos esforços da comunidade mundial, o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS), divulgou que há uma crise global de saúde, com aumento do número de casos de sepse, estimando que ela afeta de 47 a 50 milhões de pessoas. Ela mata cerca de 11 milhões delas a cada ano. sendo que 20% de todas as mortes no mundo estão associadas à sepse. (COREN-SP, 2020)



Em 2008, Rice agrupou seis bactérias emergentes capazes de desenvolver rapidamente mecanismos de resistência aos antimicrobianos. Esta seleção foi chamada de “ESKAPE bugs”, e inclui: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (CHAGAS, 2015)

O *Acinetobacter* costumava ser visto como um patógeno de baixa virulência até meados de 1990. Posteriormente, ele foi apontado como responsável por inúmeras infecções hospitalares e com uma grande capacidade de desenvolver resistência aos múltiplos antimicrobianos, que o transformaram numa das maiores ameaças globais de saúde pública. (VÁZQUEZ-LÓPEZ et al., 2020) (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020)

O gênero *Acinetobacter* compreende atualmente 31 espécies, dentre elas, a que mais se destaca por causar numerosos surtos globais é espécie *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), sendo relatada em hospitais da Europa, América do Norte, Argentina, Brasil, China, Taiwan, Hong-Kong, Japão e Coréia do Sul, causando infecções graves em pacientes hospitalizados e criticamente doentes. (SCARCELLA; SCARCELLA; BERETTA, 2017)

*Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) é um cocobacilo curto e pleomórfico, gram-negativo, estritamente aeróbico, catalase-positivo, oxidase-negativo, não fermentador e não móveis da classe das Gammaproteobacteria.(AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020), (ABDI et al., 2020)

Dados de 2017 do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), apontam que nos Estados Unidos em 2017, houve 8.500 casos de infecções por *A. baumannii* e 700 mortes, sendo apontado como uma ameaça urgente com aumento substancial de mortalidade de pacientes. (LUKOVIC et al., 2020)

Dados do Laboratório Central do Paraná (LACEN-PR) referentes aos anos de 2018 e 2019, indicam que *A. baumannii* ocupava o 5º lugar entre os microrganismos reportados ao Sistema Online de Notificação de Infecção Hospitalar (SONIH) do Estado. Foram um total de 514 e 883 infecções respectivamente, 78,99% eram resistentes a carbapenêmicos. Em 2020 já era o 2º microrganismo mais frequente em IRAS notificadas, com um total de 1589 infecções e a maioria era resistente a carbapenêmicos. No primeiro trimestre de 2021, em vigência da pandemia de COVID-

19, houve um aumento de 90% no envio de isolados resistentes quando comparado a 2019 e 99% eram resistentes a carbapenêmicos (CRAb). A resistência á polimixina atingiu 20% dos isolados no período. (PARANÁ, 2018, PARANÁ, 2019, PARANÁ, 2020)

Ele tem uma capacidade extraordinária de sobreviver por longos períodos no ambiente hospitalar, formar biofilme e desenvolver resistência a antibióticos e desinfetantes. (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020, LUKOVIC et al., 2020, AVILA-NOVOA et al., 2019)

A compreensão da fisiopatologia e epidemiologia são imprescindíveis no combate a doenças infecciosas. Antes de se estabelecer, microrganismos patogênicos precisam desenvolver diversos mecanismos de virulência para vencer as barreiras impostas pelo hospedeiro e sua microbiota natural. São estes mecanismos que determinam sua sobrevivência como agente infeccioso ou sua permanência como colonizador na pele e mucosas. O sucesso de *A. baumannii* pode ser atribuído à diversos fatores: sua capacidade de formar biofilmes e resistir à dissecação em superfícies (dispositivos médicos e ambientes), sua capacidade de adesão às células do hospedeiro (fatores de virulência), seu repertório variado de mecanismos de resistência a múltiplos antibióticos e sua capacidade de adquirir material genético por transferência lateral (transposons, integrons e plasmídeos). (CERQUEIRA; PELEG, 2011)

A formação de biofilme tem sido descrita em diversos estudos como um fator de virulência associado a sua capacidade de permanecer por longos períodos em ambiente hospitalar, em superfícies úmidas e secas.(RYU; BAEK; KIM, 2017)

Biofilmes são microcomunidades microbianas envoltos por matrizes extracelular autoproduzidas de exopolissacarídeos, em superfícies bióticas e abióticas. Os biofilmes conferem maior proteção contra antibióticos, defesa imunológica do hospedeiro e condições ambientais. A super expressão da matriz exopolimérica, a difusão prejudicada dos fármacos, alterações microbianas fenotípicas e genotípicas com sinais de quórum *sensing* em resposta aos fatores de estresse e físico-químicos ao meio determinam maior resistência dos microrganismos aos fármacos.(AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020, EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

*A. baumannii* tem um repertório variado de funções que contribuem para a formação de biofilme, como comunicação celular, ligações reguladas por superfícies e secreção de macromoléculas essenciais. A expressão de vários genes de virulência, polissacarídeos capsulares K1, proteína 1 do antígeno de superfície, sistemas de aquisição de ferro, porinas de membrana externa, transportadores de acinetobactina estão associados à resistência a antibióticos e determinam o sucesso de *A. baumannii* emergir como um patógeno ameaçador a vida humana e animal.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

Os biofilmes medeiam a formação de pili do tipo I ou Csu pili influenciando na expressão gênica e construção de uma cápsula protetora em resposta aos antibióticos e fixação a célula hospedeira. (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) Este sistema pode ser essencial para a formação de biofilmes e sua manutenção em superfícies abióticas como o poliestireno. Trimetoprima e sulfametoxazol, podem reprimir a expressão do gene Csu quando em doses sub-inibitórias.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

A transposição de elementos de inserção (IS) é outro importante fator que contribui para a permanência destas cepas em ambiente hospitalar, através da formação de biofilmes.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

As porinas atuam através de mecanismos de exclusão de drogas nos canais de membrana externa. A OmpA é a mais implicada em *A. baumannii*, além de CarO, estando envolvida na formação de biofilmes, sua permeabilidade a fármacos reduzida e interagem com a OXA-23 carbapenemase, aumentando a resistência aos antibióticos.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018) A formação de biofilme foi fortemente associada a genes da classe D da carbapenemase OXA, isolados contendo bla OXA-23 e bla OXA24/40, demonstraram maior capacidade de fixação inicial em placas de microtitulação e formação de biofilme do que em isolados sensíveis ao imipeném. Isolados portadores do gene bla PER-1, demonstraram alta capacidade de aderir à células epiteliais e formar biofilme em placas de poliestireno.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

Estudo conduzido na Corrêia, mostra que 24 dos 49 isolados clínicos foram produtores de biofilme. Todos eram resistentes aos carbapenêmicos e demonstraram capacidade de permanecer por mais tempo no trato respiratório do que os não

produtores de biofilme. Além de favorecer a colonização simultânea por outras bactérias.(RYU; BAEK; KIM, 2017)

Biofilmes de comunidades polimicrobianas, são frequentemente relatados, uma vez que bactérias com falta de algumas enzimas, como as de degradação de polissacarídeos oferecem sinergismo, facilitando a agregação polimicrobiana a estes e constitui-se em meio de desenvolvimento de resistência.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

*A. baumannii* demonstrou habilidade de formação de biofilme em variadas superfícies, como aço inoxidável, polipropileno e policarbonato. Quando comparado a formação em policarbonato e polipropileno, este último demonstrou maior formação que o primeiro sob agitação. Estes materiais são frequentemente utilizados em materiais médico-hospitalares, demonstrando a probabilidade de formação de biofilmes nestes dispositivos e conseqüentemente o desenvolvimento de infecções relacionados a estes.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

Os fatores físico-químicos destacados na formação de biofilmes em superfícies, incluem: temperatura, tipo e disponibilidade de nutrientes, superfície de crescimento, concentração de ferro, agentes antimicrobianos, moléculas de detecção de quórum, PH e conteúdo de íons.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

Estudos indicam que em superfícies plásticas a temperatura ideal para a formação de biofilmes ocorre a 28°C, porém uma variabilidade de 25° a 37° também já foram relatadas, assim como PH de 7,0 em meio contendo cloreto de sódio.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018)

O contato prolongado do biofilme com o hospedeiro, em pacientes debilitados e susceptíveis, favorece a ocorrência de surtos de infecções relacionadas a dispositivos médicos, com alta incidência de pneumonia associada á ventilação.(RYU; BAEK; KIM, 2017)

Dentro da comunidade do biofilme, há um processo de comunicação efetivo da população, denominado Quórum *sensing* (QS). Consiste em um modo de comunicação utilizado por microrganismos para obter informações da densidade populacional e regular diversos processos como virulência, competência, conjugação, resistência, motilidade e formação de biofilme. Para permitir este mecanismo, eles produzem moléculas sinalizadoras. Em baixas densidades populacionais, as

moléculas sinalizadoras se diluem e não atingem a concentração mínima estimulatória inviabilizando sua detecção. Em altas densidades populacionais, moléculas sinalizadoras são facilmente detectadas pelos respectivos receptores (proteína R) existentes no citoplasma ou na membrana citoplasmática. A alta concentração moléculas sinalizadoras, representa alta densidade populacional e modula uma resposta coletiva sincronizada com expressão de fatores de virulência e vantagens competitivas, permitindo maior sucesso de adesão e invasão. (SAIPRIYA et al., 2020)

Existe uma variedade de moléculas sinalizadoras descritas, incluindo acetil homoserina lactonas (AHLs) que medeiam a comunicação bacteriana intra-espécies e moléculas autoindutoras-2 (AI-2) que medeiam a sinalização entre espécies. (LÓPEZ et al., 2017)

O sistema de QS de *A. baumannii* foi descrito como homólogo do receptor LuxR (AbaR) e proteínas LuxI sintaxe (AbaI) em *Vibrio fischeri*. O receptor AbaR, ao se ligar a AHL induz uma cascata de reação e um feedback positivo produzindo mais AHL. AHLs são responsáveis por regular a formação de biofilme, motilidade e outras características. (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) (LÓPEZ et al., 2017) As moléculas de AHL de quórum sensing foram associadas a bombas de efluxo do tipo AdeFGH e a superexpressão da bomba de efluxo AdeABC á fenótipo de virulência na formação de biofilme. (HE et al., 2015) (RICHMOND et al., 2016)

O sistema imune inato do hospedeiro, neutrófilos, macrófagos, peptídeos antimicrobianos e sistema complemento, é a primeira linha de defesa contra a infecção por *A. baumannii*. Os neutrófilos podem matar as bactérias por fagocitose, degranulação ou NETose, esta última resulta na liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), com fatores antibacterianos em uma teia de cromatina. Após a fagocitose, a depuração de neutrófilos depende da redução da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADHP), formando espécies reativas de oxigênio (ROS) para matar o patógeno. (MONEM et al., 2020)

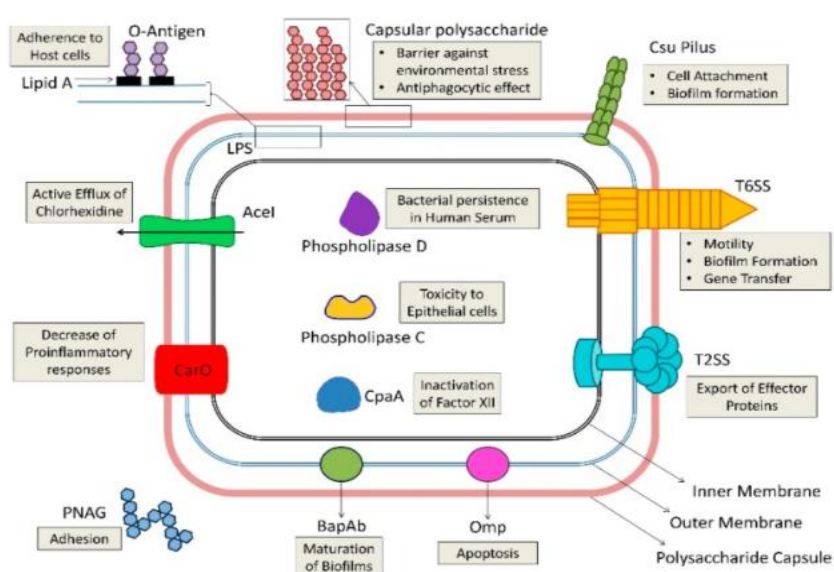
A atividade dos macrófagos ainda é controversa na infecção por *A. baumannii*, vários estudos apontam uma pequena ou nenhuma ação. Há alguns estudos que demonstraram que eles produziram óxido nítrico e secretaram citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (MONEM et al., 2020), já outros demonstram importante atividade dos macrófagos alveolares (AMs) como primeira linha de defesa do sistema

respiratório, detectando e eliminando o invasor precocemente. AMs são abundantes no tecido pulmonar e geralmente desenvolvem as primeiras respostas eliminando inóculos bacterianos sem o recrutamento de neutrófilos na fase inicial da infecção. (QIU et al., 2012)

Foram identificados 139 peptídeos de defesa do hospedeiro humano. Os principais são o LL-37, derivado da catelicidina, que se liga à proteína A da membrana externa, OmpA, determinando a morte do *A. baumannii*. Ele forma um dímero de 2 hélices que extraem o LPS formando buracos na membrana externa. Ele também pode, ao adentrar no espaço periplasmático, extrair lipídeos da membrana externa formando uma estrutura semelhante a fibrila. (MONEM et al., 2020)

O sistema complemento é composto por mais de 30 proteínas que desencadeiam lise de células bacterianas e fagocitose e é ativado por 3 vias: vias clássicas, lectinas e alternativas. As vias clássicas são ativadas por complexos imunes, a via da lectina por carboidratos específicos do patógeno, enquanto a via alternativa está permanentemente ativa, detectando rapidamente os patógenos. (MONEM et al., 2020)

Para driblar o sistema imune, *A. baumannii* precisa utilizar diversos fatores de virulência como os glicoconjugados de superfície, proteínas secretadas e vias metabólicas.



**Figura 1:** Fatores de virulência de *A. baumannii*



Legenda: Acel= proteína de efluxo de clorexidina de *Acinetobacter*; CpaA= protease semelhante a adamalisina específica de glicano; Csu= sistema pilus acompanhante / usher; LPS= lipopolissacarídeo; Omp= proteína da membrana externa; PNAG= poli- $\beta$ -1,6-N-acetilglucosamina; T2SS= sistema de secreção tipo II; T6SS= sistema de secreção tipo VI.  
Fonte: extraído de AYOUB MOUBARECK, 2020

A adesão e invasão às células epiteliais do hospedeiro é a fase inicial e ponto crítico que determinará o sucesso do microrganismo no seu processo de patogênese. Receptores celulares do hospedeiro que são potenciais sítios de ligação na adesão por *A. baumannii* podem incluir proteínas de matriz extracelular (ECM) como integrina e fibronectina. As proteínas bacterianas de ligação à fibronectina (FBPs) foram identificadas como chaves na ligação a célula hospedeira e invasão do patógeno. As FBPs também são responsáveis pela fixação do patógeno a materiais implantados que são posteriormente revestidas por proteínas do hospedeiro, demonstrando seu papel nas infecções associadas a cateteres e dispositivos médicos protéticos. Três FBPs foram identificadas como responsáveis pela interação do *A. baumannii* as células hospedeiras sendo: OmpA, receptores de TonB e OMP34 kDa. (SMANI; MCCONNELL; PACHÓN, 2012)

OmpA é a porina mais abundante da membrana e responsável por modular sua permeabilidade. Além desta função, ela também tem a capacidade de induzir a apoptose da célula hospedeira, formação de biofilme, disseminação na corrente sanguínea e interação com células epiteliais através da ligação com a fibronectina hospedeira. (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) Esta proteína após a ligação, se transloca para a mitocôndria, induzindo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), provocando apoptose e necrose celular. Ela também se transloca para o núcleo através de um sinal de localização nuclear, liberando moléculas pró-apoptóticas, citocromo c e fator indutor de apoptose (AIF), induzindo apoptose de células HÉp-2 através de receptores de morte na superfície celular e desintegração mitocondrial. O AIF degrada o DNA cromossômico de aproximadamente 50 kb de tamanho, provocando a fragmentação do DNA em grande escala, demonstrando que esta proteína pode atuar como fator de virulência indutor de apoptose celular no início da infecção. (LEE et al., 2017), (CHOI et al., 2005), (LEE et al., 2010), (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018)

A função da proteína TonB é traduzir energia do próton da membrana citoplasmática ao transporte ativo de ferro-sideróforos e vitamina B12 através da

membrana externa de diversas bactérias gram-negativas. Ela é capaz de reconhecer e aderir à fibronectina. (SMANI; MCCONNELL; PACHÓN, 2012)

A proteína Omp33-36 kDa (Omp33-36), atua como um canal de passagem de água, é outra porina da membrana externa associada à citotoxicidade de *A. baumannii* e sua expressão está associada a resistência aos antibióticos carbapenêmicos.(SMANI; MCCONNELL; PACHÓN, 2012), (RUMBO et al., 2014), (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020)

Além de OmpA, o envelope de *A. baumannii*, exopolissacarídeos capsulares e polissacarídeo de parede celular são alguns dos muitos fatores associados que contribuem para a patogenicidade. Em patógenos gram-negativos, o LPS é o principal componente do folheto externo da membrana externa, composto por uma porção endotóxica de lipídeo A, um núcleo de oligossacarídeo e um antígeno O repetitivo. Em *A. baumannii*, o principal componente da membrana externa é o lipooligossacarídeo (LOS), que não possui o antígeno O. Ele provoca uma resposta imunorreativa pelo macrófago em um fator toll-like4 dependente (TLR4) com liberação de fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 8. Junto com pili, ele pode aderir às células hospedeiras nesta etapa sendo um dos fatores de virulência envolvidos na adesão e também em várias etapas do processo da infecção.(AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020), (LEE et al., 2017)

Unidades repetidas e compactas de mais de 100 tipos de açúcares formam uma cápsula bacteriana que atua como barreira contra a fagocitose pelo sistema imunológico e contra condições ambientais de secura e desinfecções, além de conferir proteção a alguns antimicrobianos.(AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) (LEE et al., 2017) A produção de cápsulas confere maior virulência e persistência ao *A. baumannii* causando doenças mais graves e maior letalidade. Elas são altamente hidrofílicas e possuem cargas altamente negativas, impedindo a interação com a superfície de carga negativa dos macrófagos e neutrófilos com a membrana bacteriana evitando a fagocitose.(MONEM et al., 2020)

As células bacterianas gram-negativas têm a capacidade de formar vesículas esféricas de 20-200nm de diâmetro na membrana externa (OMVs), compostas por LPS, Membrana externa, proteínas periplasmáticas, fosfolipídios e DNA ou RNA. Sua função é entregar diversos fatores de virulência citotóxicos a célula hospedeira.



Algumas espécies secretam OMVs com OmpA, proteases e fosfolipases. (LEE et al., 2017) O sistema BfmRS, sensor quinase, regula a fisiologia e patogênese de *A. baumannii*. BfmS controla a produção de OMVs, implicada na resistência microbiana e citotoxicidade do patógeno. (KIM et al., 2019)

OmpA além de ser a principal proteína de ligação e invasão, também pode se ligar ao fator regulador do complemento de fase fluída H, escapando do sistema complemento e sobrevivendo no plasma. Outras duas proteínas de membrana externa, a CipA e a serina protease do fator de morte de proteínas (PKF), contribuem para a resistência sérica. CipA se liga ao plasminogênio na membrana externa, clivando-o e convertendo plasmina ativa que degrada o fibrinogênio e o componente C3b do complemento. Desta forma, CipA evita que *A. baumannii* seja aprisionado em trombos de fibrina e facilita a sua disseminação, ela também pode inibir a via alternativa do complemento. A PKF ainda não tem seu papel bem definido, porém é provável que ela degrade componentes do complemento. (MONEM et al., 2020)

A via metabólica ou via de catabolismo do ácido fenilacético desencadeia uma quimiotaxia por operon que degrada compostos aromáticos como o fenilacetato formando acetil-coenzima A. A perda de função da via catabólica causa acúmulo de fenilacetato e atrai neutrófilos. *A. baumannii* pode se aderir ao neutrófilo sem ser eliminado e ainda ser transportado para vasculatura, disseminando a infecção a outros órgãos. (MONEM et al., 2020)

A fosfolipase é uma enzima lipolítica essencial no metabolismo de fosfolipídeos, sendo fosfolipase A (PLA), fosfolipase C (PLC) e fosfolipase D (PLD). PLA hidrolisa os ácidos graxos do esqueleto do glicerol, PLC cliva o grupo da cabeça fosforilada do fosfolipídeo que pode interferir na sinalização celular, causando alteração na resposta imune e PLD cliva o grupo principal. A fosfolipase é um fator de virulência comum em muitas bactérias, PLC e PLD são conhecidos fatores de virulência em *A. baumannii*. (LEE et al., 2017), (MONEM et al., 2020)

O objetivo dos patógenos ao aderir à célula do hospedeiro é de apenas obter nutrientes metais como ferro, manganês (Mn) e zinco (Zn) essenciais para sua sobrevivência. O hospedeiro desenvolve mecanismos de conservação destes nutrientes, denominado imunidade nutricional. Para vencê-la, o patógeno necessita desenvolver mecanismos altamente elaborados para sequestrar estes micronutrientes

e garantir a sua sobrevivência. (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018) (NAIRN et al., 2016)

O zinco funciona como um catalisador para reações enzimáticas, um ácido de Lewis e um cofator estrutural para proteínas. Em altas concentrações ele é tóxico sendo necessária a regulação de sua biodisponibilidade. O hospedeiro vertebrado se defende do sequestro de zinco pelo patógeno por mecanismos de sequestro de zinco, imunidade nutricional. A proteína calprotectina (CP) é recrutada para os locais de infecção a fim de restringir o acesso dos patógenos aos nutrientes, enquanto estes necessitam de estratégias para combater o sequestro de Zn e Mn dependente de CP. (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018) (NAIRN et al., 2016)

O principal mecanismo de *A. baumannii* para liberar o ferro é através de sideróforos, moléculas quelantes de ferro de alta afinidade. O sideróforo catecol-hidroxiimato, acinetobactina, que pode isomerizar em oxazolina e isooxazolidinona, dependendo do pH do ambiente extracelular. Esta isomerização permite a extração do ferro mesmo em ambientes ácidos, como na infecção aguda. Outros sideróforos, fimsbactina AF, baumannoferrina A e baumannoferrina B ainda não tem seu papel completamente descrito. (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018) O mecanismo do sistema de aquisição de zinco de alta afinidade ZnuABC, é regulado pelo regulador de captação de zinco (Zur) que atua como um repressor transcricional ligado ao DNA, bloqueando sua expressão. Quando os níveis intracelulares de zinco estão reduzidos ou na presença de calprotectina, a repressão por Zur é aliviada permitindo a captação e liberação de complexos de zinco ligados a histidina (His-Zn) no meio intracelular, onde ZigA e histidina amônia liase coordenam a liberação do composto em uma forma biodisponível. (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018), (NAIRN et al., 2016)

O manganês é utilizado como um cofator redox ativo para enzimas, incluindo superóxido dismutase e ribonucleotídeo redutase e essencial à vida. Diversos transportadores de Mn foram descritos em células bacterianas, sendo os mais conhecidos os transportadores de cassete de ligação de Mn ATP (ABC) e a família de proteínas de macrófagos associados à resistência natural (NRAMP) de transportadores de Mn. É sabido que *A. baumannii* utiliza uma ação combinada de um sistema de importação de manganês e metabolismo de uréia, porém este mecanismo ainda não está completamente elucidado. Estudos sugerem que a limitação de metal

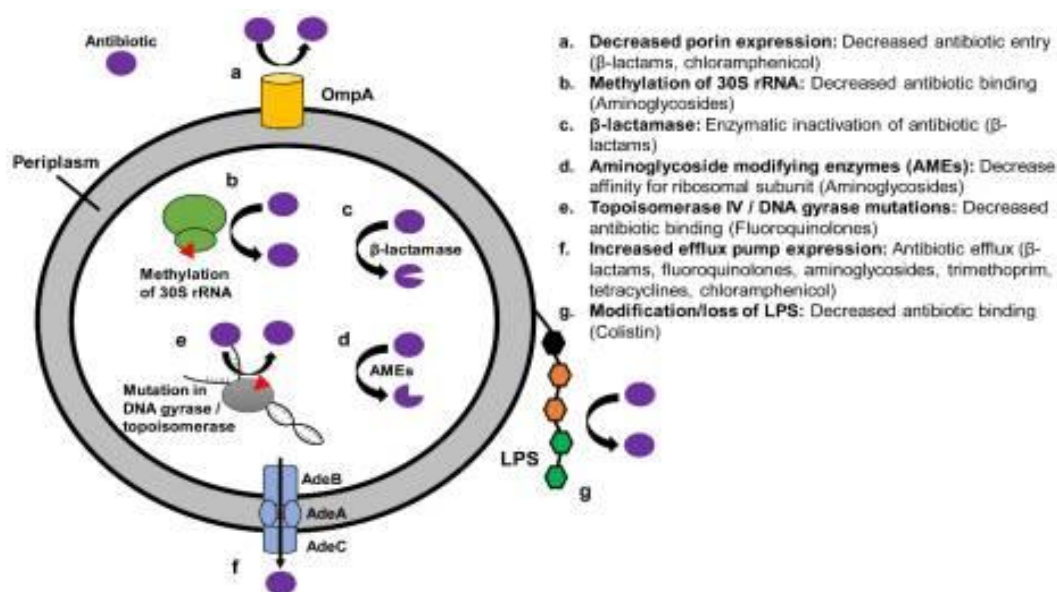
por calprotectina pode inibir o crescimento bacteriano e a degradação da uréia aumenta a capacidade de *A. baumannii* para combater sua limitação.(HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018), (JUTTUKONDA; CHAZIN; SKAAR, 2016)

Bactérias podem ser intrinsecamente resistentes a antimicrobianos, como característica de sua espécie ou pode desenvolver resistência por mutações cromossômicas ou transferência horizontal de genes. Diversos estudos ao redor do mundo relatam evidências crescentes de isolados de *A. baumannii* amplamente resistentes a diversas classes de antibióticos e a pandroga. Motivo pelo qual foi nomeado como patógeno de prioridade crítica pela Organização Mundial de Saúde (OMS), representando uma grande ameaça à saúde humana e para o qual novos antibióticos são urgentemente necessários. (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020)

Resistência a drogas antimicrobianas é a capacidade de um organismo de resistir a um agente quimioterápico ao qual era sensível. Esta resistência pode ser desenvolvida a partir de 2 mecanismos: resistência intrínseca e resistência adquirida. (SMANI et al., 2014)

A resistência intrínseca trata da suscetibilidade reduzida a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, macrolídeos, trimetroprima e fosfomicina. Os mecanismos envolvidos nesta resistência são impermeabilidade natural da membrana, bombas de efluxo e produção de enzimas. (SMANI et al., 2014)

A resistência adquirida pode ocorrer por mutação cromossômica e aquisição de genes exógenos por transferência horizontal de genes (plasmídeos, transposons e integrons). Mutações no sistema regulador de dois componentes AdeRS e nos reguladores AdeL e AdeN, potencializaram a produção de bombas de efluxo AdeABC, AdeFGH e AdeIJK. (SMANI et al., 2014)



**Figura 4:** Mecanismos de resistência a antibióticos em *A. baumannii*.

Fonte: Eichenberger e Thaden, 2019

Um repertório variado permite a este patógeno reduzir as opções antimicrobianas para tratamento de infecções na prática clínica, tornando-se um desafio global. Estudos também demonstram uma alta capacidade de incorporar DNA exógeno e transferência horizontal de genes neste patógeno. (LEE et al., 2017) (KYRIAKIDIS et al., 2021)

Os principais mecanismos de resistência de *A. baumannii* é a produção de  $\beta$ -lactamases e enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, modificação de local alvo de ligação do antimicrobiano e bombas de efluxo.

Os  $\beta$ -lactâmicos são um grupo composto por penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactam e inibidores de  $\beta$ -lactamase. Na atualidade, *A. baumannii* é intrinsecamente resistente a penicilinas e cefalosporinas e a resistência aos beta-lactâmicos pode ser adquirida por todos os mecanismos de resistência. (KYRIAKIDIS et al., 2021)

As  $\beta$ -lactamases são enzimas que inativam hidroliticamente os  $\beta$ -lactâmicos como penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenêmicos sendo o principal mecanismo de resistência de *A. baumannii*. Segundo a esquema de classificação proposto por Ambler, baseado na sequência de aminoácidos, elas são agrupadas em quatro classes moleculares, A, B, C e D, e todas estão presentes em *A. baumannii*. As classes A C e D são baseadas em serinas, formando um intermediário acil-enzima.

Elas atacam a C-N  $\beta$ -lactama. O intermediário acil-enzima é hidrolisado por uma molécula de água desacilante e liberado no sítio ativo. As  $\beta$ -lactamases de classe B é uma metalo- $\beta$ -lactamases (MBLs) que necessitam de Zinco ou outro metal para quebrar a  $\beta$ -lactama. (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020)

As  $\beta$ -lactamases de classe A hidrolisam penicilinas e cefalosporinas mais eficientemente que carbapenêmicos e são inibidas pelo clavulonato ou tazobactam. Fazem parte das de  $\beta$ -lactamases classe A identificados em *A. baumannii*: TEM, SHV, GES, CTX-M, SCO, PER, VEB, KPC e CRAb, destas, GES-14 e KPC-2 foram detectadas com maior frequência em *A. baumannii*. Elas são compartilhadas entre bactérias gram-positivas por plasmídeos e outros elementos genéticos móveis. (LEE et al., 2017) (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) (KYRIAKIDIS et al., 2021)

As enzimas do grupo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) foram identificadas pela primeira vez em 1996 na Carolina do Norte e se disseminou rapidamente entre cepas de *Klebsiella* e outras bactérias. O gene *bla*<sub>KPC</sub> se localiza em elementos transponíveis como Tn4401, em plasmídeos conjugativos, transposons ou sequência de inserção. (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020) Em *A. baumannii*, foram identificados genes *bla*<sub>KPC</sub> em pacientes com queimaduras no Brasil e em Porto Rico (RIBEIRO et al., 2016) (ROBLEDO et al., 2010). As enzimas KPCs são inibidas por avibactam, relebactam e vaborbactam, embora também tenham inibição mínima por clavulonato, tazobactam e sulbactam. (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020)

As  $\beta$ -lactamases de classe C são cefalosporinases codificadas cromossomicamente, conferem resistência a cefamicinas, penicilinas, cefalosporinas e combinações de inibidores de  $\beta$ -lactamases, mas não completamente a inibidores de  $\beta$ -lactamases como o ácido clavulânico. (JEON et al., 2015) Alguns isolados de *A. baumannii* apresentaram cefalosporinase AmpC codificadas cromossomicamente e sua superexpressão é mediada pela inserção ISAb1 e ISAb125 antes do gene *bla*<sub>ADC</sub> (anteriormente conhecido como *bla*<sub>AmpC</sub>) ampliando a resistência às cefalosporinas de espectro estendido e determinando resistência principalmente a ceftazidima. As sequências de inserção (IS) são pequenos elementos transponíveis repetidos por diversas vezes ao longo do genoma e de difícil detecção. (AYOUB

MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) (LEE et al., 2017) (KYRIAKIDIS et al., 2021)

As  $\beta$ -lactamases de classe D ou oxacilinase (OXAs) hidrolisam a oxacilina mais rápido que benzilpenicilina. Elas geralmente não são inibidas pelo ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Foram identificadas mais de 400 enzimas tipo OXA e algumas como a OXA-23, OXA-24, OXA-51 e OXA-58, tem atividade carbapenemase e são um dos principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos. A enzima OXA-23 foi identificada no Reino Unido em 1985 e é a mais disseminada mundialmente. A superexpressão desta enzima está associada a inserção de IS *Aba1* no promotor *bla*<sub>OXA-23</sub>. *A. baumannii* produz naturalmente em baixos níveis carbapenemase do grupo OXA-51 e a aquisição de um promotor forte IS *Aba1* pode elevar a resistência a carbapenem.(AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) (LEE et al., 2017) (JEON et al., 2015)

As  $\beta$ -lactamases de classe B é uma metalo- $\beta$ -lactamases (MBLs) que necessita de Zinco ou outro metal para quebrar a  $\beta$ -lactama. Elas catalisam a hidrólise de quase todos os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, exceto monobactams e aztreonam. Elas são inibidas por quelantes de metal do tipo ácido etilanolodiaminotetraacético (EDTA) e ácido dipicolínico. Suas MBLs adquiridas mais comuns são a VIM, IMP e NDM, esta última descoberta em 2008 em um isolado na Índia, a NDM-1 é a de maior relevância clínica e tem sido encontrada em diversos países. Os genes de MBLs adquiridos residem em integrons classe 1, que também abrigou outros genes de resistência resultando em resistência superexpressa a outros antibióticos, com íntegrons em plasmídeos ou transposons facilitando sua transferência.(AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) (LEE et al., 2017) (JEON et al., 2015)

O gene *bla*<sub>NDM-1</sub> inclui determinantes genéticos que conferem resistência aos antibióticos, exceto fluoroquinolonas e colistina. De acordo com publicações recentes NDM-1, NDM-2, NDM-3, NDM-5 e NDM-7 foram identificados em *A. baumannii*.(RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020)

Aminoglicosídeos são fármacos inibidores da síntese de proteínas alterando o alongamento do peptídeo da subunidade 30S ribossômica. A resistência a aminoglicosídeos pode se dar por 3 diferentes mecanismos: enzimas modificadoras de aminoglicosídeos que enfraquecem a ligação do fármaco, alteração do local alvo



por 16rRNA metiltransferase e absorção limitada de aminoglicosídeo por impermeabilidade da membrana ou bombas de efluxo. (KYRIAKIDIS et al., 2021)

Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, acetiltransferases (AAC), nucleotidiltransferases e fosfotransferases podem ser adquiridas por plasmídeo, transposons ou integron de classe 1. O gene codifica uma enzima que inativa os alvos ou altera a ligação dos antimicrobianos assim, as bactérias podem adquirir um gene que codifica um novo produto, substituindo o alvo original. (EICHENBERGER; THADEN, 2019)

A resistência a aminoglicosídeos é frequentemente associada a resistência aos carbapenêmicos. Estas enzimas que catalisam reações de acetilação, fosforilação ou transferência de O-nucleotidil. A enzima AAC é a mais reportada como responsável pela resistência a tobramicina, gentamicina e amicacina. (SMANI et al., 2014)

Bactérias gram-negativas possuem na membrana externa proteínas denominadas porinas que modulam a permeabilidade celular, permitindo o transporte de moléculas e antibióticos para dentro da célula bacteriana através da membrana externa. OmpA é a porina de membrana externa mais abundante. (SMANI et al., 2014) (LEE et al., 2017) Ela desempenha diversas funções desde papéis estruturais, sendo um canal para nutrientes hidrofílicos e antimicrobianos e é um importante fator de virulência com ligação a fibronectina, formação de biofilme, reconhecimento de células alvo e adesão às células hospedeiras e citotoxicidade. (SMANI et al., 2014)

O mecanismo de ação da OmpA na resistência bacteriana ainda não é completamente descrito, porém estudos sugerem sua participação ativa na extrusão de antibióticos do periplasma acopladas a bombas de efluxo, aumentando a persistência e sobrevivência de *A. baumannii*. Ela também facilita a motilidade superficial, a formação de biofilme e atua na biogênese das vesículas de membrana externa. (SMANI et al., 2014) (LEE et al., 2017)

A resistência aos carbapenêmicos pode ser resultado da combinação de uma carbapenemase, tipo Oxa-23, com as porinas de membrana e superexpressão de bombas de efluxo. A expressão reduzida de diversas porinas como CarO, Omp22-33, Omp33-36, Omp37, Omp43, Omp44 e Omp47 foram também associadas à resistência. (WU et al., 2016)

Omp33-36 ativa proteínas pró-apoptóticas que causam dano mitocondrial, liberação de citocromo c no citoplasma com ativação do apoptossoma e da caspase iniciando o processo de apoptose. (RUMBO et al., 2014)

CarO foi descrita como uma proteína que participa do influxo de antibióticos. Sua perda desta proteína pode ser dada por mutações do gene CarO cromossômico e implica em maior resistência a carbapenêmicos em *A. baumannii* enquanto o aumento de sua expressão retarda a infiltração de neutrófilos no tecido pulmonar, permitindo a proliferação de bactérias e o desenvolvimento de pneumonias. (MUSSI et al., 2007) (SATO et al., 2017)

*A. baumannii* não possui em sua estrutura o antígeno O e LPS, apenas LOS e o lipídeo A. (BOLL et al., 2016) O lipídeo A tem função citotóxica induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias em monócitos humanos quando se liga ao receptor CD14, TLR-2 e TLR-4. Ele também possui um polissacarídeo capsular que facilita a adesão á células epiteliais e o protege da fagocitose. (VÁZQUEZ-LÓPEZ et al., 2020)

O lipídeo A é o alvo do antibiótico colistina, um polipeptídeo catiônico. *A. baumannii* tem se adaptado a este antibiótico modificando a estrutura do lipídeo A e impedindo a ligação da colistina. A resistência a colistina pode se dar pela perda completa de LOS em *A. baumannii*. Perda de lipídeo A e LOS, dada sua função de integridade e estabilidade da membrana, requer mecanismos compensatórios extremos para sustentar a viabilidade deste patógeno. (AYOUB MOUBARECK; HAMMOUDI HALAT, 2020) (BOLL et al., 2016) (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018)

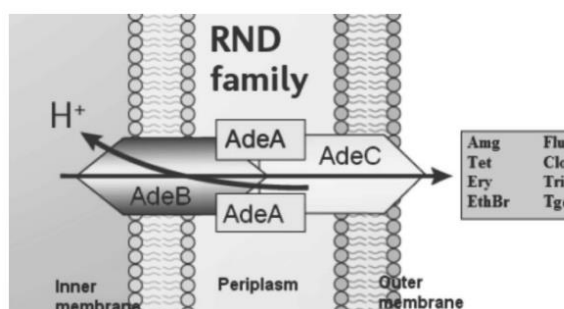
O bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intra para o extracelular por mecanismos denominados bombas de efluxo é um dos principais mecanismos de resistência múltipla, reduzindo sua concentração no microrganismo. (BANKAN et al., 2021)

Bombas de efluxo do tipo RND são os mais prevalentes em *A. baumannii* e estão implicados em uma ampla gama de substratos como antibióticos, corantes, biocidas, detergentes e anti-sépticos. Há 3 bombas de efluxo RND associados ao *A. baumannii*, sendo AdeABC, AdeFGH e AdeIJK.(EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018) Bombas de efluxo AdeABC quando superexpressas em *A. baumannii* estão associadas a resistência a antibióticos como: aminoglicosídeos, beta-lactâmicos,



cloranfenicol, fluoroquinolona, macrolídeos, tetraciclina, tigeciclina e trimetopim. A bomba de efluxo AdeFGH está ligada à síntese e transporte de moléculas auto-indutoras de biofilme, quando sobre-expressa. Já as bombas de efluxo AdeIJK, quando superexpressas contribui para a resistência a ácido fusídico, acridina, beta-lactâmicos, cloranfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas, lincosamidas, novobiocina, pironina, rifampicina, safranina, trimetoprima e tetraciclina. (EZE; CHENIA; ZOWALATY, 2018) (BANKAN et al., 2021)

A bomba de efluxo AdeABC, a mais implicada em resistência a antibióticos, é composta por 3 proteínas: uma proteína de membrana externa *adeC*, uma proteína transportadora *adeB* e uma proteína de fusão *adeA*. *adeB* é a proteína que transporta o fármaco do citoplasma ou da camada fosfolipídica para o meio extracelular através da *adeC*, enquanto *adeA* medeia a cooperação entre *adeB* e *adeC*. Estudos para testar mecanismos de inibição de bombas de efluxo tem sido desenvolvidos para o combate deste patógeno.(BANKAN et al., 2021) (WIECZOREK et al., 2008)



**Figura 3:** Multidrug resistance RND efflux pump.

Legenda: Amg – aminoglicosídeos, Flu – fluoroquinolonas, Tet – tetraciclina, Clo – cloranfenicol, Ery – eritromicina, Tri – trimetoprim, EthBr – ethidium bromide, Tge – tigeciclina.

Fonte: WIECZOREK et al, 2008

A modificação de local-alvo onde determinado antimicrobiano atua, impedindo a ocorrência de qualquer efeito inibitório ou bactericida, é outro importante mecanismo de resistência a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas. A resistência a fluoroquinolona pode surgir por mutação no gene *gyrA* e *parC*, subunidades da DNA girase e DNA topoisomerase, mantendo quebras da fita dupla de DNA e levando a célula bacteriana à morte. (SEWARD; TOWNER, 1998)

Os aminoglicosídeos se ligam e inibem o rRNA 16S bacteriano. A resistência a aminoglicosídeo é mediada pelo gene *armA* e *rmtB1* e sempre coexiste com carbapenemase do tipo OXA, especialmente OXA-23. (KYRIAKIDIS et al., 2021)

Neste cenário, as Unidades de Terapia intensiva (UTI) são reservatórios frequentes de bactérias multirresistentes e onde *A. baumannii* tem obtido maior sucesso. Nelas estão as populações ditas de alto risco: pacientes debilitados, com o uso de dispositivos externos invasivos e mecanicamente ventilados. (LUKOVIC et al., 2020)

As IRAS mais comumente relatada nelas são a pneumonia associada a ventilação mecânica, com elevada taxa de mortalidade e as infecções de corrente sanguínea, comumente associada com dispositivos intravasculares, com mortalidade de 30 a 50%. Ele também é capaz de causar infecções de trato urinário, feridas, queimaduras, infecções de pele e tecidos moles, meningite, osteomielite e endocardite. (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020)

Artigos publicados descrevem a capacidade de *A. baumannii* sobreviver em condições úmidas e secas por muitas semanas ou até meses, em ambientes naturais e nosocomiais, pele humana e mucosas, especialmente vias aéreas superiores de pessoas, o que facilita a infecção cruzada. Outras fontes hospitalares que também são potenciais reservatórios para *A. baumannii* são a cama do paciente, colchões, travesseiros, mesa, pias, chuveiros, bombas de infusão e equipamentos de sucção e reanimação. Podendo ser transmitido por contato através de superfícies contaminadas. (KOIZUMI et al., 2019), (BISWAS; TIWARI; TIWARI, 2019)

Apesar dos avanços científicos no conhecimento das IRAS, muitos aspectos ainda permanecem obscuros. Alguns fatores de risco para transmissão de infecções e a colonização de pacientes por *A. baumannii* incluem aqueles com comorbidades, exposição a antibióticos e internação prévia. (CHUSRI et al., 2019)

Durante um surto de infecção em Paris, fatores de risco comuns descritos em pacientes que adquiriram infecções por *A. baumannii* multidroga resistente identificados foram SAPS II (simplified acute physiology score) elevado a admissão, colonização, procedimentos invasivos e mais de dois enxertos de pele. A infecção foi associada a maior risco de morte (OR= 7.11, IC95%: 1.52-33.2, p=0.013). (MUNIER et al., 2019) Outro estudo realizado na China identificou como fatores de risco independentes a gravidade da doença através do APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), ter pancreatite aguda, alimentação por sonda e uso de carbapenêmicos. (QIAO et al., 2020)

Dadas as proporções mundiais da disseminação desses microrganismos e seu impacto na saúde pública, impacto na economia mundial devido aos altos custos hospitalares, sua resistência a praticamente todos os antibióticos disponíveis e sua capacidade de permanência por longos períodos em ambiente hospitalar,

Em estudo anterior realizado na mesma instituição verificou-se que a *A. baumannii* é endêmica no serviço de saúde, reforçando os achados da literatura que as internações mais prolongadas, a transferência de outros serviços hospitalares e pneumonias associadas à ventilação mecânica foram considerados fatores de risco significativos para a presença da *A. baumannii* multirresistente. Na oportunidade verificou-se que 72,4% dos casos de *A. baumannii* foram detectados na UTI, reforçando a importância de um estudo direcionado a essa ala de internação, já que agrega todos os fatores considerados relevantes para a presença da bactéria e o pior desfecho ao paciente. (VANDRESEN et al., 2021) Diante deste aumento de infecções evidenciado, torna-se importante elucidar os principais fatores de risco implicados na disseminação deste patógeno. Conhecê-los é o ponto de partida para direcionar as ações dos profissionais de saúde na prevenção e interrupção da transmissão.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Determinar os fatores de risco para *Acinetobacter baumannii* em isolados de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público do Paraná.

### 2.2 Específicos

Determinar a taxa de mortalidade de pacientes infectados por cepas de *A. baumannii* multirresistentes na vigência de infecção no período;

Identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de infecções por *A. baumannii* em uma UTI pública.

Descrever as características de pacientes identificados com *A. baumannii* internados em unidade hospitalar.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1 – Delineamento do Estudo**

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo, retrospectivo e documental do tipo caso-controle para identificar fatores de risco associados a infecção por cepas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e cefalosporinas.

### **3.2 - Procedimentos Éticos**

O projeto foi submetido à aprovação junto ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, parecer nº 4.681.274. Após a aprovação, procedido a coleta de dados de prontuário eletrônico, registros e arquivos de prontuário e do setor de UTI adulto e covid do hospital pesquisado e laudos do laboratório responsável pela análise das amostras e Núcleo de Controle de Infecções Hospitalares (NUCIH). Como trata-se de estudo de dados secundários não a necessidade do termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.3 – Local do Estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Regional Walter Alberto Pecóits, sendo este um hospital público próprio do governo do Estado do Paraná, gerenciado pela Fundação Estatal de Assistência à Saúde - FUNEAS, exclusivamente credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o qual comporta 12 alas de internação (Emergência, UTI Neonatal, Unidade de Cuidados Intermediários neonatal, UTI adulto, Uti COVID, , Maternidade, Pediatria, Clínica Cirúrgica 1, Clínica Cirúrgica 2, Clínica Médica e Clínica COVID), totalizando 130 leitos.

O hospital pesquisado segue protocolos próprios desenvolvidos com base em recomendações nacionais e internacionais para todos os procedimentos invasivos e para a desinfecção de leitos e equipamentos, bem como capacitação periódica dos profissionais da assistência, controle do uso de antimicrobianos pela CCIH e isolamento dos pacientes detectados com germes multirresistentes com uso de jalecos de cor diferentes usados pelos prestadores de serviço para atender esses

pacientes, para precaução de contato em todas as unidades. Também existe controle e notificação de todos os casos de *A. baumannii* resistente à múltiplas drogas pela CCIH conforme as exigências da Vigilância Sanitária, segundo a Resolução SESA nº 0674/2010 e Resolução SESA nº 096/2018.(PARANÁ, 2010) (PARANÁ, 2018)

O Laboratório de Microbiologia é um setor terceirizado do hospital, atendido pelo laboratório Biolabor, realizando todas as culturas dos pacientes internados ou atendidos na Instituição, sendo que para pesquisa genética (presença do gene Oxa-23) as amostras são encaminhadas ao LACEN-PR, conforme a Resolução SESA nº0674/2010 e Resolução SESA nº096/2018. Inicialmente as análises eram realizadas através de contrato de serviços do laboratório de microbiologia da União de Ensino do Sudoeste do Paraná (UNISEP) que utilizava o protocolo do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) em 2018. A partir de 2019, houve modificação de contrato e o laboratório BIOLABOR, passou a oferecer serviço com análise em sua rede utilizando o protocolo do *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). (CLSI., 2018) (EUCAST, 2018).

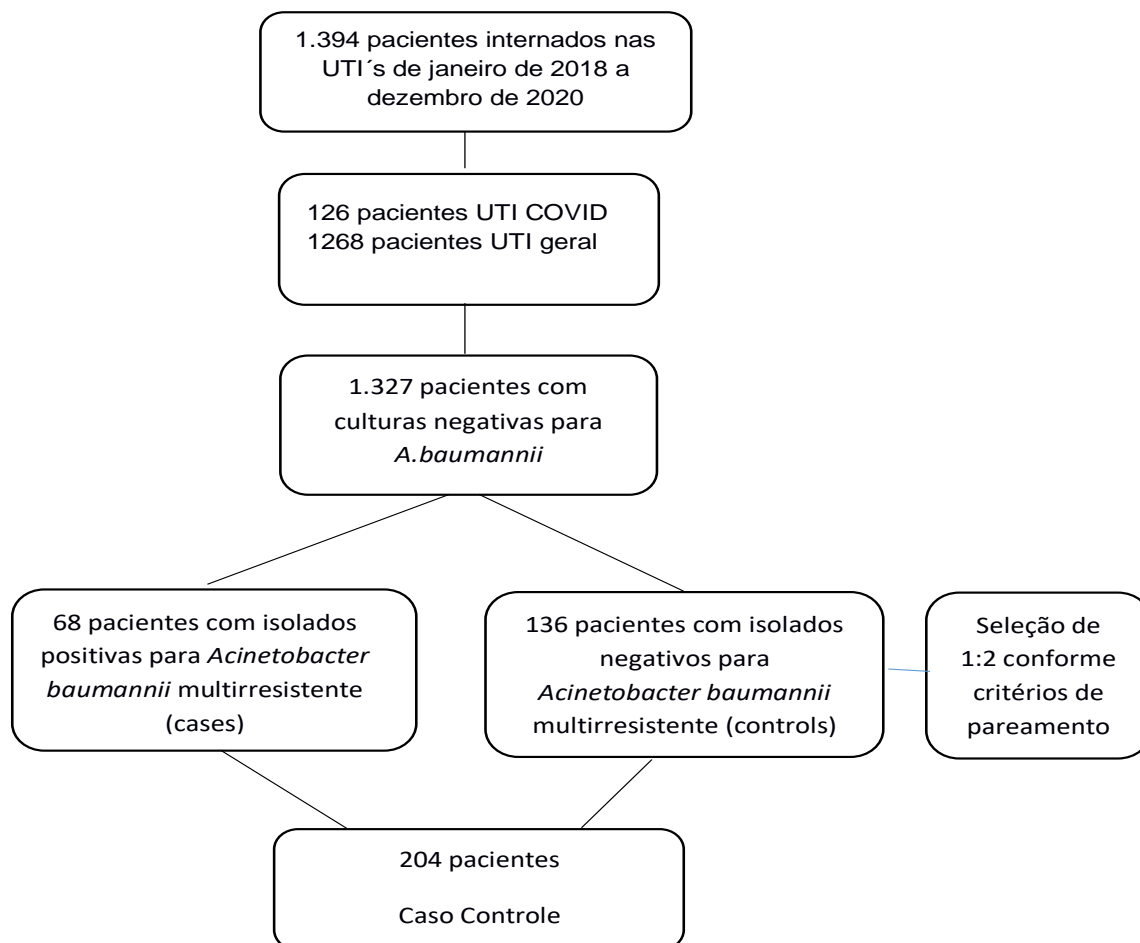
### 3.4 – População e Amostra

A população foram todos os pacientes internados no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2020. Para essa pesquisa trabalhou com caso e controle.

Os casos foram todos os pacientes que tiveram culturas positivas para *A. baumannii* resistente a mais de três classes de antimicrobianos, obtidas de amostras de pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Regional Walter Alberto Pecoits, geral e Covid no período do estudo.

Os controles foram pacientes que não apresentaram nenhum isolado laboratorial positivo para *A. baumannii* no período de internação nas UTIs da Instituição. Foi definido para cada caso dois controles.

Casos e controles foram pareados pelos seguintes critérios: idade ( $\pm 10$  anos), sexo e tempo de internação em UTI ( $\pm 5$  dias).



A amostra para análise laboratorial foi realizada a partir da identificação de critérios clínicos para suspeita de infecção e as coletas de materiais foram realizadas conforme avaliação e definição de critério de sepse pelo médico através da equipe de enfermagem, técnicos de enfermagem e fisioterapeutas, os quais foram devidamente treinados para a realização da assistência ao paciente e por fim as mesmas foram encaminhadas ao Serviço de laboratório hospitalar, que procedia a identificação do agente infeccioso, como rotina estabelecida no serviço.

### 3.5 – Coleta de Dados

A coleta dos dados foi realizada nos meses de maio a agosto de 2021. Dados dos controles monitorados por metodologia de vigilância epidemiológica implantado para o monitoramento das IRAS pelo NUCIH, bem como dos registros de enfermagem das UTIs, pesquisa direta em prontuário eletrônico foram analisados. Foram coletados

dados dos prontuários de pacientes que apresentam resultados positivos para *A. baumannii* multirresistente, internados na UTI adulta e UTI covid, com idade superior aos 13 anos e seus respectivos controles. Os dados de informações microbiológicas foram coletados de laudos de análise realizadas no laboratório contratado e LACEN-PR.

Todos os dados dos pacientes foram obtidos através do formulário realizado especificamente para este fim (Anexo II).

As informações de cada paciente foram agrupadas as características com: dados demográficos e de internação – idade, sexo, ano, tempo de internação na instituição, tempo de internação na UTI, forma de admissão (encaminhado de outro hospital ou direto da comunidade), diagnóstico de internação (morbidade) e número de comorbidades. Índice prognóstico – Percentual estimado de óbito predito pelo APACHE II na admissão considerando o quadro clínico. Fatores de risco – Internação prévia recente. uso de dispositivo invasivo (sonda, cateter central e periférico, intubação), tempo de uso de cada dispositivo (dias de cateter venoso central (CVC), dias de sonda vesical de demora (SVD), Dias de ventilação mecânica (VM), uso de sonda nasoenteral (SNE), hemodiálise, uso de antimicrobianos prévio, procedimento cirúrgico. Dados microbiológicos – colonização, tempo de internação até a colonização, infecção, microrganismo isolado, perfil de resistência aos antimicrobianos, sítio da infecção (aspirado traqueal, swab nasal e retal, hemocultura, ponta de cateter, urina, ferida, escarro, líquido pleural), local (setor) de coleta e desfecho do paciente (alta hospitalar/óbito);

### **3.6 – Análise Estatística**

Para as análises descritivas, foram utilizadas frequências absolutas (n) e relativa (%) para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (padrão-padrão e intervalo interquartil) para as variáveis quantitativas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a distribuição dos dados. Uma vez que o pressuposto da distribuição normal não foi atendido para a maior parte das variáveis, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para a comparação das variáveis quantitativas entre casos e controles. O teste do Qui-quadrado com correção de continuidade de Yates foi utilizado para verificar a associação entre os



fatores de risco (variáveis independentes) categorizados e infecção por acinetobacter (caso/controle). Após as análises brutas, foram construídos modelos de regressão logística binária para identificação dos principais fatores associados à infecção por acinetobacter. Inicialmente, as variáveis com  $p < 0,20$  nas análises brutas foram testadas individualmente nos modelos. Na sequência, o modelo final (multivariado) foi construído com a entrada manual das variáveis do maior para o menor odds ratio. Permaneceram no modelo ajustado apenas as variáveis que após a consideração de todas, permaneceram significantes ( $p < 0,05$ ). Dessa forma, os resultados de odds ratio ajustado e intervalo de confiança de 95% (indicadores da regressão logística) são apresentados apenas para as variáveis que compuseram o modelo final. Todas as análises foram realizadas no programa SPSS 25.0.

#### 4. REFERÊNCIAS

ABDI, S. N. et al. *Acinetobacter baumannii* Efflux Pumps and Antibiotic Resistance. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 423–434, 12 fev. 2020.

AVILA-NOVOA, M.-G. et al. Biofilm Formation and Detection of Fluoroquinolone- and Carbapenem-Resistant Genes in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. **The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien des Maladies Infectieuses et de la Microbiologie Médicale**, v. 2019, p. 3454907, 20 dez. 2019.

AYOUB MOUBARECK, C.; HAMMOUDI HALAT, D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. **Antibiotics**, v. 9, n. 3, p. 119, mar. 2020.

BANKAN, N. et al. Overexpression of the adeB Efflux Pump Gene in Tigecycline-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates and Its Inhibition by (+)Usnic Acid as an Adjuvant. **Antibiotics**, v. 10, n. 9, p. 1037, 25 ago. 2021.

BISWAS, D.; TIWARI, M.; TIWARI, V. Molecular mechanism of antimicrobial activity of chlorhexidine against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **PLOS ONE**, v. 14, n. 10, p. e0224107, 29 out. 2019.

BOLL, J. M. et al. A penicillin-binding protein inhibits selection of colistin-resistant, lipooligosaccharide-deficient *Acinetobacter baumannii*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 41, p. E6228–E6237, 11 out. 2016.

BRASIL. PROGRAMA NACIONAL DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS A ASSISTÊNCIA A SAÚDE (2016-2020). p. 38, 2016.

**BRASIL. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022.pdf.** , [s.d.]. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/20/af-pan-br-17dez18-20x28-csa.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2021

**BRASIL. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde.pdf.** , [s.d.]. Disponível em: <<http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=m6vpZEgtdjw%3D>>. Acesso em: 3 out. 2021

CERQUEIRA, G. M.; PELEG, A. Y. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. **IUBMB Life**, v. 63, n. 12, p. 1055–1060, 2011.

**Chagas - CARACTERIZAÇÃO DE *Acinetobacter* spp. MULTIRRESISTE.pdf.** , [s.d.]. Disponível em: <[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/23208/2/thiago\\_chagas\\_ioc\\_dout\\_2015.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/23208/2/thiago_chagas_ioc_dout_2015.pdf)>. Acesso em: 12 set. 2021

CHOI, C. H. et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. **Cellular Microbiology**, v. 7, n. 8, p. 1127–1138, ago. 2005.

CHUSRI, S. et al. Clinical characteristics and outcomes of community and hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 52, n. 5, p. 796–806, 1 out. 2019.

CLSI. **M100-performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 28th edition**. CLINICAL AND LABORATORY, , 2018. Disponível em: <[https://clsi.org/media/1930/m100ed28\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1930/m100ed28_sample.pdf)>

**COREN-SP; ILAS. Sepses um problema de saúde pública: A atuação e colaboração da Enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença..pdf**. , [s.d.]. Disponível em: <<https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livro-sepses-um-problema-de-saude-publica-coren-ilas.pdf>>. Acesso em: 3 out. 2021

EICHENBERGER, E. M.; THADEN, J. T. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. **Antibiotics**, v. 8, n. 2, p. 37, 6 abr. 2019.

**EUCAST. Information on NACs - Redefining antimicrobial susceptibility testing categories.pdf**. , [s.d.]. Disponível em: <[https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2018/Information\\_for\\_NACs\\_-\\_Redefining\\_antimicrobial\\_susceptibility\\_testing\\_categories.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Information_for_NACs_-_Redefining_antimicrobial_susceptibility_testing_categories.pdf)>. Acesso em: 11 set. 2021

EZE, E. C.; CHENIA, H. Y.; ZOWALATY, M. E. E. *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 2277–2299, 15 nov. 2018.

HARDING, C. M.; HENNON, S. W.; FELDMAN, M. F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. **Nature reviews. Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 91–102, fev. 2018.

HE, X. et al. Biofilm Formation Caused by Clinical *Acinetobacter baumannii* Isolates Is Associated with Overexpression of the AdeFGH Efflux Pump. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 8, p. 4817–4825, ago. 2015.

JEON, J. H. et al. Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 5, p. 9654–9692, 29 abr. 2015.

JUTTUKONDA, L. J.; CHAZIN, W. J.; SKAAR, E. P. *Acinetobacter baumannii* Coordinates Urea Metabolism with Metal Import To Resist Host-Mediated Metal Limitation. **mBio**, v. 7, n. 5, p. e01475-16, 27 set. 2016.

KIM, S. Y. et al. The sensor kinase BfmS controls production of outer membrane vesicles in *Acinetobacter baumannii*. **BMC Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 301, 21 dez. 2019.

KOIZUMI, Y. et al. The clinical characteristics of *Acinetobacter* bacteremia differ among genomospecies: A hospital-based retrospective comparative analysis of genotypically identified strains. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 52, n. 6, p. 966–972, 1 dez. 2019.

KYRIAKIDIS, I. et al. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. **Pathogens**, v. 10, n. 3, p. 373, 19 mar. 2021.

LEE, C.-R. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, p. 55, 2017.

LEE, J. S. et al. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein a induces dendritic cell death through mitochondrial targeting. **The Journal of Microbiology**, v. 48, n. 3, p. 387–392, 1 jun. 2010.

LÓPEZ, M. et al. Quorum sensing network in clinical strains of *A. baumannii*: AidA is a new quorum quenching enzyme. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. e0174454, 22 mar. 2017.

LUKOVIC, B. et al. The first nationwide multicenter study of *Acinetobacter baumannii* recovered in Serbia: emergence of OXA-72, OXA-23 and NDM-1-producing isolates. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 9, p. 101, 6 jul. 2020.

MONEM, S. et al. Mechanisms Protecting *Acinetobacter baumannii* against Multiple Stresses Triggered by the Host Immune Response, Antibiotics and Outside-Host Environment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 15, p. 5498, jan. 2020.

MUNIER, A.-L. et al. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 79, p. 179–184, fev. 2019.

MUSSI, M. A. et al. CarO, an *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein involved in carbapenem resistance, is essential for l-ornithine uptake. **FEBS Letters**, v. 581, n. 29, p. 5573–5578, 2007.

NAIRN, B. L. et al. The response of *Acinetobacter baumannii* to Zinc starvation. **Cell host & microbe**, v. 19, n. 6, p. 826–836, 8 jun. 2016.

PARANÁ (ESTADO). 096. RESOLUÇÃO SESA nº 096/2018 Estabelece as ações de vigilância em saúde a serem desenvolvidas no controle de Microrganismos Multirresistentes (MMR) e Surtos decorrentes de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) em Estabelecimentos de Assistência à Saúde (EAS) no Paraná. . 2018 a, p. 10.

PARANÁ (ESTADO). **Boletim informativo das IRAS SONIH 2019**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2021-02/boletim\\_sonih\\_resumido\\_15\\_05\\_2020.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2021-02/boletim_sonih_resumido_15_05_2020.pdf)>.

PARANÁ (ESTADO). Boletim informativo das IRAS SONIH 2020. p. 6, 2020.

PARANÁ (ESTADO), P. C. Boletim informativo: Avaliação dos indicadores Estaduais das Infecções relacionadas á assistência á saúde, resistência microbiana e consumo de antimicrobianos no Paraná, notificados no Sistema Online de Notificações de Infecções Hospitalares (SONIH) de janeiro a junho de 2018. p. 109, 2018b.

QIAO, F. et al. Risk factor for intestinal carriage of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and the impact on subsequent infection among patients in an intensive care unit: an observational study. **BMJ open**, v. 10, n. 9, p. e035893, 9 set. 2020.

QIU, H. et al. Role of Macrophages in Early Host Resistance to Respiratory *Acinetobacter baumannii* Infection. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, p. e40019, 29 jun. 2012.

RAMIREZ, M. S.; BONOMO, R. A.; TOLMASKY, M. E. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, p. 720, 6 maio 2020.

PARANÁ (Estado). **RESOLUÇÃO SESA Nº 0674/2010 Aprova o regulamento técnico que estabelece as ações de vigilância em saúde a serem desenvolvidas no Controle das Bactérias Multirresistentes (BMR) e Bactérias oriundas de Infecções Hospitalares e de Surtos em Serviços de Saúde..pdf**. , [s.d.]. Disponível em: <[https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/resolucao6742010.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/resolucao6742010.pdf)>. Acesso em: 21 set. 2021

RIBEIRO, P. C. S. et al. Phenotypic and molecular detection of the bla KPC gene in clinical isolates from inpatients at hospitals in São Luis, MA, Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 737, 7 dez. 2016.

RICHMOND, G. E. et al. The *Acinetobacter baumannii* Two-Component System AdeRS Regulates Genes Required for Multidrug Efflux, Biofilm Formation, and Virulence in a Strain-Specific Manner. **mBio**, v. 7, n. 2, p. e00430-16, 19 abr. 2016.

ROBLEDO, I. E. et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 1354–1357, mar. 2010.

RUMBO, C. et al. The *Acinetobacter baumannii* Omp33-36 Porin Is a Virulence Factor That Induces Apoptosis and Modulates Autophagy in Human Cells. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 11, p. 4666–4680, nov. 2014.

RYU, S. Y.; BAEK, W.-K.; KIM, H. A. Association of biofilm production with colonization among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 32, n. 2, p. 345–351, mar. 2017.

SAIPRIYA, K. et al. Quorum-sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development. **Journal of Applied Microbiology**, v. 128, n. 1, p. 15–27, 2020.

SATO, Y. et al. Virulence characteristics of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates vary with the expression levels of omps. **Journal of Medical Microbiology**, v. 66, n. 2, p. 203–212, fev. 2017.

**Scarcella et al. - 2017 - INFECTION RELATED TO HEALTH ASSISTANCE ASSOCIATED .pdf**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/06/RBAC-1-2017-ref.-361.pdf>>. Acesso em: 6 set. 2021

SEWARD, R. J.; TOWNER, K. J. Molecular epidemiology of quinolone resistance in *Acinetobacter* spp. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 4, n. 5, p. 248–254, 1 maio 1998.

SMANI, Y. et al. Role of OmpA in the Multidrug Resistance Phenotype of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 3, p. 1806–1808, mar. 2014.

SMANI, Y.; MCCONNELL, M. J.; PACHÓN, J. Role of Fibronectin in the Adhesion of *Acinetobacter baumannii* to Host Cells. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, p. e33073, 13 abr. 2012.

VANDRESEN, D. F. et al. Associated factors of *Acinetobacter baumannii* complex in hospitalized patients: A case-control study. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 15, n. 01, p. 73–80, 31 jan. 2021.

VÁZQUEZ-LÓPEZ, R. et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 205, 23 abr. 2020.

WHO. **GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS**, 2018. Disponível em: <[https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)>

WIECZOREK, P. et al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*--the role of AdeABC (RND family) efflux pump in resistance to antibiotics. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, v. 46, n. 3, p. 257–267, 2008.

WU, X. et al. In vivo protein interaction network analysis reveals porin-localized antibiotic inactivation in *Acinetobacter baumannii* strain AB5075. **Nature Communications**, v. 7, p. 13414, 11 nov. 2016.



## 5. ARTIGO CIENTÍFICO 1

### ACINETOBACTER BAUMANNII IN BRAZIL AND ITS RESISTANCE PROFILE: A SYSTEMATIC REVIEW

#### Abstract

The emergence of multidrug-resistant bacteria has been growing exponentially around the world. In this registered systematic review, studies on *A. baumannii*, its resistance profile, reservoirs, and associated risk factors in Brazil are presented. Results: Data from more than 3,000 patients were gathered, showing that *A. baumannii* is widely disseminated in the country, being associated with endemic clones (ST1, ST15, ST 25, ST79, ST162, ST730) and with the following genes: blaOXA23, blaOXA51, and blaOXA143. Two reports out of five identified multidrug resistance to polymyxin. Moreover, mortality rates varied between 43.7% to 81%, albeit the ST25 strain was associated with 100% mortality. Mortality was linked with the development of sepsis, respiratory infection, with age (>60 years), use of norepinephrine, and septic shock. The risk factors for infection were use of invasive device, previous antibiotic therapy, indication for nasogastric tube, hemodialysis, presence of comorbidity, and high SOFA score. Conclusions: The study stresses the lack of data with robust scientific evidence across the country. Hence, studies aiming at determining *A. baumannii* genes, associated factors for resistance are needed for supporting public policies to deter the dissemination of this pathogen.

**Keywords:** Acinetobacter, Critical care, Intensive care, Brazil. Resistant;

#### Introduction

The emergence of multidrug-resistant microorganisms has been growing exponentially around the world. The resistance stems from mutations, transposable genetic material (plasmids, transposons, and integrons), inadequate use of antimicrobials in humans, animals, and environments, constituting a global threat that requires effective interventions [1].

In 2008, Rice grouped six emerging bacteria capable of rapidly developing antimicrobial resistance mechanisms, called "ESKAPE bugs". They are *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter spp* [2].

Of the 31 species of the genus *Acinetobacter*, the one that stands out for its opportunism, and which causes numerous global outbreaks is the species *Acinetobacter baumannii* (*A. Baumannii*), reported by hospitals in Europe, North America, Argentina, Brazil, China, Taiwan, Hong Kong, Japan, and South Korea. *A. Baumannii* causes serious infections in hospitalized and critically ill patients, mostly those with severe underlying disease and undergoing invasive procedures; the infection is potentialized when there is a previous use of antimicrobials and due to *A. Baumannii* potential to acquire resistance phenotypes to multiple drugs [3-4].

In 2017, the Centers for Disease Control (CDC) claimed 8500 cases of infections by *A. baumannii* and 700 deaths in the U.S (5). Data from published studies might serve for decision-making in clinical interventions and for mapping the scope of

the problem related to *A. baumannii*, including its forms of transmission, incidence, and the multidrug-resistant profile. Given the literature mentioned above, the research question of this study is: Does multidrug-resistant *A. Baumannii* represents a threat to public health in Brazil?

Currently, there is no systematic review on the frequency of *A. baumannii* and its resistance profile in Brazil. Studies like this are of paramount importance for a comprehensive, robust understanding of the current epidemiological situation in the country. Beyond its immediate application for Brazilian health institutions, the study might aid in the management of *A. baumannii* infection in other regions, particularly developing countries.

## Methods

This is a systematic review (SR) of the literature review, covering national and international databases. The focus was on studies conducted in Brazil that reported on resistance profiles of *A. baumannii*, its potential reservoirs, and risk factors associated with colonization and infection among patients at intensive care units (ICUs). The review has been registered in the *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO; registration number CRD42021249563) and conducted following the PRISMA checklist [5-8].

### Search strategy

A preliminary search for previous SR was carried out in the Cochrane Library database with the descriptors "Acinetobacter", "Brasil", and "Brazil", which returned no SR results. Subsequently, the following string was adopted to perform the screening for potential studies: "Acinetobacter baumannii AND intensive care OR critical care AND resistant AND Brasil OR Brazil".

To identify potential studies, a survey was conducted in April and May 2021 in two databases: The National Library of Medicine (NCBI) and the Virtual Health Library (*Biblioteca Virtual em Saúde*; BVS). Both databases are free, encompassing almost all national scientific production in health sciences.

### Inclusion and exclusion criteria

Studies that provided data on the incidence of infections by *A. Baumannii*, (analytical, prospective, retrospective, randomized trials, experimental studies without randomization, cohort, and case-control) were considered eligible. Moreover, studies were included if data on ICUs and resistance profile was present, as well as if conducted in Brazil. Only reports written in Portuguese, Spanish, and English were considered. Since the focus of this review was on recent epidemiological data, studies were included if published in the last 5 (five) years. As such, research published more than 5 (five) years ago, developed in other countries, descriptive studies, literature reviews, and other designs were excluded (i.e., reviews, systematic reviews, editorials, letters, comments, conference abstracts, case reports, cross-sectional). Studies without a clear focus on *A. baumannii*, unpublished, or published in the gray literature were excluded.

### Data extraction and risk of bias assessment

Data were collected by two investigators blindly and independently. Researchers used a standardized form designed according to the inclusion and



exclusion criteria. The evaluation was carried out in two stages. Firstly, titles and abstracts were evaluated. Secondly, full texts were read and evaluated [5-8]. After these selection stages, a manual search was performed in the articles' references by the two researchers. Divergences when selecting studies were resolved by a third researcher assessment. The results obtained were then summarized in a table containing the following characteristics: study name, region of the study, database in which it was retrieved, journal name, study design and participants, methods, objectives, results, and conclusions.

The assessment of the risk of bias was performed by the researchers using the New Castle Ottawa Scale. Specific questionnaires per type of study were deployed [7, 9-11].

## Results

The first stage of the evaluation resulted in a total of nineteen (19) studies from the NCBI and fifteen (n=15) studies in the BVS database. These were classified according to the eligibility form prepared by the reviewers. In this stage, fourteen (n=14) articles were excluded due to duplicity. Six (n=6) articles were excluded for not allowing free access to the full content, all from NCBI. The remaining fifteen (n=15) articles were considered relevant twelve (n=12) at the NCBI and only three (n=3) at the BVS [11-30]. Five (5) articles were excluded by the judges for not meeting the inclusion criteria regarding the type of study of interest, one (n=1) article was excluded for not identifying the agent under study, and four (n=4) did not explicitly presented the research design [11, 24, 29, 31-32]. Thus, after full text evaluation, there was an agreement regarding the maintenance of five (n=5) articles, with just one (n=1) from the BVS. All studies were quantitative, with one case-control and four cohort investigations.

Next, considering the articles that met the inclusion and exclusion criteria, (n=5), a manual search was performed in the references of the selected articles, which resulted in no studies included based on pre-defined criteria [11-15].

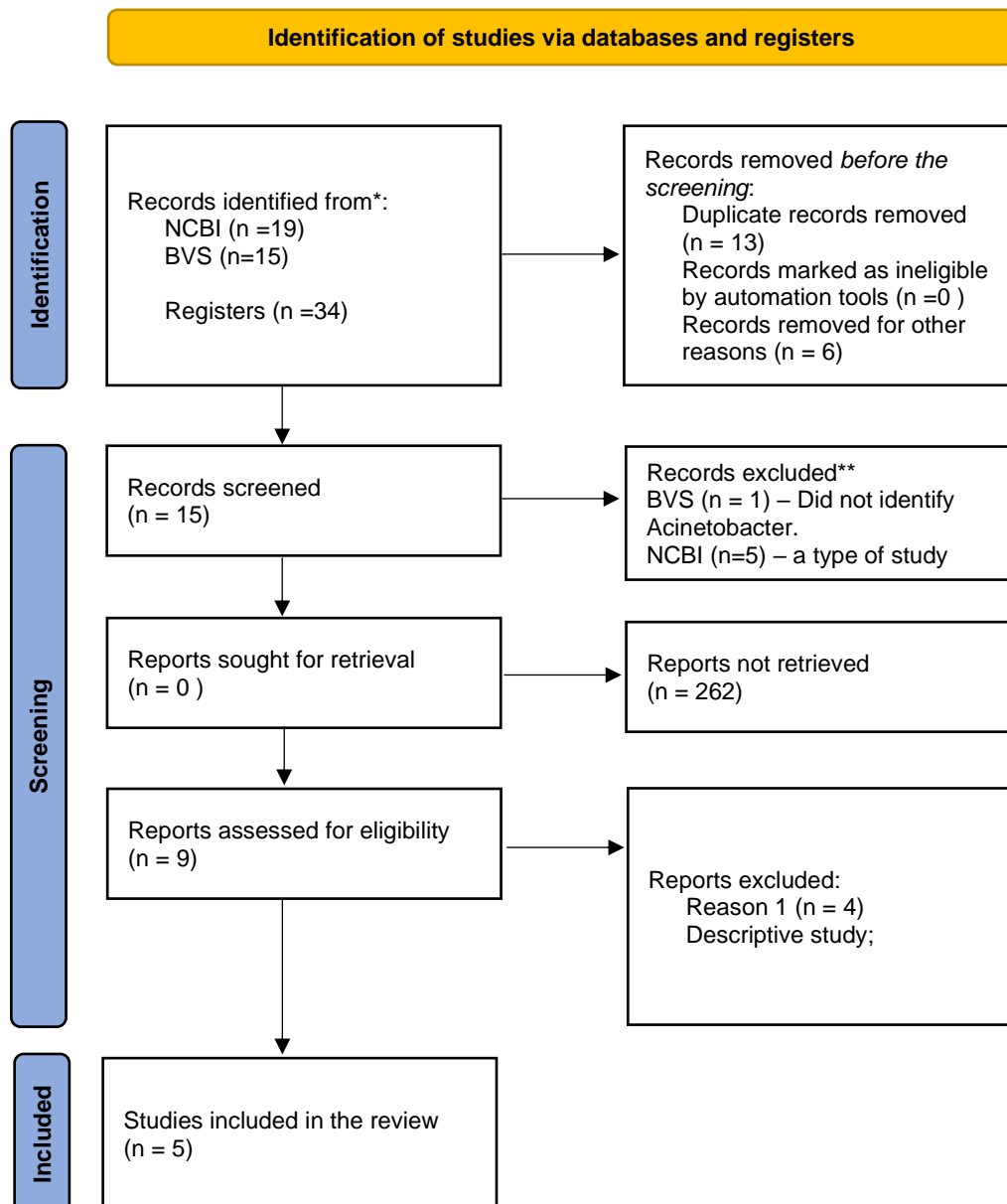


Figure 1: Study selection flowchart (PRISMA)

The characteristics of the studies are summarized in Table 1. Of the studies included, four were carried out in central Brazil, namely in Goiás (n=1), Minas Gerais (n=1), Mato Grosso (n=1), and Southern Mato Grosso (n=1) and one was conducted in the South (Paraná; n=1). Studies were conducted in intensive care units (n=4) and one (n=1) also reported data at hospital level. No experimental studies were identified in the databases. Most studies (n=4) identified the prevalence of carbapenemase-producing strains bla<sub>OXA-23</sub> in all samples analyzed. Two studies identified bla<sub>OXA-143</sub> and bla<sub>OXA-24</sub> as the most prevalent types, respectively [11, 14]. An association was identified between bla<sub>OXA-51</sub> and bla<sub>OXA-23</sub> in all strains [13]. Azevedo described the association of carbapenem resistance in producing strains bla<sub>OXA23-</sub> with the ISAb<sub>a1</sub> insertion sequence [14].

All studies describe broad resistance to carbapenems associated with the bla<sub>OXA-23</sub> and bla<sub>OXA-143</sub> genes. Strains with a resistance profile to Polymyxin and Tigecycline were likewise reported [11, 14].

In two studies, the predominant genotypes were ST1, ST15, ST25, ST79 (13), ST162, and ST730 (11). ST79 stood out as the most widespread clone. ST30 was associated with higher mortality while ST162 was associated with a higher probability of survival. ST1 had the greatest characteristic of endemicity in these studies [11, 13].

Mortality rates were demonstrated in 3 studies (43.7%, 59% and 81%) [11, 14-15]. One study associated the infection with poor prognosis, while other identified higher mortality in patients with sepsis and septic shock at the time of prescription of Polymyxin [14-15]. Respiratory infection, age >60 years and noradrenaline use determined the highest lethality and were, therefore, the main risk factors associated with *A. baumannii* [11]. In another investigation, all patients infected or colonized by the ST25 strain that produces bla<sub>OXA-23</sub> died [13].

Risk factors were assessed in 3 studies and included the use of invasive devices and previous antibiotic therapy [14], use of nasogastric tube, and hemodialysis. Previous use of cephalosporins and carbapenems was associated with a six-fold greater risk for CRAB, while the presence of comorbidity and SOFA scores were the predictors of mortality [15]. Biofilm formation was described in only one study, in which most isolates (76.8%) were able to form biofilm [12].

Table 1: Characteristics of the studies

Study, UF of Origin and Base	Jornal	Design and participants, time	and Study	Objective	Results and conclusions
NEVES et al, (2016) Minas Gerais, UFMG (BVS)	The Brazilian Journal Infection Diseases	500-bed tertiary teaching hospital, from December 2009 to December 2010. Prospective data collection of patients over 18 years old colonized with CRAB.		Investigate the genetic determinants and clonal resistance of a Carbapenem-resistant baumannii (crab) from isolates from patients admitted to an intensive care unit of a Brazilian hospital.	Risk factors for CRAB: invasive devices (83%) and previous antibiotic therapy (77%).  33 patients died during hospitalization (59%).  Carbapenem resistance is associated with a high prevalence of bla <sub>OXA-23</sub> (51.2%) and/or bla <sub>OXA-143</sub> genes (28%).  3 strains exhibited resistance to polymyxin (MIC ≥ 4g/ml) and 10 strains to tigecycline (MIC.2g/ml). Infection was associated with poor outcomes.
Castilho et al (2017) State of Goiás (NCBI)	PLOS One	A study included 5 intensive care units with 10 beds with patients infected with <i>A. Baumannii</i> from June to December 2010. Infection with less than 48 hours of admission was excluded.		Evaluate the susceptibility, biofilm formation, and genetic profiles of <i>A. baumannii</i> isolated from patients in different ICUs and correlate the MDR phenotype of these isolates with the ability to form a biofilm.	1333 patients included 64 with <i>A. Baumannii</i> infection in 84 isolates, with a frequency of 4.8%. Of the 64, 56 were infected (87.5%) and 6 (9.4%) were colonized.  Most isolates were resistant to beta-lactams and 91.1% were multiresistant (MDR). The most frequent gene was OXA-23 (55.1%), often associated with MDR strains. 76.8% of the isolates were able to form biofilm. The classes of effective antimicrobials were polymyxins and tigecycline.
da Silva et al (2018) Dourados, Mato	PLOS One	1:1 case-control study in two adult ICUs, from September/2013 to April/2015.		Describe the molecular characteristics and risk factors associated with <i>A.</i>	Of the 275 infections/colonization caused by <i>A. Baumannii</i> , 41 strains were OXA-23 producers. The predominant genotypes are ST1, ST15, ST25, ST79. ST79 was the most widespread clone. Patients

<b>Grosso do Sul</b> (NCBI)		<p>CASE: patients with oxa-23-producing <i>A. baumannii</i>.</p> <p>CONTROL: patients with negative isolates for <i>A. baumannii</i> in the first 48 hours after admission.</p> <p>19 months.</p>	<p><i>Baumannii</i> infections with OXA-23 production.</p>	<p>colonized or infected with the strain ST25 producing OXA-23 died.</p> <p>Associations between ISAbal / OXA-51 and ISAbal / OXA-23 were observed in all strains.</p> <p>Risk factors with multivariate analysis were: nasogastric tube, hemodialysis, and use of cephalosporin. 82.9% of patients had previous exposure to carbapenems. The use of cephalosporins resulted in six times greater risk of acquiring <i>A. Baumannii</i> producer oxa-23.</p>
<b>de Azevedo et al (2019)</b>  <b>Cuiabá, Mato Grosso</b> (NCBI)	Journal of Medical Microbiology	<p>Cohort</p> <p>Patients' clinical data were obtained from medical records.</p> <p>43 months</p>	<p>Evaluate the genetic diversity, resistance profiles, and prevalence of genes that confer antimicrobial resistance to <i>A. baumannii</i> isolates in two hospitals in Cuiabá, Mato Grosso, Central Brazil</p>	<p>87 patients with <i>A. Baumannii</i> isolates, 61 (70.2% ) with HAI, and 26 (29.8%) colonization.</p> <p>74 isolates (73.5%) were from patients in intensive care. The mortality rate was 43.7%. 80 isolates (91.9%) were resistant to imipenem and 86 sensitive to colistin (98.8%). The gene <i>blaOXA-23</i> (78.2%) and its insertion <i>ISAbal</i> (55.2%) were predominant, followed by <i>blaOXA-24</i> (55.2%) and <i>blaOXA-143</i> (28.7%). The <i>blaOXA-23 ISAbal</i> gene was independently associated with resistance to imipenem (<math>P &lt; 0.05</math>).</p> <p>Respiratory infection, age &gt; 60 years and use of norepinephrine were factors associated with lethality. ST730 (CC79) was associated with higher mortality (<math>P &lt; 0.05</math>) and ST162 (CC162) was associated with a higher probability of survival (<math>P &lt; 0.05</math>)</p>
<b>BENTO TALIZIN et al, (2020)</b>  <b>Londrina, Paraná</b> (NCBI)	PLOS ONE	<p>A historical cohort of patients who received polymyxin in the treatment of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in the ICU between January 1, 2017, and January 31, 2018.</p> <p>12 months</p>	<p>Analyze the use of polymyxin in the treatment of VAP in a teaching hospital where carbapenem-resistant gram-negative bacteria are endemic.</p>	<p>179 cases of VAP treated with polymyxin were identified. 158 (88.3%) had chronic diseases. There were 145 deaths (81%). Multivariate analysis showed an association of independent factors with mortality: the presence of comorbidities (<math>P &lt; 0.001</math>) and SOFA score on the day of polymyxin prescription (<math>P &lt; 0.001</math>).</p> <p>The 14-day survival probability analysis showed higher mortality associated with sepsis and septic shock at the time of polymyxin prescription (<math>P = 0.028</math> and <math>P &lt; 0.001</math>, respectively). <i>A. baumannii</i> was the etiologic agent in 121 cases of VAP (67.6%).</p>

## Discussion

Based on the review of studies published between 2016 and 2020, nosocomial infections caused by *A. baumannii* seem to represent a significant risk to the health of hospitalized patients, particularly in the ICU and, indisputably, if there is resistance to carbapenems. This risk is determined by the vulnerability of patients, particularly those with severe comorbidities and submitted to invasive procedures. Thus, ICUs become main sources of acquired infections, including *A. baumannii* [33].

The first outbreak of *A. baumannii* bla<sub>OXA-23</sub>-producing carbapenem-resistant described in Brazil occurred in 1999 in the city of Curitiba, State of Paraná, 14 years after the first identification of the enzyme in Scotland. Since then, several studies have identified this pathogen with a similar resistance profile in several Brazilian states [34].

In recent years, there have been significant differences in the incidence of *A. baumannii* in ICUs from different Brazilian states that are part of the studies included in this review. All of them reported isolates of *A. baumannii* with a high prevalence of

bla<sub>OXA-23</sub>, followed by bla<sub>OXA-51</sub>. One of the studies reported a strong association with resistance to Imipenem and the formation of biofilm at abiotic surfaces and at invasive devices. Studies conducted in Africa and Latin America corroborate the high prevalence of *A. Baumannii* bla<sub>OXA-23</sub> producing, while the bla<sub>OXA-143</sub> has only been described in Brazil among Latin American countries [11, 14, 35-36].

Biofilms are communities of bacteria organized within an envelope of substances. They are produced by the bacteria and protect chemical agents and antibiotics that are used to fight infections. Wet surfaces are more prone to biofilm formation; moreover, the greater the degree of adhesion, the harder it is to remove biofilms. The penetration of antimicrobials and the selective pressure exerted by them contribute to the development of resistance mechanisms by the bacteria present there [37-38].

Risk factors associated with the acquisition of *A. baumannii* and that may influence the rates of resistance and spread in the ICU identified in the studies were increasing age, comorbidities, invasive procedures, prolonged hospitalization, and previous exposure to many classes of antimicrobials [12,15]. A study carried out in several countries also linked these risk factors to a higher prevalence of infections and colonization in ICU environments; moreover, seasonality was cited as a considerable risk factor in warmer seasons [39].

There is a consensus that colonized or infected patients represent reservoirs for horizontal transmission and dissemination of multidrug resistance bacteria, especially in the ICU. Transfers of patients between units and health teams working in different institutions within the same city are facilitators for the occurrence of this transmission, which has been reported previously in Brazil [12].

The most frequent clonal variants observed in this review (ST15, ST79, ST51) are also the most frequent ones in South America for many years. Therefore, these variants are endemic, posing major risks in ICUs. Importantly, ST25 is associated with higher mortality. Hamidian and Nigro (2019) stressed the need for greater sequencing of strains across regions to better understand the global trajectories of these clones [40].

Among the six main strains analyzed, 15 clones were identified. Some cross-transmissions were detected, with clusters with more than 90% similarity related to a Polyclonal distribution [11].

Overall, there was a low risk of bias as assessed by the New Castle-Ottawa Scale tool (Table 2). This is partially explained because only epidemiological studies that included largely unselected patient cohorts from entire hospitals or individual departments/wards were eligible as per the protocol. All studies employed the National Health Surveillance Agency criteria to define hospital-acquired infections. However, there was a lack of national representation in the included studies and no experiments were identified, which might support future investigations.

Table 2: Assessment of the risk of bias New Castle-Ottawa Scale

Case-Control Study (n=1)	Selection		Comparability		Exposure			Total(0-9)	
	Adequate case definition	representati on	Selection of controls	Definitio n of controls	Control for important factor or additional factor	Verification of exposure	Same method for cases and controls		Non-respons e rate
1.Silva et al, 2018	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Cohort study (n=4)	Selection		Comparability		Outcome			Total(0-9)	
	Adequate representation of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Confidence in measuring the exposure	The outcome of interest not present at baseline	Control for an important or additional factor	Adequate outcome measurement	Long follow-up Enough for event development		Adequate cohort follow-up
1.Castilho et al,2017	*	*	*	*	*	*	*	*	8
2.Azevedo et al, 2019	*	*	*	*	**	*	*	*	9
3.Talizin et al,2020	*	*	*	*	**	*	*	*	9
4.Neves et al,2016	*	*	*	*	*	*	*	*	8

Considering the studies presented here, which included data from more than 3000 hospitalized patients, this systematic review presents robust evidence based on studies carried out in Brazil over the last five years on the resistance profile of *Acinetobacter baumannii*, the potential reservoirs, and risk factors associated with colonization and infection in ICUs. However, our study has some limitations, including the external validity of the results, which may have been affected due to the non-uniform distribution of the studied regions as 80% of data came from a unique region of the country. Another issue includes possible masking in both incidence and prevalence due to geographic proximity between the locations of the studies. We recognize the difficulty of adequately comparing the results obtained from tests for

pathogen identification and antimicrobial susceptibility carried out in various regions, which is possibly due to the lack of standardization on laboratorial methods.

## Conclusion

This study demonstrated the relevance of hospital-acquired infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, especially strains resistant to Carbapenems and Polymyxin. It characterized *Acinetobacter baumannii* as both a threat and a challenge to patients' health and safety in Brazil due limited treatment options, coupled with the occurrence of biofilm.

The evidence provided in this review points to the lack of studies with greater scientific robustness, while highlighting the need for data from different regions of the country to determine the wide range of genetic variety and resistance factors. These data might guide protocols to control transmission and could optimize national public policies for detecting and fighting this pathogen. Finally, more evidence can perhaps stimulate the study of substitutes for Polymyxin.

## Conflict of interest:

The authors declare that They have no competing interests.

## Funding:

This article has nor received any specific grant from funding agencies in the public, comercial or non-profit sectors.

## References

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde.pdf [Internet]. Available from: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=m6vpZEgtbjw%3D> . Accessed: october 3, 2021.
2. Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. J Infect Dis. 15 de abril de 2008;197(8):1079–81.
3. Scarcella AC de A, Scarcella AS de A, Beretta ALRZ. Infection related to health assistance associated to *Acinetobacter baumannii*: literature review. Rev Bras Análises Clínicas [Internet]. 2017;49(1). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.21877/2448-3877.201600361>. Accessed: september 6, 2021.
4. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, Rivera Reséndiz A, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. Antibiotics. April 23, 2020;9(4):205.
5. Lukovic B, Gajic I, Dimkic I, Kekic D, Zornic S, Pozder T, et al. The first nationwide multicenter study of *Acinetobacter baumannii* recovered in Serbia:



emergence of OXA-72, OXA-23 and NDM-1-producing isolates. *Antimicrob Resist Infect Control*. july 6, 2020;9:101.

6. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol E Serviços Saúde*. março de 2014;23(1):183–4.
7. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) Diretrizes metodológicas fatores risco prognostico.pdf [Internet]. Available from: [https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_fatores\\_risco\\_prognostico.pdf](https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_fatores_risco_prognostico.pdf). Accessed: december 29, 2021.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. july 21, 2009;6(7):e1000097.
9. Morgan RL, Thayer KA, Santesso N, Holloway AC, Blain R, Eftim SE, et al. A risk of bias instrument for non-randomized studies of exposures: A users' guide to its application in the context of GRADE. *Environ Int*. january, 2019;122:168–84.
10. Botelho F, Silva C, Cruz F. Explained epidemiology – Bias. 2010;6.
11. Neves FC, Clemente WT, Lincopan N, Paião ID, Neves PR, Romanelli RM, et al. Clinical and microbiological characteristics of OXA-23- and OXA-143-producing *Acinetobacter baumannii* in ICU patients at a teaching hospital, Brazil. *Braz J Infect Dis*. november, 2016;20(6):556–63.
12. Castilho SRA, Godoy CS de M, Guilarde AO, Cardoso JL, André MCP, Junqueira-Kipnis AP, et al. *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. *PLOS ONE*. May 5, 2017;12(5):e0176790.
13. da Silva KE, Maciel WG, Croda J, Cayô R, Ramos AC, de Sales RO, et al. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. *PloS One*. 2018;13(12):e0209367.
14. Azevedo FKSF de, Dutra V, Nakazato L, Pepato MA, Sousa ATHI de, Azevedo CCSF de, et al. New sequence types of *Acinetobacter baumannii* in two emergency hospitals in the Central-West region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. july 18, 2019;52:e20190077.
15. Bento Talizin T, Dantas de Maio Carrilho CM, Magalhães Carvalho Grion C, Tibery Queiroz Cardoso L, Toshiyuki Tanita M, Boll KM, et al. Polymyxin for treatment of ventilator-associated pneumonia in a setting of high carbapenem resistance. *PLoS ONE*. august 19, 2020;15(8):e0237880.
16. Moreira RRB, Viana GF, Moraes ACC de, Bastos M de S, Nishiyama SAB, Szczerepa MM dos A, et al. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* OXA-23 in old and new intensive care units without transfer of colonized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. september, 2018;39(9):1135–7.



17. Costa D m., Johani K, Melo D s., Lopes L k. o., Lopes Lima L k. o., Tipple A f. v., et al. Biofilm contamination of high-touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. *Lett Appl Microbiol.* 2019;68(4):269–76.
18. Deglmann RC, Oliveira D de, França PHC de. Perfil fenotípico de resistência à colistina e tigeciclina em um hospital público no Brasil. *Rev Epidemiol E Controle Infecção* [Internet]. 9 de outubro de 2019;9(4). Available from: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/13345>. Accessed: december 29, 2021.
19. Dias VC, Resende JA, Bastos AN, De Andrade Bastos LQ, De Andrade Bastos VQ, Bastos RV, et al. Epidemiological, Physiological, and Molecular Characteristics of a Brazilian Collection of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist.* october 1, 2017;23(7):852–63.
20. Ferreira T de O, Koto RY, Leite GF da C, Klautau GB, Nigro S, Silva CB da, et al. Microbial investigation of biofilms recovered from endotracheal tubes using sonication in intensive care unit pediatric patients. *Braz J Infect Dis.* september 1, 2016;20(5):468–75.
21. Maciel WG, Silva KE da, Croda J, Cayô R, Ramos AC, Sales RO de, et al. Clonal spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* march 1, 2018;98(3):300–4.
22. Marcolan De Mello M, De Barros PP, de Cassia Bernardes R, Alves SR, Ramanzini NP, Figueiredo-Godoi LMA, et al. Antimicrobial photodynamic therapy against clinical isolates of carbapenem-susceptible and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Lasers Med Sci.* dezembro, 2019;34(9):1755–61.
23. Gomes GPLA, Souza ACS e, Leão-Vasconcelos LSN de O, Costa D de M, Alves SB, Neves HCC, et al. Manual resuscitators in successive use in the same patient: reservoir of multi- and extensively resistant bacteria. *J Hosp Infect.* january 1, 2017;95(1):87–90.
24. Polotto M, Casella T, Tolentino FM, Mataruco MM, Porto NKM, Binhardi MFB, et al. Investigation of carbapenemases and aminoglycoside modifying enzymes of *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from patients admitted to intensive care units in a tertiary-care hospital in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 53:e20190094.
25. Quillici MCB, Resende DS, Gonçalves IR, Royer S, Sabino SS, Almeida VF de, et al. Gram-negative bacilli bacteremia: a 7 year retrospective study in a referral Brazilian tertiary-care teaching hospital. *J Med Microbiol.* 70(1):001277.
26. Rossi F, Girardello R, Cury AP, Di Gioia TSR, Almeida JN de, Duarte AJ da S. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. *Braz J Infect Dis.* january 1, 2017;21(1):98–101.
27. Rocha IV, Xavier DE, Almeida KRH de, Oliveira SR de, Leal NC. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clones persist on hospital inanimate surfaces. *Braz J Infect Dis.* September 1, 2018;22(5):438–41.

28. Zonta F do NS, Roque M da S, Silva RGS da, Ritter AG, Jacobsen FT. Colonização por ESKAPES e características clínicas de pacientes críticos. *Enferm Glob.* june 18, 2020;19(3):214–54.
29. Shinohara DR, Saalfeld SM dos S, Martinez HV, Altafini DD, Costa BB, Fedrigo NH, et al. Outbreak of endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)–specific intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* march 9, 2021;1–3.
30. Tavares LCB, Cunha MPV, de Vasconcellos FM, Bertani AM de J, de Barcellos TAF, Bueno MS, et al. Genomic and Clinical Characterization of IMP-1-Producing Multidrug-Resistant *Acinetobacter bereziniae* Isolates from Bloodstream Infections in a Brazilian Tertiary Hospital. *Microb Drug Resist.* november 1, 2020;26(11):1399–404.
31. Brasiliense D, Cayô R, Streling AP, Nodari CS, Barata RR, Lemos PS, et al. Diversity of metallo- $\beta$ -lactamase-encoding genes found in distinct species of *Acinetobacter* isolated from the Brazilian Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. may 30, 2019;114. Available from: <http://www.scielo.br/j/mioc/a/NQBLpnZmLMRzqKpJCx3wDDs/?lang=en>. Accessed: october 3, 2021.
32. Deglmann RC, Kobs VC, Oliveira D de, Burgardt P, França PHC de, Pilonetto M. Earliest identification of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1 (NDM-1) in *Acinetobacter pittii* in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 27 de junho de 2019;52. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ksmQFndJGKWgHXFLScbyhjk/?lang=en>. Accessed: october 3, 2021.
33. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* december 5, 2019;8(1):1747–59.
34. Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HAPHM, Castro MES, Stier CJN, Bragagnolo KL, et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Enzyme in Curitiba, Brazil. *J Clin Microbiol.* july, 2003;41(7):3403–6.
35. Kindu M, Derseh L, Gelaw B, Moges F. Carbapenemase-Producing Non-Glucose-Fermenting Gram-Negative Bacilli in Africa, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Microbiol.* november 4, 2020;2020:e9461901.
36. Rodríguez CH, Nastro M, Famiglietti A. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. *Rev Argent Microbiol.* july 1, 2018;50(3):327–33.
37. Davey ME, O'toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* december, 2000;64(4):847–67.

38. Lima JL da C, Alves LR, da Paz JNP, Rabelo MA, Maciel MAV, de Moraes MMC. Analysis of biofilm production by clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(3):310–6.
39. Kurihara MNL, de Sales RO, da Silva KE, Maciel WG, Simionatto S. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings. *Rev Soc Bras Med Trop*. 53:e20200248.
40. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genomics* [Internet]. 1º de outubro de 2019;5(10). Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/mgen/10.1099/mgen.0.000306>. Accessed: december 29, 2021.

## 6. ARTIGO CIENTÍFICO 2



Advances in Infectious Diseases, 2022, \*, \*-\*

<https://www.scirp.org/journal/aid>

ISSN Online: 2164-2656

ISSN Print: 2164-2648

### Risk factors associated with *Acinetobacter baumannii* infections in patients' isolates in an Intensive Care Unit of a Public Hospital in Paraná

**How to cite this paper:** Author 1, Author 2, and Author 3 (2022) Paper Title. \*\*\*\*\*, \*,\*.\*.

[https://dx.doi.org/10.4236/\\*\\*\\*\\*.2022.\\*\\*\\*\\*\\*](https://dx.doi.org/10.4236/****.2022.*****)

**Received:** \*\*\*\* \*,\*\*

**Accepted:** \*\*\*\* \*,\*\*

**Published:** \*\*\*\* \*,\*\*

Copyright © 2022 by the author(s) and Scientific Research Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

#### Abstract

To identify risk factors for *A. baumannii* infection in isolated patients hospitalized in an Intensive Care Unit (ICU) of a tertiary public hospital in Paraná, Brazil. A retrospective paired case-control study (ratio 1: 2) was conducted from January 2018 to December 2020. Patients in the case group hospitalized in the ICU with *A. baumannii* (n=68 cases) were compared with patients in the control group without Infection by *A. baumannii* (n=136) matched by age ( $\pm 10$  years), sex, ICU stay ( $\pm 5$  days). Conditional multiple logistic regression was used to determine statistically significant risk factors based on the results of bivariate analyses. Mortality was higher in infected (cases) than in non-infected patients (51.5% vs. 39.7%). The incidence and bacterial resistance increased annually. At bivariate analysis, cases had longer hospital stays (median 35 vs. 22 p<0.001) and longer remained in the ICU (median 23 vs. 16, p<0.001). A long time of use of a central venous catheter (median 25 vs. 18, p>0.001), the vesical catheter (median 29 vs. 20, p<0.001), and mechanical ventilation (median 17 vs. 12, p<0.001). Cases also presented a higher frequency of admission by transfer from another unit (p<0.001) previous hospitalization (p=0.011), colonization (p<0.001), surgical procedure (p=0.013), and use of an enteral tube (p=0.011) than controls. The multivariate analysis showed that hospitalization time (OR=1.06; CI<sub>95%</sub>:(1.03-1.08), transfer from another unit (OR=5.03; CI<sub>95%</sub> 2.30-10.98) and colonization (OR= 9.32; CI<sub>95%</sub> 3.52-24.72) were independently associated with infection. We showed an increase in Infections by *A. baumannii* and antimicrobial resistance, need for surveillance, and constant evaluation of control actions. Risk factors were colonization, previous hospitalization, and hospitalization time. Knowing them is essential for the decision-making of professionals and optimization of prevention, control, and therapeutic management actions.

Keywords

## 1. Introduction

Care-related infections (AIs) have been reported exponentially worldwide, mainly *A. baumannii*, an emerging nosocomial pathogen that causes severe infections in hospitalized patients [1]. It was defined as a critical priority by the World Health Organization (WHO), for its ability to rapidly develop antimicrobial resistance mechanisms [2,3]. The mechanisms responsible for development and transference are the occurrence of mutation and the presence of transferable genetic material (plasmid, transposons, and integrons), inadequate and indiscriminate use of antimicrobials in human and animal health. The latter plays a picker of resistant strains, requiring effective interventions to minimize this problem [4].

Data from 2017 from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) indicate that in the United States in 2017, there were 8,500 cases of *A. baumannii* infections with 700 deaths [5]. In Brazil, studies have shown that *A. baumannii* is widely disseminated and with high resistance to imipenem ranging from 81% to 91.9% and colistin sensitivity of 98.8%. Mortality rates ranged from 43.7% to 81% in Those infected with *A. baumannii* [6,8-9]. In Paraná, data from 2018 and 2019 Online Hospital Infection Notification System (SONIH), showed that the *Acinetobacter Baumannii* Complex ranked fifth position among reported microorganisms, moving upwards to the second position in 2020. During the first quarter of 2021, in the presence of the COVID-19 pandemic, there was a 90% increase in the shipment of resistant clinical isolates when compared to 2019 and 99% were resistant to carbapenems. Resistance to polymyxin reached 20% of the isolates in the period. [10-12]

In a previous study conducted at the same institution, it was found that *A. baumannii* is endemic in the health service, reinforcing the findings of the literature that the longer hospitalizations, the transfer of other hospital services, and pneumonia associated with mechanical ventilation were considered significant risk factors for the presence of *A. baumannii* multidrug-resistant. It was found that 72.4% of the cases of *A. baumannii* were detected in the ICU, reinforcing the importance of a study directed to this hospitalization ward, since it aggregates all factors considered relevant to the presence of the bacterium and the worst outcome to the patient. [13] Thus, it is intended with this study to identify the risk factors for Infection by *A. baumannii* in clinical isolates of patients in an Intensive Care Unit of a Public Hospital of Paraná.

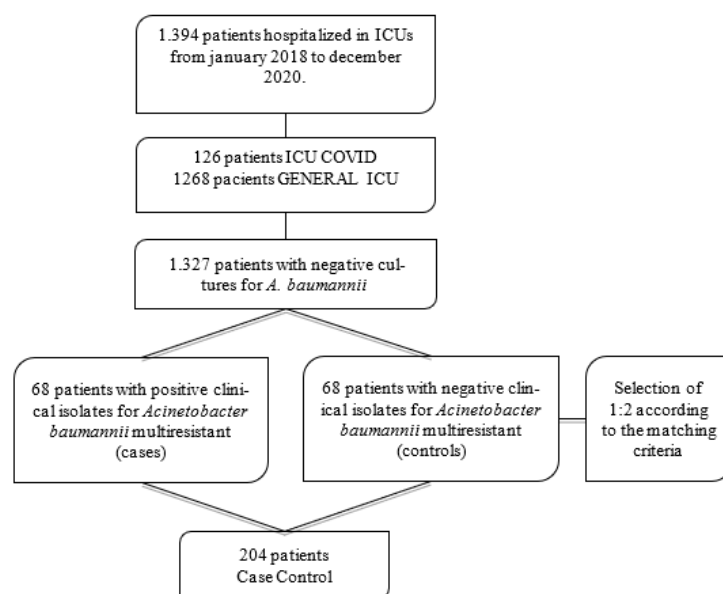
## 2. Materials and Methods

A paired case-control study with retrospective inclusion of cases and simultaneous selection of controls (1:2 ratio) was designed. One patient

\*\*Special description of the title (disenheable)

defined as a case that was hospitalized in an intensive care unit (ICU) had positive cultures for *A. baumannii* resistant to more than three classes of antimicrobials. Two controls were individually matched for each case by age ( $\pm 10$  years), gender and ICU stay ( $\pm 5$  days). The controls were selected among patients with negative cultures for *A. baumannii* (Figure 1).

Data collection occurred from January 2018 to December 2020, at the Walter Alberto Pecóits Regional Hospital, which has 130 beds, exclusively accredited by the Unified Health System (SUS), of which 20 pertains to the ICU.



**Figure 1.** Study recruitment flowchart and case and control screening process.

Data were collected from secondary sources, electronic medical records, intensive care unit records, and hospital infection control centers of patients treated by the study service, which were grouped into: demographic and hospitalization data - age, gender, year, ICU stay, the form of admission (referred from another hospital or direct from the community), diagnosis of hospitalization (morbidity) and the number of comorbidities. Prognostic index - Estimated percentage of death predicted by APACHE II at admission considering the clinical picture. Risk factors - Recent previous hospitalization, use of invasive devices (catheter venous central, catheter vesical, and intubation), time of use of each device: days of use of the central venous catheter (CVC), of the vesical catheter (SVD), of the mechanical ventilation (VM) and use of an enteral tube. Hemodialysis procedure, previous antimicrobial use, and surgical procedure. Microbiological data - colonization, infection, isolated microorganism, antimicrobial resistance profile, site of infection (tracheal aspirate, nasal and rectal *swab*, blood culture, catheter tip, urine, wound, scar, pleural fluid), internment time until colonization and patient outcome (hospital discharge/death). The clinical isolates were obtained from the identification of signs and symptoms suspected of sepsis in patients hospitalized in the general ICUs and Covid in the period. Surveillance cultures were performed at the time of admission and later every week in those with previous negative results.

Microbiological information was obtained from the laboratory reports of the school laboratory UNISEP (2018) and Biolabor (2019-2020) and epidemiological surveillance records of the Hospital Infection Control Commission (CCIH). Microbiological analyses were performed by manual disc-diffusion tests and microdilution polymyxin testing by the UNISEP Laboratory in 2018, following the criteria of the sensitivity protocol of the

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) [14]. From 2019, semi-automated analysis began with Micro Scan 4, microdilution polymyxin test, and PCR (polymerase chain reaction) is performed using the protocol of The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [15]. According to SESA Resolution No. 0674/2010 and SESA Resolution No. 096/2018, the positive samples were sent to the Central Laboratory of Paraná (LACEN-PR), for genetic research. The latter performs automated proves with \*Vitek 2 and PCR for research of the bla<sub>OXA-23</sub> [16-17].

Descriptive analyses were performed, using absolute (n) and relative (%) frequencies for categorical variables and measures of central tendency (mean and median) and dispersion (standard pattern and interquartile interval) for quantitative variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the distribution of the data. Since the assumption of normal distribution was not met for most variables, the Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables between cases and controls. The Chi-square test with Yates continuity correction was used to verify the association between the categorized risk factors (independent variables) and Infection by *A. baumannii* (case/control). After the crude analyses, binary logistic regression models were constructed to identify the main factors associated with *A. baumannii* infection. Initially, the variables with  $p < 0.20$  in the crude analyses were tested individually in the models. Next, the final model (multivariate) was constructed with the manual input of the variables from the highest to the lowest odds ratio. Only the variables remained in the adjusted model, which remained significant ( $p < 0.05$ ). Thus, the results of the adjusted odds ratio and 95% confidence interval (logistic regression indicators) are presented only for the variables that comprised the final model. All analyses were performed in the SPSS 25.0 program.

The project was submitted for approval to the Ethics and Research Committee of the State University of Western Paraná (UNIOESTE), Opinion no. 4.681.274, and the Ethics and Research Committee of the co-participant institution – worker’s Hospital/SES/PR, Opinion no. 4.709.284.

### 3. Results

During the study period, a total of 1,394 patients were hospitalized in the General ICUs and COVID. 67 cases and 134 controls were included. In the case group, all isolates were resistant to carbapenems, and none were resistant to polymyxin. About aminoglycosides, in the period there was an annual increase in resistances 2018 (n=1), 2019 (n=7), and 2020 (n=13). Colonization occurred in 25 patients, of these 60% (n=15), had a diagnosis of infection by *A. baumannii*. On the nasal swab and rectal swab collection for surveillance at ICU admission, 26.7% (n=4) presented intestinal colonization.

**Table 1** shows the main characteristics of cases and controls, unspecified trauma was the most common cause of hospitalization, while respiratory disorders were the second leading cause among cases and septicemia was among controls. Regarding the site of infection, almost 70% of the positive isolates for *A. baumannii* were aspirated tracheal, while a percentage of 10.3% of the controls had an infection. Finally, we observed a slightly longer time from hospitalization to colonization and a higher proportion of deaths among cases.

Variable	Case (n = 68)		Control (n = 136)	
	n	%	n	%
Sex				



Male	46	67,6	92	67,6
Female	22	32,4	44	32,4
<b>Age</b>				
Up to 60 years	28	41,2	50	36,8
More than 60 years	40	58,8	86	63,2
<b>Year</b>				
2018	13	19,1	26	19,1
2019	18	26,5	36	26,5
2020	37	54,4	74	54,4
<b>Diagnosis of hospitalization</b>				
Digestive tract disease	8	11,8	10	7,4
Unspecified trauma	19	27,9	33	24,3
Cardiovascular disease	4	5,9	19	14,0
Septicemia	8	11,8	25	18,4
Respiratory disorder	16	23,5	13	9,6
Genitourinary system disease	5	7,4	13	9,6
High-risk pregnancy woman	1	1,5	0	0,0
Neurological disorder	2	2,9	13	9,6
Covid-19	5	7,4	10	7,4
<b>Site of infection</b>				
None	11	16,2	104	76,5
Tracheal aspiration	46	67,6	14	10,3
Blood cultures	1	1,5	7	5,1
Urine	8	11,8	11	8,1
Wound	2	2,9	0	0,0
<b>Internment time until colonization</b>				
Up to 10 days	10	40,0	5	62,5
More than 10 days	15	60,0	3	37,5
<b>Outcome</b>				
Death	35	51,5	54	39,7
Discharge	33	48,5	82	60,3

**Table 1.** General characteristics of cases (n=68) and controls (n = 136) hospitalized in an ICU in a Public Hospital in Paraná, Brazil from January 2018 to December 2020.

The cases presented longer hospitalization time, longer ICU time, in addition to a greater number of days using the central venous catheter, the urinary catheter, and mechanical ventilation when compared to controls. In addition, the cases presented a higher frequency of admission by transfer from another health unit, previous hospitalization, colonization, surgical procedure, and use of enteral catheter than controls (**Table 2**).

Continuous variables	Case (n = 68)		Control (n = 136)		p
	Mean/Median	DP/IQ	Mean/Median	DP/IQ	
Hospital stays (days)	34,8/35	17,2/22	23,8/22	11,5/14	<0,001
ICU stays (days)	25,4/23	15,5/19	16,8/16	6,8/0	<0,001
Estimated mortality - percentage - APACHE-II	45,3/47	21,3/27	41,9/40	21,7/31	0,200



Number of morbidities	1,4/1	1,3/2	1,3/1	1,3/2	0,570
CVC Days	28,7/25	15,2/20	18,8/18	9,5/12	<0,001
SVD Days	30,9/29	16,1/21	21,1/20	10,2/13	<0,001
VM Days	21,4/17	15,6/17	11,9/12	8,6/13	<0,001
<b>Categorical variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Form of hospital admission</b>					<0,001
Community	36	52,9	115	84,6	
Transfer of another health unit	32	47,1	21	15,4	
<b>Recent prior hospitalization</b>					0,011
No	33	48,5	91	66,9	
Yes	35	51,5	45	33,1	
<b>Colonization</b>					<0,001
No	43	63,2	128	94,1	
Yes	25	36,8	8	5,9	
<b>Surgical procedure</b>					0,013
No	32	47,1	90	66,2	
Yes	36	52,9	46	33,8	
<b>Hemodialysis</b>					0,468
No	47	69,1	102	75,0	
Yes	21	30,9	34	25,0	
<b>Enteral tube</b>					0,011
No	2	2,9	22	16,2	
Yes	66	97,1	114	83,8	
<b>Use of previous antimicrobial</b>					0,265
No	2	2,9	11	8,1	
Yes	66	97,1	125	91,9	

**Table 2.** Bivariate analyses of factors associated with *A. baumannii* infection in ICU patients in a Public Hospital in Paraná, Brazil, from January 2018 to December 2020.

**Note.** DP, standard deviation; IQ, interquartile range; CVC, central venous catheter; SVD, vesical catheter; VM, mechanical ventilation.

After the crude analyses, **Table 3** shows the logistic regression models with the main factors associated with Infection by *A. baumannii* in an adjusted manner. Considering the final model, the time of hospitalization, the form of hospital admission, and colonization were independently associated with the outcome. The main predictor was colonization, with an odds ratio almost 10 times higher in cases than in controls. In addition, we observed that each day of hospitalization increases by 6% the chance of Infection by *A. baumannii* and that admission by transfer from another health unit increased the chance of infection by 403%.

<b>Risk factors</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>Adjusted OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>Hospital stays (days)</b>	1,06 (1,03-1,08)	<0,001	1,06 (1,03-1,08)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ICU stay (days)</b>	1,08 (1,04-1,12)	<0,001	---	---
<b>CVC Days</b>	1,07 (1,04-1,10)	<0,001	---	---
<b>SVD Days</b>	1,06 (1,03-1,09)	<0,001	---	---
<b>VM Days</b>	1,08 (1,04-1,11)	<0,001	---	---
<b>Form of hospital admission</b>				
Community	1		1	
Transfer of another health unit	5,05 (2,59-9,85)	<0,001	5,03 (2,30-10,98)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Recent prior hospitalization</b>				
No	1			
Yes	2,24 (1,23-4,06)	0,008	---	---
<b>Colonization</b>				
No	1		1	
Yes	9,60 (4,03-22,89)	<0,001	9,32 (3,52-24,72)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Surgical procedure</b>				
No	1			
Yes	2,09 (1,15-3,78)	0,015	---	---
<b>Enteral catheter</b>				
No	1			
Yes	6,22 (1,42-27,29)	0,015	---	---

**Table 3.** Crude and adjusted models of factors associated with *A. Baumannii* infection in patients hospitalized in an ICU in a Public Hospital of Paraná, Brazil, from January 2018 to December 2020.

**Note.** CrudeOR, the odds ratio of bivariate analyses; AdjustedOR, the odds ratio of the multivariate analysis; CI, confidence interval; CVC, central venous catheter; SVD, vesical catheter; VM, mechanical ventilation.

## 4. Discussion

*A. baumannii* is an etiological agent defined as of critical interest in ICUs by the WHO, due to its ability to develop rapid resistance to multiple antimicrobials and unfavorable clinical outcomes. Economic burdens and physical, functional, and psychological consequences are also substantial [2,18].

Our study is in agreement with epidemiological data of other studies that indicate that *A. baumannii* is responsible for 54% of ICU infections and 5% inwards [5]. A systematic review with a meta-analysis conducted in the African (AFR), Eastern Mediterranean (EMR), and European (EUR) regions of the WHO shows that Infections by *A. baumannii* in the ICU corresponded to 15.3% (95% CI 11.7-19.7%) of all infection, with 20.9% (95% CI 16.5-26.2%) in ICUs. While in clinic wards it was 16.3% (95% CI 8.0-30.5%). Furthermore, the incidence and prevalence of *A. baumannii* infections are 10-50 times lower in studies covering the entire hospital than in those based only on the ICU [19]. In Brazil, most of the studies surveyed were developed in ICUs [6-9,20].

All clinical isolates in our study were resistant to carbapenems and demonstrated an increase in resistance to aminoglycosides and penicillin with beta-lactams over the years. None showed resistance to polymyxin. 211 laboratories in 20 European countries recorded rates of more than 50% of clinical isolates with Carbapenem-Resistant *A. baumannii* between 2015 and 2017. Most laboratories were in Greece (n=12), Turkey (n=11), Italy (n=9) and Romania (n=7) [21]. A multicenter study in Serbia showed that 280 of the 2,401 clinical samples studied identified the presence of *A. baumannii* in 11.6%. 227 of the isolates were sensitive to colistin (95.7%), 178 to tigecycline (75.1%), and 10 were classified as resistant to pandrugs [5]. In Latin America, the carbapenem resistance rate was 90% for *A. baumannii* in different countries between 2002 and 2013 [22]. Data from the Central Laboratory of the State of Paraná highlighted *A. baumannii* as the fifth most frequent agent in 2019, and the second in 2020, with high rates of resistance to carbapenems and emergence of resistance to polymyxin [11-12].

In contrast, records of Respiratory Clinical Isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2016 to 2019) showed increased meropenem susceptibility from 34.7% in 2016 to 71.0% in 2019 in Western Europe and from 54.6% to 70.4% during the same period in the United States. Colistin and tobramycin were active for more than 50% of the isolates [23]. Other studies conducted in Germany and Lebanon have also demonstrated reduced resistance over the years added to continuous efforts in antimicrobial control and infection prevention and control measures [24-25]. Studies suggest that treatment with varied antimicrobials and extensive use of carbapenems, piperacillin/tazobactam, and vancomycin increased resistance profile of strains year by year [26-27]. However, there is insufficient data to define a combination of antibiotics for treatment for that micro-organism. The recommendation in the literature is to be combined with antibiotics to obtain synergism of antibacterial activity and thus amplify their efficacy [28-29].

The risk factors for *A. baumannii* in the ICU were colonization, transfer of another unit, and the time of hospitalization. The colonization was the greatest factor, being in cases 10 times greater than in controls. Colonized or

infected patients represent reservoirs for horizontal transmission and dissemination of multi-resistant mainly in ICUs [9,30-32]. A high rate of colonization during ICU stay is associated with transmission among patients through the health team, inanimate objects and environmental surfaces, medical devices, and ineffective infection control measures [32]. Health teams working in different institutions within the same city can be facilitators for the occurrence of this transmission [9].

The transfer of another health unit increased the chance of infection by 403%. A 10-year longitudinal study in Central Europe identified that of a total of 76 patients colonized at admission, 56% (n=44) by *A. baumannii*, 24% (n=16) were received from countries outside the European Union [33].

We identified that each day of hospitalization increases by 6% the chance of acquiring infection by *A. baumannii* in our study. Longer hospital stay has been associated with high mortality rates in the ICU [13,34-36]. Colonization and infection by carbapenem-resistant enterobacteria also prolong the time of hospitalization and are associated with higher mortality rates between 25% and 70% [34-35,37-38].

Mortality in cases was 51.5% (35/68) and in controls, 39.7% (54/136), i.e., around 12% higher among cases, and infection is a contributing factor to death. Considering that the estimate of mortality calculated by APACHE II at admission had a negligible difference between cases and controls (mean/median 45,3/47 vs. 41.9/40) The EPIC II study (2007) included 1.265 ICUs from 75 countries and reported an ICU mortality rate in infected patients was twice as high when compared to uninfected patients (25% [1688/6659] vs. 11% [682/6352], respectively;  $p < 0,001$ ), as well as the hospital mortality rate (33% [2201/6659] vs 15% [942/6352];  $p < 0,001$ ), respectively [35]. Another international study in 2017 conducted in 1.150 centers from 88 countries demonstrated Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* infections (OR=1.40 [95% CI, 1.08-1.81];  $p = 0.01$ ) independently associated with a high risk of death when compared to infection by another microorganism [39]. High mortality rates are identified in other countries, from 74.1% in Morocco and 43.7% to 81% in Brazil [7-8,40].

In the bivariate analysis, the factors associated with *A. baumannii* infection were the time of hospitalization, longer ICU time, longer number of days using invasive devices (CVC, SVD, and VM), admission by transfer from another health unit, previous hospitalization, colonization, surgical procedure and use of the enteral tube. Other international and national studies corroborate the factors associated with *A. baumannii* infection found in this study, the most frequently reported being: length of stay in the ICU [33, 35-40], central venous catheterization [38,40-42], mechanical ventilation [37-38,40,42], urinary device [38,40-42], use of the enteral tube [25,32,37,41,43] and previous use of antimicrobials [6,20,25,35-39,40-41,43]. Those with lower frequency were invasive procedure [40], previous colonization [38], comorbidities [7,38-39], APACHE-II (39,41,43), hemodialysis (25,38-39) and SOFA score [7].

The use of invasive devices for a long time has been associated with the extraordinary ability to form biofilm and survival of *A. baumannii* on abiotic surfaces of medical and non-medical objects, in dry or humid environments [5,44-45]. One of the important virulence factors of *A. baumannii*, fibronectin-binding proteins (FPBs), are the main responsible for the pathogen's adhering to implantable materials [46]. While the formation of type I pili (CSU pili) is essential in the formation of biofilms and their maintenance on abiotic surfaces such as polystyrene [47]. Prolonged contact

of biofilm with the host has been reported as the cause of outbreaks of medical device-related infections and ventilatory-associated pneumonia [48].

Use of mechanical ventilation was significantly higher in cases than in controls (mean/median 21.4/17 vs. 11.9/12) as well as respiratory tract infections (46/69, 67,11%). A previous study in the same institution also showed a higher prevalence of pneumonia associated with mechanical ventilation (OR = 4.48; IC 95%: 1.55 – 13.00; p = 006) [13]. In other countries, the incidence density of ventilator-associated pneumonia (VAP/1000 patient-days) ranged from 8.9 to 39.6 in Saudi Arabia, 11.8 in India, 14.7 in Southeast Asia, 15.2 in Poland, 21.40 in Nepal, and 36.3 in Brazil [49,36,50,51,41,7]. These studies confirm the association of longer use of invasive devices, especially time on mechanical ventilation, as an important risk factor for ventilator-associated pneumonia caused by *A. baumannii*.

The use of an enteral tube was independently associated with *A. baumannii* infection in this study. Other studies also corroborate this finding [20,32]. An in vitro study showed that the PH of hydrochloric acid (<4%) was able to eliminate 99.9% of enterobacteria in 30 minutes and constitutes one of the barriers to the progression of these bacteria to the intestinal tract [52]. Other studies also point to gastric acid suppression as a risk factor for colonization of the gastrointestinal tract by multidrug-resistant enterobacteria, especially in the use of proton pump inhibitors [53-55]. In this context, the enteral tube circumvents and buffers the natural barrier imposed by gastric acid and may contribute to intestinal colonization of *A. baumannii* [55].

## 5. Conclusions

Our results showed an increase in the incidence of infection accompanied by increased antimicrobial resistance year by year in the study period. The risk factors associated with infection were colonization, transfer from another health unit, and hospitalization time. Few studies have verified the use of an enteral tube as an invasive device that can contribute significantly to the colonization of the gastrointestinal tract by eliminating the gastric barrier. In our service, therapeutic options have become limited, evidencing the need for evaluation and planning of prevention actions focused on institutional reality. Therefore, knowing the risk factors that present themselves in the service is essential to guide decision-making and implement impact measures that can prevent the chain of transmission of Infections by *A. baumannii*. Future studies will be included to assess its impact and efficacy.

## Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

## References

- [1] Nutman A, Glick R, Temkin E, Hoshen M, Edgar R, Braun T, et al. (2014) A case-control study to identify predictors of 14-day mortality following carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(12), e1028–e1034. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12716>

- [2] Chagas T. P. G. (2015) Characterization of *Acinetobacter* spp. multirresistentes produtores de carbapenemases, do tipo OXA e NDM, isolados de diferentes regiões do Brasil. Ph.D. Thesis, Fiocruz, Brasil. [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/23208/2/thiago\\_chagas\\_ioc\\_dout\\_2015.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/23208/2/thiago_chagas_ioc_dout_2015.pdf)
- [3] Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. (2020) Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics*, 9(3):119. <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/3/119>
- [4] BRASIL. (2018) National Action Plan for The Prevention and Control of Antimicrobial Resistance in the Scope of Single Health 2018-2022. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/20/af-pan-br-17dez18-20x28-csa.pdf>
- [5] Lukovic B, Gajic I, Dimkic I, Kekic D, Zornic S, Pozder T, et al. (2020) The first nationwide multicenter study of *Acinetobacter baumannii* recovered in Serbia: emergence of OXA-72, OXA-23 and NDM-1-producing isolates. *Antimicrob Resist Infect Control*, 9:101. <https://dx.doi.org/10.1186/s13756-020-00769-8>
- [6] Neves FC, Clemente WT, Lincopan N, Paião ID, Neves PR, Romanelli RM, et al. (2016) Clinical and microbiological characteristics of OXA-23- and OXA-143-producing *Acinetobacter baumannii* in ICU patients at a teaching hospital, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(6):556–63. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.08.004>
- [7] Bento Talizin T, Dantas de Maio Carrilho CM, Magalhães Carvalho Grion C, Tibery Queiroz Cardoso L, Toshiyuki Tanita M, Boll KM, et al. (2020) Polymyxin for treatment of ventilator-associated pneumonia in a setting of high carbapenem resistance. *PLoS One*, 15(8):e0237880. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0237880>
- [8] Azevedo FKSF de, Dutra V, Nakazato L, Pepato MA, Sousa ATHI de, Azevedo CCSF de, et al. (2019) New sequence types of *Acinetobacter baumannii* in two emergency hospitals in the Central-West region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 52:e20190077. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0077-2019>
- [9] Castilho SRA, Godoy CS de M, Guilarde AO, Cardoso JL, André MCP, Junqueira-Kipnis AP, et al. (2017) *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. *PLOS ONE*, 12(5):e0176790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176790>
- [10] PARANÁ (Estado). (2018) Boletim Informativo Avaliação dos

Indicadores Estaduais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, Resistência Microbiana e Consumo de Antimicrobianos no Paraná, notificados no Sistema Online de Notificação de Infecções Hospitalares (SONIH) de janeiro a junho de 2018.  
[https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2021-02/boletimsonih\\_jan\\_jul\\_2018.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2021-02/boletimsonih_jan_jul_2018.pdf)

- [11] PARANÁ (Estado). (2019) Boletim SONIH: Boletim Epidemiológico das IRAS. [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2021-02/boletim\\_sonih\\_resumido\\_15\\_05\\_2020.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2021-02/boletim_sonih_resumido_15_05_2020.pdf)
- [12] PARANÁ (Estado). (2020) Boletim SONIH: Boletim Epidemiológico das IRAS. [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2021-06/boletim\\_informativo\\_-\\_sonih\\_2020\\_-\\_versao\\_final\\_ceciss-pr.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2021-06/boletim_informativo_-_sonih_2020_-_versao_final_ceciss-pr.pdf)
- [13] Vandresen DF, Lucio LC, Yamada RS, Vieira AP, Follador FAC, Benedetti VP, et al. (2021) Associated factors of *Acinetobacter baumannii* complex in hospitalized patients: A case-control study. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(01):73–80. <https://doi.org/10.3855/jidc.13525>
- [14] CLSI. (2018) M100-performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28<sup>th</sup> edition. [https://clsi.org/media/1930/m100ed28\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1930/m100ed28_sample.pdf)
- [15] EUCAST. (2018) Information on NACs - Redefining antimicrobial susceptibility testing categories. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2018/Information\\_for\\_NACs\\_-\\_Redefining\\_antimicrobial\\_susceptibility\\_testing\\_categories.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Information_for_NACs_-_Redefining_antimicrobial_susceptibility_testing_categories.pdf)
- [16] PARANÁ (Estado). (2010) SESA Resolução No. 0674/2010: Aprova o regulamento técnico que estabelece as ações de vigilância em saúde a serem desenvolvidas no Controle das Bactérias Multirresistentes (BMR) e Bactérias oriundas de Infecções Hospitalares e de Surtos em Serviços de Saúde.. [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/resolucao6742010.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/resolucao6742010.pdf)
- [17] PARANÁ (Estado). (2018) Resolução SESA No. 096/2018 Estabelece as ações de vigilância em saúde a serem desenvolvidas no controle de Microrganismos Multirresistentes (MMR) e Surtos decorrentes de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) em Estabelecimentos de Assistência à Saúde (EAS) no Paraná. [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/96\\_18.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/96_18.pdf)



- [18] Chusri S, Chongsuvivatwong V, Silpapojakul K, Singkhamanan K, Hortiwakul T, Charernmak B, et al. (2019) Clinical characteristics and outcomes of community and hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 52(5):796–806. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.03.004>
- [19] Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. (2019) The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* 8(1):1747–59. <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2019.1698273>
- [20] da Silva KE, Maciel WG, Croda J, Cayô R, Ramos AC, de Sales RO, et al. (2018) A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. *PLoS One*, 13(12):e0209367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209367>
- [21] Kostyanev T, Vilken T, Lammens C, Timbermont L, Van't Veen A, Goossens H. (2019) Detection and prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among European laboratories in the COMBACTE network: a COMBACTE LAB-Net survey. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(3):268–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.013>
- [22] Labarca JA, Salles MJC, Seas C, Guzmán-Blanco M. (2016) Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiology*, 42(2):276–92. <https://doi.org/10.3109/1040841x.2014.940494>
- [23] Sader HS, Streit JM, Carvalhaes CG, Huband MD, Shortridge D, Mendes RE, et al. (2021) Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from respiratory samples of patients hospitalized with pneumonia in Western Europe, Eastern Europe, and the USA: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2016–19). *JAC Antimicrob Resistance*, 3(3):e117. <https://dx.doi.org/10.1093/jacamr/dlab117>
- [24] Said D, Willrich N, Ayobami O, Noll I, Eckmanns T, Markwart R. (2021) The epidemiology of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* complex in Germany (2014–2018): an analysis of data from the National Antimicrobial Resistance Surveillance system. *Antimicrob Resist Infect Control*, 10:45. <https://dx.doi.org/10.1186/s13756-021-00909-8>
- [25] Moghnieh R, Araj GF, Awad L, Daoud Z, Mokhbat JE, Jisr T, et al. (2019) A compilation of antimicrobial susceptibility data



- from a network of 13 Lebanese hospitals reflecting the national situation during 2015–2016. *Antimicrob Resist Infect Control*, 8:41. <https://dx.doi.org/10.1186/s13756-019-0487-5>
- [26] Li S, Li H, Qi T, Yan X, Wang B, Guan J, et al. (2017) Comparative transcriptomics analyses of the different growth states of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85:e564–e574. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.065>
- [27] Balkhy HH, El-Saed A, Alshamrani MM, Alsaedi A, Al Nasser W, El Gammal A, et al. (2020) Ten-year resistance trends in pathogens causing healthcare-associated infections; reflection of infection control interventions at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia, 2007–2016. *Antimicrob Resist Infect Control*, 9:21. <https://dx.doi.org/10.1186/s13756-020-0678-0>
- [28] Towner KJ. (2009) *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *Journal of Hospital Infection*, 73(4):355–63. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.03.032>
- [29] Mota FS, oliveira HA, Souto RCF. (2018) Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *RBAC Magazine*. <http://doi.org/10.21877/2448-3877.201800740>
- [30] BRASIL. (2017) Investigação e controle de bactérias multiresistentes. [https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/reniss/manual%20controle\\_bacterias.pdf](https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/reniss/manual%20controle_bacterias.pdf)
- [31] BRASIL. (2013) Nota Técnica Nº 01/2013: Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201706/30132435-1369161512-nota-tec-01-2013-anvisa.pdf>
- [32] Kiddee A, Assawatheptawee K, Na-udom A, Treebupachatsakul P, Wangteeraprasert A, Walsh TR, et al. (2018) Risk Factors for Gastrointestinal Colonization and Acquisition of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria among Patients in Intensive Care Units in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother*, 62(8):e00341-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00341-18>
- [33] Segagni Lusignani L, Starzengruber P, Dosch V, Assadian O, Presterl E, Diab-Elschahawi M. (2017) Molecular epidemiology of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(21):816–22. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1242-7>
- [34] Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. (2016) Risk of infection

- following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*, 44(5):539–43. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.005>
- [35] Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2 of December of 2009;302(21):2323–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
- [36] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 274(8):e639–e644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7637145/>
- [37] Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, Rivera Reséndiz A, et al. (2020) *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. *Antibiotics* (Basel), 9(4):205. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040205>
- [38] Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. (2020) Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2):e228–e235. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>
- [39] Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. (2020) Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*, 323(15):1478–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
- [40] Uwingabiye J, Lemnouer A, Baidoo S, Frikh M, Kasouati J, Maleb A, et al. (2017) Intensive care unit-acquired *Acinetobacter baumannii* infections in a Moroccan teaching hospital: epidemiology, risk factors, and outcome. *Germs*, 7(4):193–205. <https://doi.org/10.18683/germs.2017.1126>
- [41] Kumar S, Sen P, Gaiind R, Verma PK, Gupta P, Suri PR, et al. (2018) Prospective surveillance of device-associated health care-associated infection in an intensive care unit of a tertiary care hospital in New Delhi, India. *Am J Infect Control*, 46(2):202–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.08.037>
- [42] Parajuli NP, Acharya SP, Dahal S, Singh JP, Mishra SK, Kattel HP, et al. (2017) Epidemiology of device-associated infections in an intensive care unit of a teaching hospital in Nepal: A prospective surveillance study from a developing country. *American Journal of Infection Control*, 45(9):1024–

9. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.02.040>
- [43] Qiao F, Huang W, Gao S, Cai L, Zhu S, Wei L, et al. (2020) Risk factor for intestinal carriage of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and the impact on subsequent infection among patients in an intensive care unit: an observational study. *BMJ Open*, 10(9):e035893. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035893>
- [44] Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. (2020) Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules*, 10(5):720. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fbiom10050720>
- [45] Avila-Novoa M-G, Solís-Velázquez O-A, Rangel-López D-E, González-Gómez J-P, Guerrero-Medina P-J, Gutiérrez-Lomelí M. (2019) Biofilm Formation and Detection of Fluoroquinolone- and Carbapenem-Resistant Genes in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, 2019:3454907. <https://dx.doi.org/10.1155%2F2019/3454907>
- [46] Smani Y, McConnell MJ, Pachón J. (2012) Role of Fibronectin in the Adhesion of *Acinetobacter baumannii* to Host Cells. *PLoS One*, 7(4):e33073. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033073>
- [47] Eze EC, Chenia HY, Zowalaty MEE. (2018) *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infect Drug Resist.*, 11:2277–99. <https://dx.doi.org/10.2147/IDR.S169894>
- [48] Ryu SY, Baek W-K, Kim HA. (2017) Association of biofilm production with colonization among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Korean J Intern Med.*, 32(2):345–51. <https://dx.doi.org/10.3904/kjim.2015.287>
- [49] Gaid E, Assiri A, McNabb S, Banjar W. (2018) Device-associated nosocomial infection in general hospitals, Kingdom of Saudi Arabia, 2013–2016. *J Epidemiol Glob Health*, 7(Suppl 1):S35–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jegh.2017.10.008>
- [50] Ling ML, Apisarnthanarak A, Madriaga G. (2015) The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 60(11):1690–9. <https://doi.org/10.1093/cid/civ095>
- [51] Kołpa M, Wałaszek M, Gniadek A, Wolak Z, Dobroś W. (2018) Incidence, Microbiological Profile and Risk Factors of Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Units: A 10 Year Observation in a Provincial Hospital in Southern Poland. *Int J Environ Res Public Health*, 15(1):112.

<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph15010112>

- [52] Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. (1972) Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. *Gut*, 13(4):251–6. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.13.4.251>
- [53] Willems RPJ, van Dijk K, Ket JCF, Vandenbroucke-Grauls CMJE. (2020) Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms. *JAMA Intern Med.* April of 2020;180(4):561–71. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0009>
- [54] Huizinga P, van den Bergh MK, van Rijen M, Willemsen I, van 't Veer N, Kluytmans J. (2017) Proton Pump Inhibitor Use Is Associated With Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae Rectal Carriage at Hospital Admission: A Cross-Sectional Study. *Clinical Infectious Diseases*, 64(3):361–3. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw743>
- [55] Donskey CJ. (2004) The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 39(2):219–26. <https://doi.org/10.1086/422002>

## 7. ARTIGO CIENTÍFICO 3

### Healthcare-related infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Incidence study in the before-COVID period and COVID period.

Mirian Carla Bortolamedi da Silva <sup>1</sup>, Maria Helena Brandeleiro Werlang <sup>1</sup>, Leandro Augusto Opsfelder <sup>1</sup>, Paulo Cesar Nunes Fortes <sup>1</sup>, Gabriel Augusto Dutra Fiori <sup>1</sup>, Cleide Viviane Buzanello Martins <sup>1</sup>, Kerley Braga Pereira Bento Casaril <sup>1</sup>, Lirane Elize Defante Ferreto <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Oeste do Paraná. *Francisco Beltrão*, PR, Brazil.

#### ABSTRACT

**Objective:** to compare profile of healthcare-related infections (HRI) caused by Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAb) and to describe the incidence a before and after COVID-19 pandemic. **Methods:** this is a cross-sectional, retrospective study, carried out in a hospital located in Southern Brazil. Data were collected between march, 2019 to december, 2021 from 105 medical records and entries in the local infection control service. Information gathered included sex, age, inpatients diagnosis, site of infection, length of stay until infection, outcome, APACHE II, number of comorbidities, number days with invasive devices, hospitalization days until positive culture, Hospital stays days, colonization, infection treatment and used antibiotic. **Results:** There were 121 HRI caused by *Acinetobacter baumannii*. Before the COVID-19 pandemic, the incidence density was 5.73/1000 for ventilator-associated pneumonia and 0.73/1000 for urinary tract infection, while the cumulative incidence was 2.63/100. In the COVID-19 period, the incidence density of ventilator-associated pneumonia was 9.24/1000, 2.04 for urinary tract infection, 0.7/1000 for primary bloodstream infection and the cumulative incidence was 7.64/100. Overall mortality of 57.1% (n=60: 95% CI: 29.5%-62.5%). All isolates were sensitive to Polymyxin. The best outcomes occurred with combination therapy with amikacin Regarding *Acinetobacter baumannii* infection, the variable days of hospitalization until positive culture (p=0.034) and days of hospitalization (p=0.034) were statistically significant and antibiotics used about the outcome (p=0.069). **Conclusion:** During the COVID period, there was an increase in the resistance to bacterial infections, in the

morbidity and mortality of patients, and the incidence rates of *Acinetobacter baumannii* infections.

**Key-words:** Infection; coinfection; incidence; cumulative incidence; Mortality; COVID 19;

## INTRODUCTION

Healthcare-related infections (HRI) have been a major challenge worldwide, both in terms of prevention and control efforts. HRI negatively affect patients' safety and the quality of care provided by the services, increasing hospitalization time, morbidity and mortality, as well as treatment costs. (1-2) *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), one of the bacteria of the "ESKAPE bugs" group, is known for the ability to develop resistance mechanisms, has caused global outbreaks worldwide. Critically ill patients in Intensive Care Units (ICU) have been reported to be the most affected given their clinical conditions and the need for numerous invasive procedures. (3-8)

During the COVID-19 pandemic there has been a considerable increase in the number of HRI in general. Factors such as the vulnerability of patients with COVID-19 related to the severity of the disease and the presence of multiple comorbidities, prolonged hospitalization and immune dysfunction associated with SARS-CoV-2 are believed to underpin to negative outcomes, such as death. In addition, ICU patients were more susceptible to acquiring secondary bacterial infections or co-infections, mainly bacteremia and urinary tract infections. (9) In addition to the high number of ICU admissions, indiscriminate use of antimicrobials, direct therapy trials to combat SARS-CoV-2 and bacterial co-infection prophylaxis, which may have contributed to the selection of microorganisms resistant to multiple drugs. (10,11) Data from the Central Laboratory of the State of Paraná (LACEN-Pr) show in 2020 there was a 17% increase in *A. baumannii* isolates compared to 2019, with 99% of them resistant to carbapenem (CRAb), as well as resistance to Polymyxin in 20% of the total number of isolates received between 2018 and 2021 (8).

Therefore, this study sought to compare the profile of HRI caused by Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAb) and describe the incidence before and after COVID-19 pandemic. Describe general characteristics and factors associated with infection by CRAb.

## METHODS

This is a cross-sectional and retrospective study. HRI caused by Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* that occurred before the COVID-19 pandemic (i.e., between March 2019 to July 2020) and during the pandemic (i.e., August 2020 to December 2021) were measured.

The study was carried out in a public hospital in southern Brazil with exclusive care by the Unified Health System (SUS). The institution is a reference for trauma, high-risk pregnancy, and COVID-19 in the pandemic. The installed capacity is of 130 beds, with 10 General ICUs and 33 COVID ICUs at the peak capacity of the pandemic. Patients older than 12 years admitted to the GENERAL ICU and COVID ICU who had HRI due to CRAb were included in the study.

Of the total of 2125 ICU admissions during the study period, 17 patients before the COVID period and 88 from the COVID period were selected and included. From these, 121 cases of HRI by CRAb were diagnosed.

The diagnosis of HRI is the responsibility of the hospital infection control service from an epidemiological point of view and is based on diagnostic criteria published and updated by ANVISA. In 2021, Technical Note No. 02/2021 was published and the annex included the VAP criterion for COVID-19 patients. Also in 2021, Technical Note No. 07/2021 brought the HRI diagnostic criteria for 2022. (12,13)

Secondary data were collected at online notification system of nosocomial infections (SONIH), official system of the Paraná State Health Department, based on ICU records and by direct research in electronic medical records.

First, the incidence of by CRAb was evaluated. Then, the analysis of the epidemiological and clinical HRI characteristics of the patients diagnosed with HRI during the ICU stay in the study periods was performed. Information gathered included sex, age, inpatients diagnosis, site of infection (Ventilation associated pneumonia(VAP); Urinary tract infection (ITU); Primary bloodstream infection (IPCS)), length of stay until infection, outcome, APACHE II, number of comorbidities, number days with invasive devices, hospitalization days until positive culture, Hospital stays days, colonization, infection treatment and used antibiotic.

The HRI incidence density expresses the number of infections associated with the use of an invasive device per patient-day/1000. While the cumulative incidence refers to



the number of patients who developed the infection in the period over the population of interest (number of cases/100). (14)

The identification of the isolates was performed using standardized semi-automated methods in MICRO SCAN 4. The susceptibility results were evaluated according to the EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, the ANVISA Technical Note 01/2013, as well as the points of cut. Polymyxin testing was manual using microdilution. The carbapenemase test was performed manually in Müller Hinton medium with imipenem, meropenem and ertapenem.. In case of doubt, molecular biology, polymerase chain reaction method (PCR) method. (15-17, 2)

For statistical analysis, the SPSS 23 program was used. Additionally, 95% confidence intervals were calculated and a significance level of  $p < 0.05$  was adopted. Quantitative variables were compared using Student's t-test. Qualitative variables were compared using the chi-square test.

## RESULTS

In the study period, there were a total of 3,087 patient-days in the ICUs in the before-COVID period and 8,813 patient-days in the ICUs in the COVID period. This corresponds to the sum of the total number of patients hospitalized per day in each ICU per month of notification. In total, 121 cases of HRI by CRAb were recorded among 105 patients admitted to the ICU.

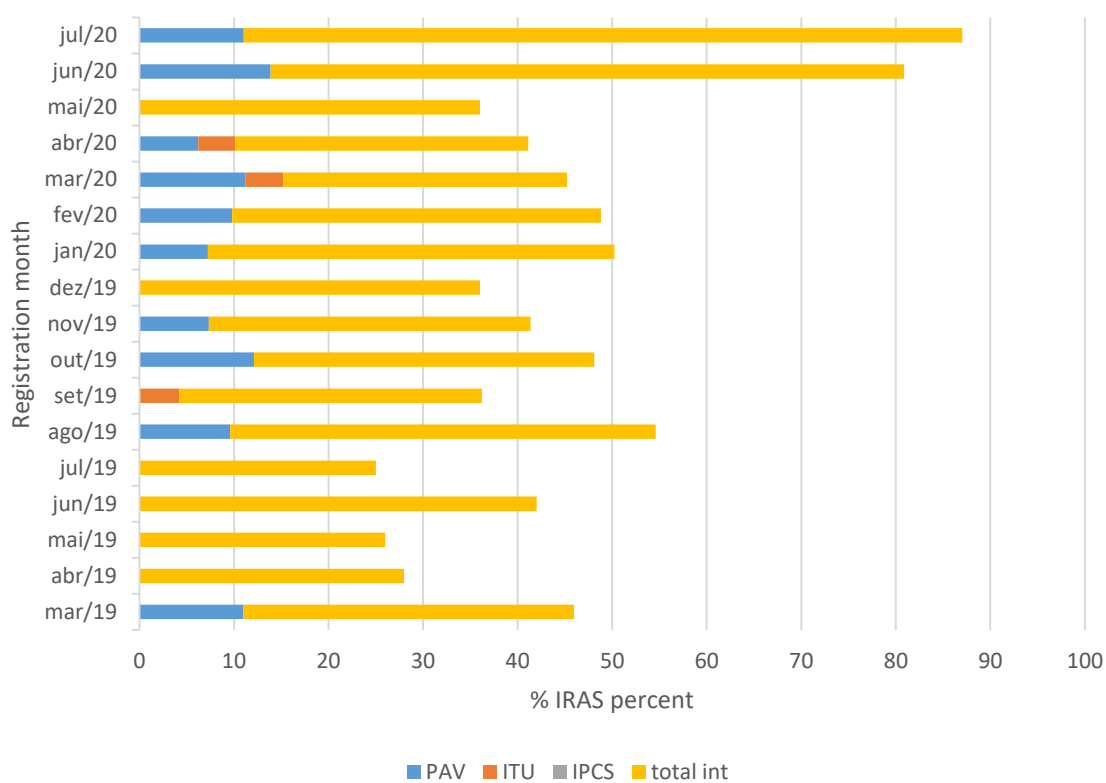
The HRI in before-COVID had a 1:1 distribution, that is, 17 HRI in 17 patients, with mechanical ventilation-associated pneumonia (VAP) ( $n=14/82.4\%$ ) and urinary tract infections associated with a urinary catheter (ITU/CVD) ( $n=3/17.6\%$ ). The incidence densities were 5.73/1000 and 0.73/1000 respectively. In the COVID period, HRI by CRAb had a distribution of 1.18:1, with 104 HRI in 88 patients and consisted of VAP ( $n=71/73.9\%$ ), UTI ( $n=19/12.5\%$ ), and IPCS ( $n=7/4.5\%$ ) with the respective incidence densities of 9.23, 2.04 and 0.70.

In the first period, five patients were colonized by CRAb before infection and one was being treated for *A. baumannii* infection without a resistance profile. In the second period, none of the patients was colonized at admission, 18 of them colonized during hospitalization and all of them subsequently evolved with an infection as related to care - HRI.



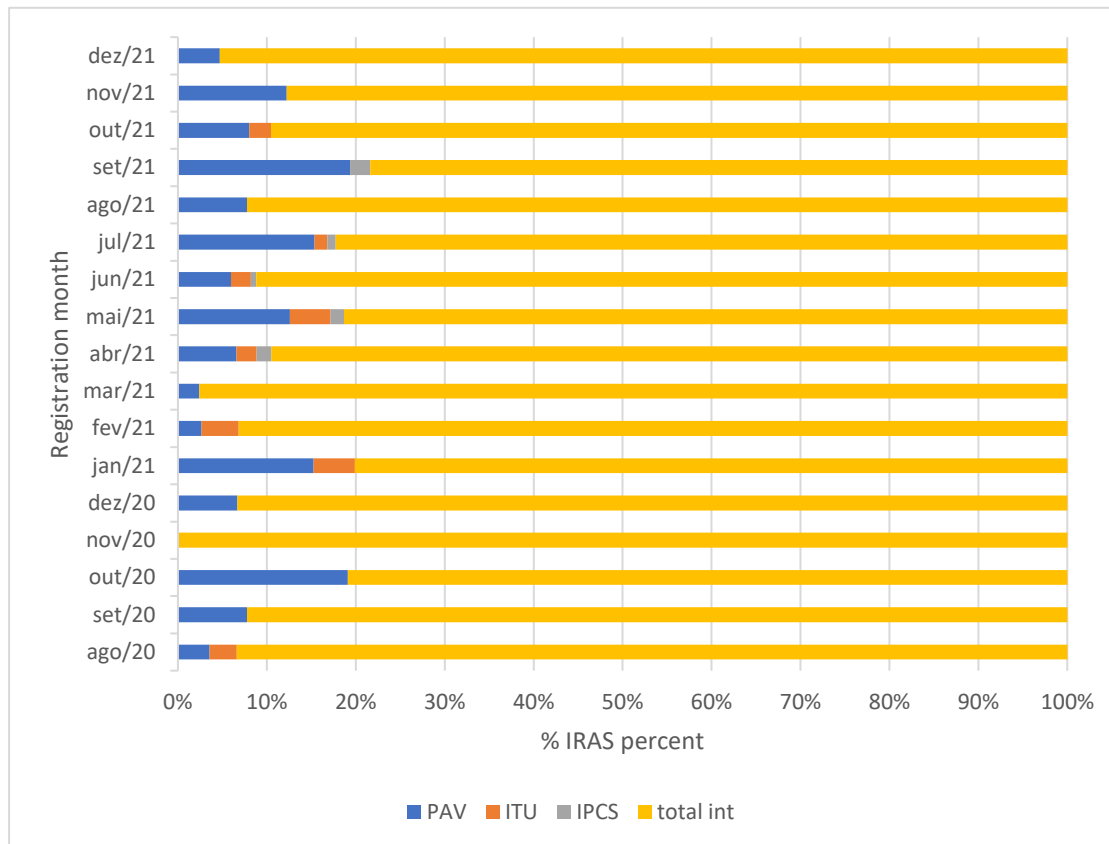
Incidence densities (DI) of HRI associated with invasive devices by study period are shown in graphs 1 and 2.

**Graph 1:** Incidence density and cumulative incidence of HRI associated with invasive devices in the ICUs in the before-COVID period, from March 2019 to July 2020



Legend: VAP: ventilation associated pneumonia; ITU: Urinary tract infection; IPCS: Primary bloodstream infection;

**Graph -2** Incidence density and cumulative incidence of HRI associated with invasive devices in the ICUs in the COVID period, from August 2020 to December 2021



**Legend:** VAP: ventilation associated pneumonia; ITU: Urinary tract infection; IPCS: Primary bloodstream infection;

The cumulative incidence (AI) of HRI, which represents the risk of being infected during hospitalization, was 2.63% in the before-COVID period and 7.64% in the COVID period. There was a 291% increase in the cumulative incidence of HRIs in the COVID period.

We observed a significant increase in the incidence density of HRI by CRAB in May, July, and September 2021 (20.66/1000 patients/day) with a proportional increase in the number of hospitalizations for COVID-19 only in May and July.

Table 1 presents the main characteristics of the before-COVID and COVID groups. It is possible to observe a heterogeneity of the groups about sex, age, and the number of cases. The age of the study sample ranged from 21 to 91 years, with a mean age of  $55.79 \pm 16.13$  years. Overall, nonspecific trauma was the most common cause of admission in the before-COVID group while the COVID-19 cause was more common

in the COVID group. Regarding the site of infection, we observed that 82.4% of the cases were VAP, followed by UTI in both groups. In the before-COVID group, there was the identification of only 1 site of infection while among patients in the COVID group, there were, in addition to IPCS, more than 1 site of infection identified in the same patient in the same period. Finally, we observed that the highest number of infections in the before-COVID group occurred between 7 and 14 days, while in the COVID group it was more than 14 days, characterizing secondary infection and not co-infection. All patients were admitted to the ICU.

**Table 1** - General characteristics of ICU patients according to the period (n=105)

Variable	Before-COVID (n =17)		COVID (n =88)	
	n	%	n	%
<b>Sex</b>				
Male	10	58.8	43	48.9
Female	7	41.2	45	51.1
<b>Age</b>				
Up to 60 years	7	41.2	55	62.5
More than 60 years	10	58.8	33	37.5
<b>Inpatients diagnosis</b>				
App. digestive	2	11.8	5	5.7
Non-specific trauma	7	41.2	4	4.5
Cardiovascular system	0	0	3	3.4
Sepsis	1	5.9	2	2.3
Respiratory system	3	17.6	1	1.1
Genitourinary system	3	17.6	1	3.8
Neurological system	1	5.9	3	3.4
COVID-19	0	0	69	65.7
<b>Site of infection</b>				
VAP	14	82.4	65	73.9
ITU	3	17.6	11	12.5
IPCS	0	0.0	4	4.5
VAP+ITU	0	0.0	5	5.7
ITU+IPCS	0	0.0	2	2.3
VAP+ITU+IPCS	0	0.0	1	1.1
<b>Length of stay until infection</b>				
0-7 days	3	17.6	14	15.9
8-14 days	8	47.1	32	36.4
>14 days	6	35.3	42	47.7
<b>Outcome</b>				
Death	5	29.4	55	62.5
Hospital Discharge	12	70.6	33	37.5

Legend: VAP: ventilation associated pneumonia; ITU: Urinary tract infection; IPCS: Primary bloodstream infection;

The overall mortality rate during hospitalization was 57.1% (n=60, 95%CI:-29.4%-62.5%) in patients with CRAB infection. The mortality rate in the before-COVID period was lower than the expected death rate calculated by Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) (29.4% vs 42%, respectively). While the mortality in the COVID period was higher than expected by the APACHE II of 62.5% vs 50.84%, respectively.

The associations between the risk factors for CRAB infection by period are shown in Table 2. COVID period patients had a longer hospital stay until some microbial culture was positive. While patients from the period before COVID had a longer hospital stay until discharge. All patients in the study used invasive devices during their ICU stay.

**Table 2:** Factors associated with CRAB infection in hospitalized people by the period in the ICUs, Francisco Beltrão, Paraná.

	<b>Before-COVID n=17 (16.2%)</b>		<b>COVID n=88 (83.8%)*</b>				
<b>Continuous variables</b>	<b>Mean/SD</b>		<b>Mean/SD</b>		<b>p</b>		
Age (mean ± SD)**	59±20.01		55.17±15.32		0.064		
APACHE II on admission	22.47±6.07		25.79±7.12		0.065		
% mortality (APACHE II)	42.00±19.29		50.84±21.36		0.110		
Number of comorbidities	1.47±1.41		1.25±1.11		0.730		
Number of days on							
CVC	26.76±11.32		22.49±9.76		0.132		
SVC	27.82±9.81		24.01±10.33		0.119		
MV	16.23±9.03		20.21±9.66		0.187		
Hospitalization days until positive culture (ICU)	14.47±8.20		16.77±13.26		<b>0.034</b>		
ICU days	21.52±9.55		24.77±12.16		0.449		
Hospital stay days	35.17±12.87		29.42±16.25		<b>0.034</b>		
<b>Categorical variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Colonization</b>							0.414
Yes	23	21.9%	5	29.4%	18	20.5%	
No	82	78.1%	12	70.6%	70	79.5%	
<b>Infection treatment</b>							0.514
Yes	84	80%	15	88.2%	69	78.4%	
No	21	20%	2	11.8%	19	21.6%	
<b>Total HRI</b>							0.210
1	91	86.7%	17	100%	74	81.3%	
2	13	12.4%	0	0%	13	14.8%	
3	1	1%	0	0%	1	1.1%	
<b>Used antibiotic</b>							0.069
None	19	18.1%	2	11.8%	17	19.3%	
Polymixin	40	38.1%	11	64.7%	29	33%	

Polymixin +amicacin	2	1.9%	0	0%	2	2.3%
Polymixin +tigecyclin	14	13.3%	1	5.9%	14	15.9%
Polymixin +ampicillin	2	1.9%	0	0%	2	2.3%
Meropenem	1	1%	0	0%	1	1%
Meropenem+amicacin	11	10.5%	0	0%	11	12.5%
Meropenem+levofloxacin	3	2.9%	0	0%	3	3.4%
Meropenem+ampicillin	2	1.9%	0	0%	2	2.3%
Meropenem+amicacin+tigecycline	5	4.8%	0	0%	5	5.7%
Amicacin	1	1%	1	1%	0	0%
Amicacin+tetracyclin	1	1%	0	0%	1	1%
Tigecycline	1	1%	1	1%	0	0%
Tigecyclin+amicacin	2	1.9%	1	1%	1	1%

Legend: SD: Standard deviation; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CVC: Central venous catheter; SVD: Urinary catheter; MV: mechanical ventilation; HRI: Healthcare-related infection;

In the before-COVID period, 5 treatment strategies were used, while in the COVID period, 11 strategies were used. Polymyxin monotherapy was the most used in both periods, followed by meropenem with amikacin and polymyxin with tigecycline in the treatment of before-COVID and COVID patients, respectively.

As for the resistance profile, all isolates were sensitive to polymyxin on antibiogram. Some patients did not receive any therapy for the treatment of CRAb infection in the before-COVID (n=2) and COVID (n=19) and all died.

## DISCUSSION

The increase in the cumulative incidence of HRI was 291% in the COVID period when compared to the previous period, before-COVID, from 2.63% to 7.64%. An Italian study demonstrates a cumulative 28-day incidence of 16.4% in 68 COVID-19 patients with coinfections (9.3%) with *A. baumannii* predominant in 30.7% of Gram-negative isolates, greater than *A. baumannii* found in this study. (18)

We observed a significant increase in the incidence density of HRI by CRAb in May, July, and September 2021 (20.66/1000 pct/day) with a proportional increase in the number of hospitalizations for COVID-19 only in May and July. A New Jersey study reports increased CRAb counts as COVID-19 cases increased, particularly in patients receiving ICU therapy with mechanical ventilation., as well as, rates were significantly higher than pre-pandemic. It was considered that the increase in interventions necessary for the treatment of COVID-19 patients may have deteriorated hygiene conditions and consequently increased the spread of CRAb. (19)

Data from previous epidemics and seasonal flu indicate that bacterial infections can contribute to a worse outcome of patients with viral infections, such as pandemics of *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* and *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)*, where patients who received invasive mechanical ventilation had secondary infections associated with higher mortality. (20) Unlike this study, in Taiwan, there was no significant difference between the days of hospitalization in 2020, 2019, and 2018 in the incidence density of resistant microorganisms, being significantly lower in 2020, especially in *A. baumannii*. (21)

Regarding the site of infection, we observed that 82.4% of the cases were VAP, both followed by UTI in the groups, suggesting that the COVID-19 pandemic mainly boosted a VAP rate and increased the incidence of CRAB. In another study, VAPs were lower in Northern ICUs when compared to European centers with incidence rates VAP of 18.3/1000 ventilators-day, with the local density being similar to the present study. (22) In Egypt, 10.7% of COVID-19 patients had bacterial and/or fungal infections. *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *Candida albicans* e *Candida glabrata* were the most prevalent and all Gram-negatives were multidrug-resistant. (23)

The overall mortality rate from *A. baumannii* during hospitalization was 57.1% (n=60: 95%CI:-29.4%-62.5%). The mortality rate in the before-COVID period was lower than the expected death rate calculated by APACHE II (29.4%, vs 42%, respectively). While the mortality in the COVID period was higher than expected by A II (62.5% vs 50.84%, respectively). Corroborating our findings, a study conducted in India, of 1,7534 hospitalized patients, 3.6% developed secondary bacterial or fungal infections, with *Klebsiella pneumoniae* (29%) e *A. baumannii* (21%) is the most predominant with a mortality rate among these of 56.7% while the overall mortality was 10.6%. (24)

Hospital stay was associated with *A. baumannii* infection. The length of hospital stay has a direct impact on the negative outcome and is associated with high mortality rates between 25% and 70%. (25-27, 5)

Another goal of the study was to identify factors associated with infection by CRAB. Patients from the COVID period showed a longer hospital stay until the culture was positive, while patients from the pre-covid period had a longer hospital stay. the highest number of infections in the before-COVID group was between 7 and 14 days, while in the COVID group it was more than 14 days, characterizing secondary infection and not

co-infection. A retrospective study carried out in ICUs in France showed that the risk of infection in patients with COVID-19 increased considerably after the 7th day of hospitalization. COVID-19 patients who used tocilizumab and anakinra demonstrated an increased risk of developing bloodstream infection (sHR 3.20 95%CI 1.31-7.81,  $p=0.011$ ). (28)

Regarding the sensitivity profile, all isolates were sensitive to polymyxin on antibiogram. The use of antimicrobials, despite not directly affecting SARS-CoV-2, has been used for the prevention and treatment of bacterial coinfection. Consequently, a considerable number of bacterial strains resistant to various antimicrobials have been identified, becoming a critical risk factor for the increase in severity and mortality rates by COVID-19. (29)

The severity of patients requiring invasive assisted ventilation and the high turnover of patients required invasive interventions not always adequate, the shortage of qualified personnel, personal protective equipment, and medical equipment, demanded adaptations in conventional practices of prevention and control of infections. to meet the demand for ICU beds. Clinical factors such as nature of the infection, source control, and appropriate use of antibiotics also impact CRAb mortality. (30-31, 19)

### **Conclusion**

Our study showed an increase in HRI rates concomitant with a significant increase in the incidence of CRAb, which may be related to the severity of patients, the scarcity of supplies and equipment and medicines, causing changes in recommended preventive and control routines.

With the need to intensify precautionary measures for contact and hand hygiene, the expectation was for a reduction in HRI episodes, which has not been verified in most studies to date.

More studies are needed to better understand the dynamics of transmission by CRAb in critically ill individuals, to determine the correlation between the increase in the incidence of HRI and infection by SARs-CoV-2. To know the hospital microbiome, to identify reservoirs of environmental contamination and cross-contamination routes help control the spread of microbial resistance, outbreaks and allows intervention in the control of processes, as well as in the management of HRI control.

### **REFERENCES**



1. Brazil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde.pdf [Internet]. [cited september 06, 2021]. Available in: <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>
2. Brazil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA N° 01/2013: Medidas de prevenção e controle de infecções por Enterobactérias multiresistentes.pdf [Internet]. [cited september 06, 2021]. Available in: <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201706/30132435-1369161512-nota-tec-01-2013-anvisa.pdf>
3. Chagas TPG. Caracterização de *Acinetobacter spp.* multirresistente produtor de carbapenemase, dos tipos OXA e NDM, isolados de diferentes regiões do Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2015.
4. Scarcella AC de A, Scarcella AS de A, Beretta ALRZ. Infection related to health assistance associated to *Acinetobacter baumannii*: literature review. Revista Brasileira de Análises Clínicas [Internet]. 2017 [cited september 11, 2021];49(1). Available in: <http://www.gnresearch.org/doi/10.21877/2448-3877.201600361>
5. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, Rivera Reséndiz A, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. Antibiotics (Basel). April 23, 2020;9(4):205.
6. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2016). Open Forum Infect Dis. March 15, 2019;6(Suppl 1):S34–46.
7. Provasi Cardoso J, Cayô R, Girardello R, Gales AC. Diversity of mechanisms conferring resistance to  $\beta$ -lactams among OXA-23–producing *Acinetobacter baumannii* clones. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. May 01, 2016;85(1):90–7.
8. Brasil. NOTA TÉCNICA nº 347/2021 - CGLAB, BrCAST e ANVISA: testes de sensibilidade para *Acinetobacter spp.* August 10, 2021; [cited september 11, 2021]. Available in: <https://ameci.org.br/wp-content/uploads/2021/09/NOTA-TECNICA-ACINETOBACTER-pdf.pdf>
9. Rangel K, Chagas TPG, De-Simone SG. *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. Pathogens. August 10, 2021;10(8):1006.
10. Lai C-C, Chen S-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. Int J Antimicrob Agents. April, 2021;57(4):106324.
11. Brazil. Nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-05-2021-resistencia-microbiana-na-pandemia-da-covid-19.pdf [Internet]. [cited september 10, 2021]. Available in: <https://www.gov.br/anvisa/pt->



br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-05-2021-resistencia-microbiana-na-pandemia-da-covid-19

12. Brazil. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 03/2019: Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.pdf [Internet]. [cited september 11, 2021]. Available in: <https://ameci.org.br/wp-content/uploads/2019/02/nota-tecnica03-2019-GVIMS-GGTES-anvisa.pdf>
13. Nota-técnica-de-Critérios-Diagnósticos-de-IRAS-2021.pdf [Internet]. [cited september 11, 2021]. Available in: <https://ameci.org.br/wp-content/uploads/2021/04/Nota-te%CC%81cnica-de-Crite%CC%81rios-Diagno%CC%81sticos-de-IRAS-2021.pdf>
14. Epidemiologia Básica.pdf [Internet]. [cited september 06, 2021]. Available in: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4338965/mod\\_resource/content/1/BONITA%20et%20al%20-%20cap%202.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4338965/mod_resource/content/1/BONITA%20et%20al%20-%20cap%202.pdf)
15. Brazil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Investigação e controle de bactérias multiresistentes. 2007;21.
16. EUCAST. EUCAST definitions of clinical breakpoints and ECOFFs.pdf [Internet]. [cited september 11, 2021]. Available in: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/EUCAST\\_SOPs/EUCAST\\_definitions\\_of\\_clinical\\_breakpoints\\_and\\_ECOFFs.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/EUCAST_definitions_of_clinical_breakpoints_and_ECOFFs.pdf)
17. EUCAST. Information or NACs - Redefining antimicrobial susceptibility testing categories.pdf [Internet]. [cited september 11, 2021]. Available in: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2018/Information\\_for\\_NACs\\_-\\_Redefining\\_antimicrobial\\_susceptibility\\_testing\\_categories.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Information_for_NACs_-_Redefining_antimicrobial_susceptibility_testing_categories.pdf)
18. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect.* march, 2021;27(3):451–7.
19. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, 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 Morb Mortal Wkly Rep.* december 04, 2020;69(48):1827–31.
20. Yap FHY, Gomersall CD, Fung KSC, Ho P-L, Ho O-M, Lam PKN, et al. Increase in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Acquisition Rate and Change in Pathogen Pattern Associated with an Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Infect Dis.* August 15, 2004;39(4):511–6.
21. Lo S-H, Lin C-Y, Hung C-T, He J-J, Lu P-L. The impact of universal face masking and enhanced hand hygiene for COVID-19 disease prevention on the incidence of hospital-acquired infections in a Taiwanese hospital. *Int J Infect Dis.* march, 2021;104:15–8.

22. Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* May 01, 2020;46(5):888–906.
23. Ramadan HK-A, Mahmoud MA, Aburahma MZ, Elkhawaga AA, El-Mokhtar MA, Sayed IM, et al. Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infect Drug Resist.* October 05, 2020;13:3409–22.
24. Sreenath K, Batra P, Vinayaraj EV, Bhatia R, SaiKiran K, Singh V, et al. Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19. Jhaveri T, organizador. *Microbiol Spectr* [Internet]. 21 de julho de 2021 [cited august 01, 2021]; Available in: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/Spectrum.00163-21>
25. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control.* May 01, 2016;44(5):539–43.
26. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* December 02, 2009;302(21):2323–9.
27. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection.* February 01, 2021;27(2):228–35.
28. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):180–7.
29. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi H ali abraham, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* August 08, 2020;10.1002/iub.2356.
30. Cultrera R, Barozzi A, Libanore M, Marangoni E, Pora R, Quarta B, et al. Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of Clinical Microbial Culture Findings. *Int J Environ Res Public Health.* April 20, 2021;18(8):4358.
31. Son H-J, Cho EB, Bae M, Lee SC, Sung H, Kim M-N, et al. Clinical and Microbiological Analysis of Risk Factors for Mortality in Patients With Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Open Forum Infect Dis.* August 24, 2020;7(10):ofaa378.

## ANEXOS

## ANEXO I



## ANEXO I

## JUSTIFICATIVA DE DISPENSA DE TCLE

**Título do projeto: Fatores de risco e comorbidades atribuível para**  
***Acinetobacter baumannii* em isolados de pacientes em uma Unidade de**  
***Terapia Intensiva de um Hospital Público do Paraná***

**Pesquisadore(s):** Mirian Carla Bortolamedi Silva, Dra. Lirane Elize Defante Ferreto

De acordo com a natureza do estudo (epidemiológico e de análise de prontuário), não será coletado o termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes, uma vez que não se trata de estudo intervencionista ou que possa colocar em risco a integridade e a privacidade do paciente.

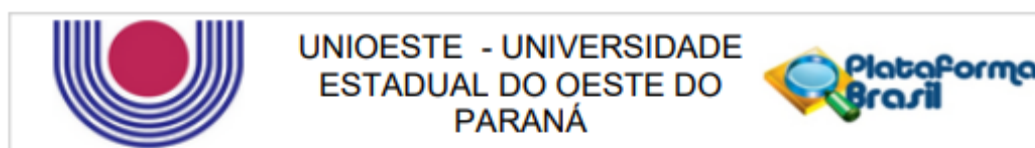
**Francisco Beltrão, 14 de abril de 2021.**

  
\_\_\_\_\_  
Mirian Carla Bortolamedi Silva

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Lirane Elize Defante Ferreto



## ANEXO III



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Fatores de risco e comorbidades atribuível para *Acinetobacter baumannii* em isolados de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público do Paraná

**Pesquisador:** MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 45710621.3.0000.0107

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.681.274

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo, retrospectivo e documental, do tipo caso-controle para identificar fatores de risco associados a infecção por cepas de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e cefalosporinas. O método utilizado será a seleção de grupos caso e controle e coleta de dados a partir de registros de prontuários e exames da base de dados da instituição para posterior análise estatística para análise dos achados encontrados e a sugestão de medidas que possam impactar no controle destas infecções. Estima-se a análise de 220 prontuários.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

- Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções graves por *Acinetobacter* e o perfil de resistência antimicrobiana em isolados de uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital Público do Paraná.

Objetivo Secundário:

- Verificar o perfil de sensibilidade do *A. baumannii* aos antimicrobianos durante o período do estudo;
- Determinar a taxa de mortalidade atribuível ao total de pacientes infectados por cepas de *Acinetobacter* multirresistentes na vigência de infecção no período;
- Correlacionar a mortalidade esperada através de índice preditivo APACHE II, com a mortalidade

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

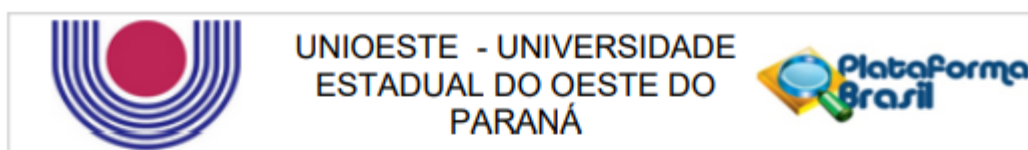
**CEP:** 85.819-110

**UF:** PR

**Município:** CASCAVEL

**Telefone:** (45)3220-3092

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 4.681.274

real em pacientes infectados por *A. Baumannii* multirresistente;

- Propor ações para a redução dos fatores de risco no desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência por *Acinetobacter*.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Por se tratar de um estudo epidemiológico e de análise de prontuários e não intervencionista, ou seja, não mudará a rotina de atendimento do paciente internados durante o período de realização do estudo, há risco apenas de quebra de dados, porém serão tomadas todas as medidas protetoras de sigilo quanto à não identificação dos pacientes.

##### **Benefícios:**

Por outro lado, estes pacientes do estudo não terão benefícios, por se tratar de um estudo epidemiológico e de análise de prontuários. Posteriormente com análise dos resultados, variáveis e fatores determinantes para o aumento do risco de infecções desenvolvidas por *A. Baumannii*, serão propostas alterações nas práticas assistenciais para prevenção de Infecções relacionadas a assistência para este patógeno.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa de relevância para a área de Ciências da Saúde.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória estão anexados e adequados conforma a Resolução 466/12.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto considerado adequado do ponto de vista ético conforme a Resolução 466/12.

#### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1734300.pdf	18/04/2021 20:16:49		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	18/04/2021 20:15:04	MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO_ACINETOBACTER.pdf	15/04/2021 20:58:48	MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA	Aceito

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**CEP:** 85.819-110

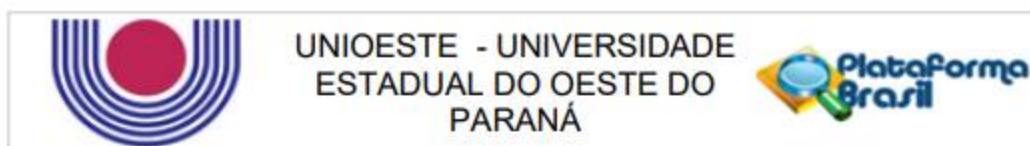
**UF:** PR

**Município:** CASCAVEL

**Telefone:** (45)3220-3092

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br





Continuação do Parecer: 4.681.274

Investigador	PROJETO_ACINETOBACTER.pdf	15/04/2021 20:58:48	SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANEXOS.pdf	15/04/2021 20:55:57	MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CASCADEL, 29 de Abril de 2021

---

**Assinado por:**  
**Dartel Ferrari de Lima**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**UF:** PR

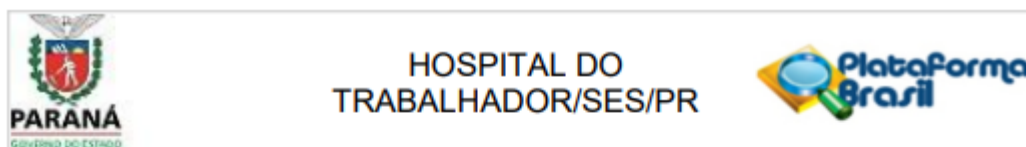
**Município:** CASCADEL

**CEP:** 85.819-110

**Telefone:** (45)3220-3092

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

## ANEXO IV



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Fatores de risco e comorbidades atribuível para *Acinetobacter baumannii* em isolados de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público do Paraná

**Pesquisador:** MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 45710621.3.3001.5225

**Instituição Proponente:** SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.709.284

**Apresentação do Projeto:**

Resumo:

O *Acinetobacter Baumannii* é um agente oportunista, que vem causando aumento nas Infecções Relacionadas à Assistência em nossa região, por vezes, esgotando as possibilidades terapêuticas disponíveis conforme relatos em diversos estudos. Este estudo tem por objetivo, identificar os fatores de risco no desenvolvimento de infecções graves e o perfil de resistência antimicrobiana em isolados de uma Unidade de terapia intensiva de um Hospital Público do Paraná. O método utilizado será a seleção de grupos caso e controle e coleta de dados a partir de registros de prontuários e exames da base de dados da instituição para posterior análise estatística para análise dos achados encontrados e a sugestão de medidas que possam impactar no controle destas infecções.

Hipótese:

A exposição a fatores de risco como tempo prolongado de internação, uso de dispositivos invasivos pode ser determinante para desenvolver infecção por *Acinetobacter Baumannii* em Unidade de Terapia Intensiva.

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.050-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br





## HOSPITAL DO TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Parecer: 4.709.284

### Objetivos Específicos do Trabalho

- a) Verificar o perfil de sensibilidade do *A. baumannii* aos antimicrobianos durante o período do estudo;
- b) Determinar a taxa de mortalidade atribuível ao total de pacientes infectados por cepas de *Acinetobacter* multirresistentes na vigência de infecção no período;
- c) Correlacionar a mortalidade esperada através de índice preditivo APACHE II, com a mortalidade real em pacientes infectados por *A. Baumannii* multirresistente;
- d) Propor ações para a redução dos fatores de risco no desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência por *Acinetobacter*;

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

#### Riscos:

Por se tratar de um estudo epidemiológico e de análise de prontuários e não intervencionista, ou seja, não mudará a rotina de atendimento do paciente internados durante o período de realização do estudo, há risco apenas de quebra de dados, porém serão tomadas todas as medidas protetoras de sigilo quanto à não identificação dos pacientes.

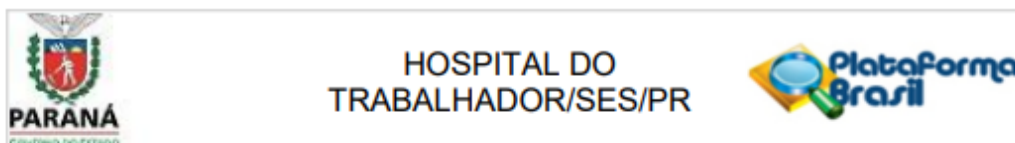
#### Benefícios:

Por outro lado, estes pacientes do estudo não terão benefícios, por se tratar de um estudo epidemiológico e de análise de prontuários. Posteriormente com análise dos resultados, variáveis e fatores determinantes para o aumento do risco de infecções desenvolvidas por *A. Baumannii*, serão propostas alterações nas práticas assistenciais para prevenção de Infecções relacionadas a assistência para este patógeno.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional, unicêntrico, retrospectivo, quantitativo, descritivo e documental. Pesquisa

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.050-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br



Continuação do Parecer: 4.709.284

científica promovida pela pesquisadora Mirian Carla Bortolamedi da Silva enquanto dissertação de Mestrado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), sob a orientação da professora Doutora Lirane Elize Defante Ferreto. Houve emissão de parecer favorável pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIOESTE, conforme documento inserido na Plataforma Brasil. Tendo em vista que o estudo lidará com dados de pacientes atendidos em estabelecimento hospitalar próprio do Estado do Paraná/Secretaria de Estado da Saúde, é necessária a análise ética do projeto por parte deste CEP do Complexo Hospitalar do Trabalhador/SESA.

- Local de pesquisa: Hospital Regional do Sudoeste Walter Pecoits.
- A pesquisa será realizada com financiamento próprio.
- Previsão de início da coleta de dados: Maio de 2020.
- Previsão de término da execução: 28/02/2022.
- O cronograma está desatualizado. Ver o ponto 4 do campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- 1) Folha de Rosto (item 3.3, "a", da Norma Operacional nº 1/2013 – CNS): apresentada e devidamente assinada.
- 2) Declarações pertinentes e de compromisso, bem como garantia de retorno dos benefícios da pesquisa (item 3.3, "b", "c" e "d", da Norma Operacional nº 1/2013 – CNS): apresentadas e devidamente assinadas pela pesquisadora principal e por sua equipe.
- 3) Orçamento financeiro (item 3.3, "e", da Norma Operacional nº 1/2013 – CNS): financiamento próprio.
- 4) Cronograma (item 3.3, "f", da Norma Operacional nº 1/2013 – CNS): Verifica-se que nas informações básicas do projeto, a coleta e a tabulação de dados teriam início em 1º/05/2021. No

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.050-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br



## HOSPITAL DO TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Parecer: 4.709.284

projeto, por outro lado, está previsto para abril de 2021. A rigor, o cronograma deveria ser atualizado (item 3.4.1, "9", da Norma Operacional nº 1/2013 do CNS), considerando que a pesquisa somente poderá ser iniciada a partir da aprovação pelo Sistema CEP-CONEP. Entretanto, constata-se que as pesquisadoras incluíram como Anexo IV uma declaração, datada de 14/04/2021, de que a pesquisa não foi iniciada e aguarda aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Dessa maneira, considerando a declaração das pesquisadoras e a condição de que apenas darão início ao estudo após a devida autorização, entende-se possível a aprovação deste ponto com ressalva, por tratar-se de mera questão formal.

5) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (item 3.3, "g", da Norma Operacional nº 1/2013 – CNS): solicitada a sua dispensa em razão de mera coleta de dados documentais em prontuários. Entende-se que a justificativa tem guarida legal, precisamente em decorrência do disposto no artigo 31, §3º, II, da Lei de Acesso à Informação (Lei Federal nº 12.527/2011), o qual permite que "o consentimento referido no inciso II do §1º não será exigido quando as informações forem necessárias à realização de estatísticas e pesquisas científicas de evidente interesse público ou geral, previstos em lei, sendo vedada a identificação da pessoa a que as informações se referirem".

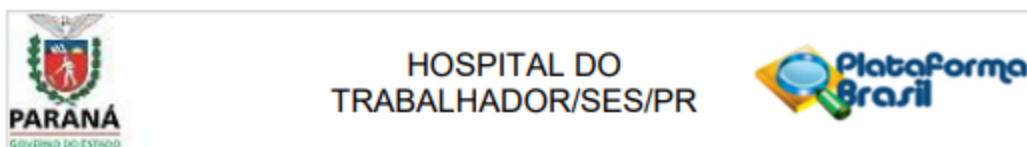
6) Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária e apta ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, com documento que expresse a concordância da instituição e/ou organização por meio de seu responsável maior com competência (item 3.3, "h", da Norma Operacional nº 1/2013 – CNS): o documento foi apresentado sob o título de "Autorização da Instituição Coparticipante" e está assinado pela Diretora Acadêmica do Hospital Regional do Sudoeste.

7) Projeto de pesquisa original na íntegra (item 3.3, "j", da Norma Operacional nº 1/2013 – CNS): apresentado e cumpre os requisitos previstos nos itens 3.4 e 3.4.1 da Norma Operacional nº 1/2013 – CNS.

Conclusão: aprovado sem pendências.

Relembremos os autores que devem ser seguidas as determinações da Resolução nº 466/2012 e da Norma Operacional nº 01/2013 do CNS. Assim, é responsabilidade do pesquisador encaminhar como NOTIFICAÇÃO os seguintes documentos:

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.050-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br



Continuação do Parecer: 4.709.284

- Relatórios parciais (semestrais), se couber;
  - Relatório final;
  - O trabalho concluído (publicação, anais de congresso, etc.);
  - Comunicação de eventos adversos (se houver);
  - Comunicação de início do trabalho e término do mesmo;
- Alterações no projeto (inclusive em relação à equipe de pesquisa) devem ser submetidos como EMENDA.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ACINETOBACTER.pdf	15/04/2021 20:58:48	MIRIAN CARLA BORTOLAMEDI DA SILVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 13 de Maio de 2021

---

**Assinado por:**  
**FABIO TERABE**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.050-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br

## ANEXO V: Plano Institucional de enfrentamento às IRAS proposto

## PLANO DE AÇÃO

Nome do Hospital:	HOSPITAL REGIONAL DO SUDOESTE	6424341	Francisco Beltrão
Responsável SCIH:	NATHIELLI VIEIRA		
Responsável UTI:	MIRIAN BORTOLAMEDI SILVA /CINTHIA GEREMIAS/LEANDRO HOSPSFELDER		
Objetivo:	Redução da ocorrência de infecção e colonização de pacientes por <i>A. baumannii</i> em Unidade de Terapia Intensiva Adulto		

Temas que devem ser mencionados: 1) Higienização da mãos; 2) Desinfecção de superfícies pela enfermagem; 3) Limpeza e desinfecção de ambiente pela higiene hospitalar; 4) Medidas de precauções e isolamento; 5) Vigilância de multirresistentes

Data da Abertura da Ação	What (O que será feito?)	Why (Por que será feito?)	How (Como será realizada cada tarefa?)	Where (Onde cada uma das tarefas será executada?)	Who (Quem será o responsável pela realização das tarefas?)	Compartilhado com (equipe ou setor que participará da ação)	How Much (Quanto vai custar?)	When (Até qual data serão realizadas e concluídas as atividades?)		Status do Plano de Ação (concluído ou em andamento)
								Data Prevista	Data Conclusão	
03/05/2021	Limpeza terminal do leito do paciente	Redução de carga bacteriana	Limpeza com água e sabão e/ou Quaternário de amônio	Adulto: Cama hospitalar a cada 15 dias de internação prolongada.	Adulto: equipe higienização	UTIs		03/05/2021	15/05/2021	Concluído
03/05/2021	Verificação da eficácia da higiene terminal	Monitorização da eficiência do procedimento na remoção de sujidades e microorganismos	Teste de presença de matéria orgânica ATP-Bioluminescência?? Microbiológico??	Equipamentos após limpeza terminal	????	UTIs, UCI, NUCIH, SCHHO		03/05/2021	???	a implantar
03/05/2021	Limpeza concorrente e com técnica dos 2 baldes	Limpeza eficiente do ambiente	Limpeza com água e sabão 3x ao dia	Piso	Equipe Higienização	UTIs		03/05/2021	15/05/2021	Concluído
03/05/2021	Limpeza concorrente	Limpeza eficiente do ambiente	Limpeza com água e sabão 3x ao dia	maçanetas	Equipe Higienização	SCHOO		03/05/2021	15/05/2021	em andamento/otimizar
03/05/2021	Limpeza concorrente e técnica dos 3 baldes	Limpeza eficiente do ambiente	Limpeza com água, sabão e desinfetante (ácido peracético) 2x ao dia	Parede da cabeceira e de áreas próximas ao paciente	Equipe Higienização	SCHOO		03/05/2021	15/05/2021	Implantar





## PLANO DE AÇÃO

Nome do Hospital:	HOSPITAL REGIONAL DO SUDOESTE	6424341	Francisco Beltrão
Responsável SCIH:	NATHIELLI VIEIRA		
Responsável UTI:	MIRIAN BORTOLAMEDI SILVA /CINTHIA GEREMIAS/LEANDRO HOSPSFELDER		
Objetivo:	Redução da ocorrência de infecção e colonização de pacientes por <i>A. baumannii</i> em Unidade de Terapia Intensiva Adulto		

Temas que devem ser mencionados: 1) Higienização da mãos; 2) Desinfecção de superfícies pela enfermagem; 3) Limpeza e desinfecção de ambiente pela higiene hospitalar; 4) Medidas de precauções e isolamento; 5) Vigilância de multirresistentes

Data da Abertura da Ação	What (O que será feito?)	Why (Por que será feito?)	How (Como será realizada cada tarefa?)	Where (Onde cada uma das tarefas será executada?)	Who (Quem será o responsável pela realização das tarefas?)	Compartilhado com (equipe ou setor que participará da ação)	How Much (Quanto vai custar?)	When (Até qual data serão realizadas e concluídas as atividades?)		Status do Plano de Ação (concluído ou em andamento)
								Data Prevista	Data Conclusão	
03/05/2021	Limpeza concorrente do leito com quaternário de amônio	Redução de carga bacteriana	Equipe multiprofissional a cada turno de trabalho (disponibilizar frasco a cada leito de UTI)	Grades cama, colchão (após banho) e mesa de cabeceira	Técnico de enfermagem designado para assistência no turno de trabalho;	UTIs e UCI		03/05/2021	15/05/2021	em andamento
03/05/2021	Limpeza bancada de diluição de medicações com quaternário de amônio ou Alcool 70%	Redução de carga bacteriana	Equipe multiprofissional a cada turno de trabalho	Bancada de diluição e evolução	Técnico de enfermagem	UTIs e UCI		03/05/2021	15/05/2021	em andamento
03/05/2021	Limpeza de superfície de alto toque, guarda de armários de materiais estéreis, sala de guarda de materiais em geral	Redução de carga bacteriana	Armários semanal, geladeira quinzenal, computadores e impressora diário com Alcool 70%	Armários de materiais estéreis, geladeira de guarda de medicamentos, teclados e superfícies de computadores, armário de arsenal	Técnico de apoio (não disponível no setor da UTI Adulto, somente na Uti E UCI Neo)	UTIs e UCI		03/05/2021	15/05/2021	em andamento
03/05/2021	Limpeza e desinfecção do carrinho de emergência e desfibrilador	Redução de carga bacteriana	Carrinho de emergência semanal com alcool 70% ou Quaternário de amônio e após cada uso	carrinho de emergência e desfibrilador	Técnico de apoio semanal Técnico de enfermagem a cada uso	UTIs e UCI		03/05/2021	15/05/2021	em andamento

## PLANO DE AÇÃO

Nome do Hospital:	HOSPITAL REGIONAL DO SUDOESTE	6424341	Francisco Beltrão
Responsável SCIH:	NATHIELLI VIEIRA		
Responsável UTI:	MIRIAN BORTOLAMEDI SILVA /CINTHIA GEREMIAS/LEANDRO HOSPSFELDER		
Objetivo:	Redução da ocorrência de infecção e colonização de pacientes por <i>A. baumannii</i> em Unidade de Terapia Intensiva Adulto		

Temas que devem ser mencionados: 1) Higienização da mãos; 2) Desinfecção de superfícies pela enfermagem; 3) Limpeza e desinfecção de ambiente pela higiene hospitalar; 4) Medidas de precauções e isolamento; 5) Vigilância de multirresistentes

Data da Abertura da Ação	What (O que será feito?)	Why (Por que será feito?)	How (Como será realizada cada tarefa?)	Where (Onde cada uma das tarefas será executada?)	Who (Quem será o responsável pela realização das tarefas?)	Compartilhado com (equipe ou setor que participará da ação)	How Much (Quanto vai custar?)	When (Até qual data serão realizadas e concluídas as atividades?)		Status do Plano de Ação (concluído ou em andamento)
								Data Prevista	Data Conclusão	
03/05/2021	Sensibilização e capacitação periódica do uso de EPIs	Evitar contaminação cruzada	Sensibilizar para a técnica adequada de uso dos EPIs, boas práticas para a segurança do paciente e das equipes, manejo de GMR, Prevenção de PAV, ITU e IPCL	UTIs e UCI Neo	RTs UTI e UCI e NUCIH	Equipe multiprofissional		03/05/2021	15/05/2021	em andamento
03/05/2021	Monitorar uso de EPIs	Evitar contaminação cruzada	Imagens câmeras	UTIs e UCI Neo	RTs UTI e UCI e NUCIH	UTIs, UCI Neo e NUCIH		03/05/2021	15/05/2021	Implantar
03/05/2021	Avental de contato descartável	Evitar contaminação cruzada	Adoção e uso de avental descartável em precauções de contato	Assistência direta a pacientes com microorganismo multirresistente	Equipe assistencial	UTIs, UCI, setor de internamento, NUCIH, Direção administrativa e SFH		03/05/2021		Implantar



03/05/2021	Avental impermeável descartável	Evitar contaminação da equipe	Adoção e uso de avental descartável durante banho de leito	Assistência direta a pacientes	Equipe assistencial	UTIs, UCI, setor de internamento, NUCIH, Direção administrativa e SFH		03/05/2021		Implantar
03/05/2021	Equipamentos de uso individual do paciente	Evitar contaminação cruzada	Adoção de kit leito individual: estetoscópio, termômetro, aparelho de HGT, Tesoura, caneta de identificação	Leito/box do paciente	Equipe assistencial	UTIs e UCI		03/05/2021		Concluído
03/05/2021	Placa/ficha de identificação de contato	Comunicação efetiva	Placa com identificação da precaução no leito e ficha de identificação de MO no prontuário do paciente	Assistência direta a pacientes com microorganismo multirresistente	Equipe assistencial	UTIs, UCI e NUCIH		03/05/2021		Concluído
03/05/2021	Banho diária com clorexidina degermante	Redução contaminação	Uso de clorexidina degermante no banho de pacientes com MR	Assistência direta a pacientes	Equipe assistencial	UTIs, UCI e NUCIH		03/05/2021		Concluído
03/05/2021	Coorte de profissionais	Evitar contaminação cruzada	Separação de equipe assistencial para contatos e não contatos.	Assistência direta a pacientes	DEN + coordenação = equipe quantitativa Enfermeiro assistencial = divisão no turno de trabalho	UTIs, UCI e DEN		03/05/2021		em andamento
03/05/2021	Avental de contato	Evitar contaminação cruzada	Troca a cada turno de trabalho	Assistência direta a pacientes	Equipe assistencial	UTIs e UCI		03/05/2021		Concluído

**PLANO DE AÇÃO**

Nome do Hospital:	HOSPITAL REGIONAL DO SUDOESTE	6424341	Francisco Beltrão
Responsável SCIH:	NATHIELLI VIEIRA		
Responsável UTI:	MIRIAN BORTOLAMEDI SILVA /CINTHIA GEREMIAS/LEANDRO HOSPSFELDER		
Objetivo:	Redução da ocorrência de infecção e colonização de pacientes por <i>A. baumannii</i> em Unidade de Terapia Intensiva Adulto		

**Temas que devem ser mencionados: 1) Higienização da mãos; 2) Desinfecção de superfícies pela enfermagem; 3) Limpeza e desinfecção de ambiente pela higiene hospitalar; 4) Medidas de precauções e isolamento; 5) Vigilância de multirresistentes**

Data da Abertura da Ação	What (O que será feito?)	Why (Por que será feito?)	How (Como será realizada cada tarefa?)	Where (Onde cada uma das tarefas será executada?)	Who (Quem será o responsável pela realização das tarefas?)	Comparilhado com (equipe ou setor que participará da ação)	How Much (Quanto vai custar?)	When (Até qual data serão realizadas e concluídas as atividades?)		Status do Plano de Ação (concluído ou em andamento)
								Data Prevista	Data Conclusão	
03/05/2021	Limpeza terminal equipamentos de uso coletivo	Redução de carga bacteriana após uso	Limpeza Quaternário de amônio após cada uso	Equipamentos: ECG, foco cirurgico, bacia banho, comadre, papagaio e equipamento de fototerapia	Técnico de enfermagem e apoio	UTIs, UCI		03/05/2021	15/05/2021	em andamento
03/05/2021	Limpeza terminal do leito do paciente	Redução de carga bacteriana	Limpeza com água e sabão e/ou Quaternário de amônio ou ácido peracético	Adulto: Cama hospitalar a cada 15 dias de internação prolongada. Neo: a cada 7 dias de internação prolongada	Adulto: equipe higienização Neo: Técnico de enfermagem e/ou apoio	UTIs, UCI		03/05/2021	15/05/2021	em andamento
03/05/2021	Limpeza concorrente equipamento de rx a cada uso	Redução de carga bacteriana	Limpeza das superfícies que entraram em contato com o leito a cada uso/leito com quaternário de amônio	Equipamento de RX em superfícies de contato com leito/paciente	Técnico de RX	UTIs, UCI		03/05/2021	15/05/2021	Implantar
03/05/2021	Limpeza do equipamento de RX após exames de rotina	Redução de carga bacteriana	Limpeza do equipamento com quaternário de amônio 1x ao dia	Equipamento portátil de rx após rotinas	Técnico de RX	UTIs, UCI		03/05/2021	15/05/2021	Implantar
03/05/2021	Limpeza do equipamento de USG a cada uso	Redução de carga bacteriana	Limpeza do equipamento a cada uso com quaternário de amônio	Equipamento de USG portátil	Médico após uso	UTIs, UCI		03/05/2021	15/05/2021	Implantar/Aprimorar

03/05/2021	Limpeza e desinfecção de EPIs	Redução de carga bacteriana	Limpeza do equipamento a cada uso com quaternário de amônio	Face shield, óculos de proteção	equipe multiprofissional	UTIs, UCI		03/05/2021	03/05/2021	Concluído
03/05/2021	Uso de traquéias descartáveis para ventilação mecânica	Reduzir formação de biofilme e incidência de PAV por GMR	Uso único por paciente	Pacientes em ventilação mecânica em UTI	equipe multiprofissional	UTIs, NUCIH, DAD e CFT		03/05/2021		Implantar
03/05/2021	Limpeza concorrente diária	Redução de carga bacteriana	Equipe multiprofissional a cada turno de trabalho (disponibilizar frasco a cada leito de UTI)	Monitor multiparamétrico, Bombas infusoras, ventilador mecânico, incubadora, berço aquecido, Acessórios monitor multiparamétrico, estetoscópio, Termômetro, Kit leito, HGT	Ventilador mecânico: fisioterapia Demais: técnico designado pela assistência no turno de trabalho;	UTIs e UCI		03/05/2021	15/05/2021	em andamento
03/05/2021	Limpeza terminal do leito do paciente	Redução de carga bacteriana	Equipe multiprofissional na alta do paciente com quaternário de amônio	Monitor multiparamétrico, Bombas infusoras, ventilador mecânico, incubadora, berço aquecido, Acessórios monitor multiparamétrico, estetoscópio, Termômetro, Kit leito, HGT	Ventilador mecânico: fisioterapia Demais: técnico designado pela assistência no turno de trabalho;	UTIs e UCI		03/05/2021	15/05/2021	Concluído

**PLANO DE AÇÃO**

Nome do Hospital:	HOSPITAL REGIONAL DO SUDOESTE	6424341	Francisco Beltrão
Responsável SCIH:	NATHIELLI VIEIRA		
Responsável UTI:	MIRIAN BORTOLAMEDI SILVA /CINTHIA GEREMIAS/LEANDRO HOSPSFELDER		
Objetivo:	Redução da ocorrência de infecção e colonização de pacientes por <i>A. baumannii</i> em Unidade de Terapia Intensiva Adulto		

Temas que devem ser mencionados: 1) Higienização da mãos; 2) Desinfecção de superfícies pela enfermagem; 3) Limpeza e desinfecção de ambiente pela higiene hospitalar; 4) Medidas de precauções e isolamento; 5) Vigilância de multirresistentes

Data da Abertura da Ação	What (O que será feito?)	Why (Por que será feito?)	How (Como será realizada cada tarefa?)	Where (Onde cada uma das tarefas será executada?)	Who (Quem será o responsável pela realização das tarefas?)	Compartilha do com (equipe ou setor que participará da ação)	How Much (Quanto vai custar?)	When (Até qual data serão realizadas e concluídas as atividades?)		Status do Plano de Ação (concluído ou em andamento)
								Data Prevista	Data Conclusão	
03/05/2021	Gestão periódica de saneantes	Avaliação periódica de eficiência de desinfetantes	periódica							a implantar
03/05/2021	Culturas de vigilância	Vigilância de MR	Na admissão do paciente, Neo: 48hs após nascimento	Swab nasal e retal	Técnico de enfermagem	UTIs, UCI e NUCIH		03/05/2021	03/01/2021	Concluído
03/05/2021	Culturas de vigilância	Vigilância de MR	Semanal	Swab retal	Técnico de enfermagem	UTIs, UCI e NUCIH		03/05/2021	03/01/2021	Concluído
03/05/2021	Controle de surtos	identificação de reservatórios	em situações de surtos	UTIs, UCI		UTIs, UCI e NUCIH		03/05/2021		Implantar

#### PLANO DE AÇÃO

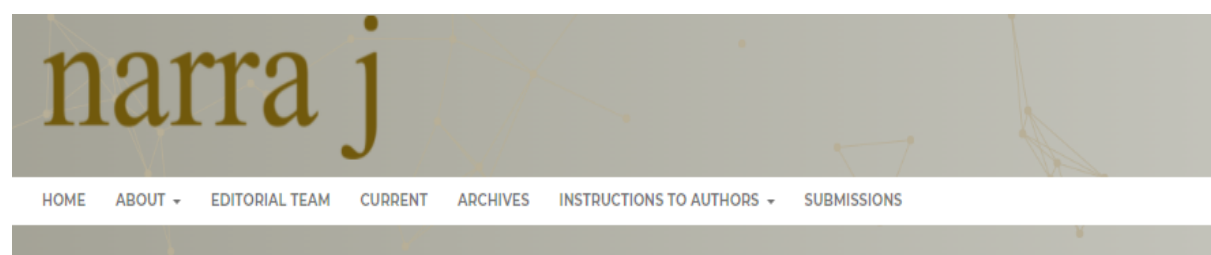
Nome do Hospital:	HOSPITAL REGIONAL DO SUDOESTE	6424341	Francisco Beltrão
Responsável SCIH:	NATHIELLI VIEIRA		
Responsável UTI:	MIRIAN BORTOLAMEDI SILVA /CINTHIA GEREMIAS/LEANDRO HOSPSFELDER		
Objetivo:	Redução da ocorrência de infecção e colonização de pacientes por <i>A. baumannii</i> em Unidade de Terapia Intensiva Adulto		

Temas que devem ser mencionados: 1) Higienização da mãos; 2) Desinfecção de superfícies pela enfermagem; 3) Limpeza e desinfecção de ambiente pela higiene hospitalar; 4) Medidas de precauções e isolamento; 5) Vigilância de multirresistentes

Data da Abertura da Ação	What (O que será feito?)	Why (Por que será feito?)	How (Como será realizada cada tarefa?)	Where (Onde cada uma das tarefas será executada?)	Who (Quem será o responsável pela realização das tarefas?)	Compartilha do com (equipe ou setor que participará da ação)	How Much (Quanto vai custar?)	When (Até qual data serão realizadas e concluídas as atividades?)	Status do Plano de Ação (concluído ou em andamento)
--------------------------	--------------------------	---------------------------	--	---	--	--	-------------------------------	---	---

							atividades (?)		andamento)
							Data Previsão	Data Conclusão	
03/05/2021	Utilização de Bundles para PAV, ITU e IPCL	Prevenção de IRAS	Checagem diária pela equipe multiprofissional	Avaliação individual multiprofissional	Equipe assistencial	UTIs, UCI e NUCIH	03/05/2021		em andamento/Otimizar

## ANEXO VI – Normas para Publicação Narra J (Artigo I)



HOME / Instructions to Authors

### Instructions to Authors

#### A. Language and Format

All manuscript should be written in good American English. If recommend by Editor or those who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English should use provisional English Language Editing service. Author should ensure the contents are written free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. All manuscript submitted to Narra J should be written in gender neutrality and avoid using "we conducted a study" instead "a study was conducted".

Narra J accepts free format submission. During initial submission, Narra J does not have strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the required sections: Author Information, Abstract, Keywords, Introduction, Methods, Results, Conclusions, Declarations, Tables and Figures with captions (if any). Please follow the requirements based on the types of the submission (Original article or Review). When your manuscript reaches the revision stage, you will be requested to format the manuscript according to the journal guidelines.

#### B. Structure of the Manuscript

##### Original Article

Original article on all aspects of infection, public health, global health, tropical disease, one health, and diseases in tropics are welcome. The format for Original Article as follow:

##### Title page

Title page should contain:

**Title:** Should be concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

**Author names and affiliations:** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate addr

**Corresponding author(s):** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication and post-publicat

**Present address:** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

##### Abstract

A concise non-structured abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. Abstract must be able to stand alone. References should be avoided. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

##### Key Words

Five key words should be listed after the abstract. Key words should be self-sufficient to allow the classification of the paper by subject area and to function as heads in a

---

**Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

**Methods**

Please provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. If the study using a reagent, details of supplier should be provided when appropriate. Methods already published should be indicated by a reference and only relevant modifications should be described. For epidemiology, details of setting, time and place should be provided.

**Results**

Results should be clear and concise. Tables and figures are preferred.

**Discussion**

This section discusses the significance of the results of the study. Please avoid extensive citations and discussion of published literature, rather explain discussion of the explanation of the results.

**Conclusions**

The main conclusions of the study should be stated briefly based on the results of the study. Please avoid to cite the previous study.

**Declarations**

This section should include as follow:

**Competing interests:** A competing interests statement should be provided, even if the authors have no competing interests to declare. If no conflict exists, authors should state: "*The authors declare that there is no conflict of interest*".

**Acknowledgements:** Acknowledgements should be placed at the end of the article before the references. List here those individuals who provided help during the research such as providing language help, writing assistance or proof reading the article and others.

**Funding:** List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements. It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, please include the following sentence: "*This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.*"

**References**

Reference citations are not permitted in the abstract of a paper. Author are responsible for the accuracy of all literature citations. Please see details of Reference section how to cite and prepare to reference list. Authors also recommended to see the published article as example.

**Table**

Tables should be submitted as editable text and not as images and should be placed on separate page(s) at the end. Please refer Table and Figures Section for detailed information.

**Figure**

All figures should use Arial font and all figures should be created in high quality. Please refer Table and Figures Section for detailed information.

**Review Article**

Review article on interesting topics to provide new insight and new prospective in several aspects of infection, public health, global health, tropical disease, one health, and diseases in tropics are welcome. The format for Review articles as follow:

**Abstract**

A concise non-structured abstract is required. The abstract should state briefly the background and aim of the review. References should be avoided. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

**Key Words**

Five key words should be listed after the abstract. Key words should be self-sufficient to allow the classification of the paper by subject area and to function as heads in a volume's index of keywords. Choose them according to Index Medicus, do not merely duplicate words from the title.

**Introduction**

State the adequate background and give the aim of the review as well as structure of review.

**Main body**

This section contains the review of the topic discussion of

---



**Declarations**

**Competing interests:** A competing interests statement should be provided, even if the authors have no competing interests to declare. If no conflict exists, authors should state: "The authors declare that there is no conflict of interest".

**Acknowledgements:** Acknowledgements should be placed at the end of the article before the references. List here those individuals who provided help during the research such as providing language help, writing assistance or proof reading the article and others.

**Funding:** List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements. It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, please include the following sentence: "This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors."

**References**

Reference citations are not permitted in the abstract of a paper. Author are responsible for the accuracy of all literature citations. Please see details of Reference section how to cite and prepare to reference list. Authors also recommended to see the published article as example.

**Table**

Tables should be submitted as editable text and not as images and should be placed on separate page(s) at the end. Please refer Table and Figures Section for detailed information.

**Figure**

All figures should use Arial font and all figures should be created in high quality. Please refer Table and Figures Section for detailed information.

**C. References**

References should be listed numerically in the text in the order of appearance as parenthesized consecutive numbers, e.g., [1, 2]. Where there are more than two references, the citation should appear as hyphenated numbers, e.g., [1-3]. References should be typed in numerical order of citation. Abbreviations of journals should conform to those used in Medline. The following formats must be used:

- a. Article within a journal (with 6 authors or more than 6 authors)
  1. Restrepo MI, Reyes LF, Anzueto A. Complication of community-acquired pneumonia (including cardiac complications). *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37:897-904.
  2. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2117-24.
  3. Violi F, Carnevale R, Calvieri C, et al. Nox2 up-regulation is associated with an enhanced risk of atrial fibrillation in patients with pneumonia. *Thorax.* 2015;70:961-6.
- b. Article within a journal with no page numbers
 

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine.* 2013;11:63.
- c. Article within a journal by DOI
 

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J Mol Med.* 2000; doi:10.1007/s801090000086.
- d. Article within a journal supplement
 

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.
- e. Book chapter, or an article within a book
 

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology.* London: Academic; 1980. p. 251-306.
- f. Complete book, authored
 

Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.
- g. University site
 

Doe, J. Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.
- h. Organization site
 

ISSN International Centre. The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

**D. Tables and Figures**

Tables should be submitted as editable text and not as images and should be placed on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Please ensure that the data presented tables do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

All figures should use Arial font and all figures should be created in high quality. If the figures are created in Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format and placed in the end of the manuscript after tables. If the figures are created using a non-Microsoft Office program, the figure should be converted as images in TIFF or JPEG at a minimum of 300 dpi. Narra J Editor has right to request authors to revise the figures if required.

## ANEXO VII- Submissão do Artigo

30/12/2021 22:20 Submit an Article

Narra J Tasks 0 English View Site Iferreto

# narra j

## Submit an Article

1. Start
2. Upload Submission
3. Enter Metadata
4. Confirmation
5. Next Steps

Submissions

## Submission complete

Thank you for your interest in publishing with Narra J.

### What Happens Next?

The journal has been notified of your submission, and you've been emailed a confirmation for your records. Once the editor has reviewed the submission, they will contact you.

For now, you can:

- [Review this submission](#)
- [Create a new submission](#)
- [Return to your dashboard](#)

## ANEXO VIII – Normas para Publicação Journal Advances in Infectious Diseases (ArtigoII)



Advances in Infectious Diseases, 2022, \*, \*-\*

<https://www.scirp.org/journal/aid>

ISSN Online: 2164-2656

ISSN Print: 2164-2648

# Paper Title\*

Authors Name/s per 1st, Authors Name/s per 2nd

(Affiliation): Department Name of Organization, Name of Organization, City, Country  
Email: address desired (without hyperlink in E-mail)

**How to cite this paper:** Author 1, Author 2 and Author 3 (2022) Paper Title, \*\*\*\*\*  
\*, \*-\*,  
[https://dx.doi.org/10.4236/\\*\\*\\*\\*.2022.\\*\\*\\*\\*\\*](https://dx.doi.org/10.4236/****.2022.*****)

**Received:** \*\*\*\*\*

**Accepted:** \*\*\*\*\*

**Published:** \*\*\*\*\*

Copyright © 2022 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc.  
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

### Abstract

This electronic document is a "live" template. The various components of your paper [title, text, heads, etc.] are already defined on the style sheet, as illustrated by the portions given in this document. (Abstract)

### Keywords

Component, Formatting, Style, Styling, Insert (keywords)

## 1. Introduction (Heading 1)

This template, created in MS Word 2007, provides authors with most of the formatting specifications needed for preparing electronic versions of their papers. All standard paper components have been specified for three reasons: 1) ease of use when formatting individual papers, 2) automatic compliance to electronic requirements that facilitate the concurrent or later production of electronic products, and 3) conformity of style throughout a journal paper. Margins, column widths, line spacing, and type styles are built-in; examples of the type styles are provided throughout this document and are identified in italic type, within parentheses, following the example. Some components, such as multi-leveled equations, graphics, and tables are not prescribed, although the various table text styles are provided. The formatter will need to create these components, incorporating the applicable criteria that follow.

\*Special description of the title, (dispensable)

## 2. Ease of Use (Heading 2)

### 2.1. Selecting a Template (Sub-Heading 2.1)

First, confirm that you have the correct template for your paper size. This template has been tailored for output on the custom paper size (21 cm \* 28.5 cm).

### 2.2. Maintaining the Integrity of the Specifications

The template is used to format your paper and style the text. All margins, column widths, line spaces, and text fonts are prescribed; please do not alter them. You may note peculiarities. For example, the head margin in this template measures proportionately more than is customary. This measurement and others are deliberate, using specifications that anticipate your paper as one part of the entire journals, and not as an independent document. Please do not revise any of the current designations.

## 3. Prepare Your Paper before Styling (Heading 3)

Before you begin to format your paper, first write and save the content as a separate text file. Keep your text and graphic files separate until after the text has been formatted and styled. Do not use hard tabs, and limit use of hard returns to only one return at the end of a paragraph. Do not add any kind of pagination anywhere in the paper. Do not number text heads—the template will do that for you.

Finally, complete content and organizational editing before formatting. Please take note of the following items when proofreading spelling and grammar:

### 3.1. Abbreviations and Acronyms

Define abbreviations and acronyms the first time they are used in the text, even after they have been defined in the abstract. Abbreviations such as IEEE, SI, MKS, CGS, sc, dc, and rms do not have to be defined. Do not use abbreviations in the title or heads unless they are unavoidable.

### 3.2. Units

- Use either SI (MKS) or CGS as primary units. (SI units are encouraged.) English units may be used as secondary units (in parentheses). An exception would be the use of English units as identifiers in trade, such as "3.5-inch disk drive".
- Avoid combining SI and CGS units, such as current in amperes and magnetic field in oersteds. This often leads to confusion because equations do not balance dimensionally. If you must use mixed units, clearly state the units for each quantity that you use in an equation.
- Do not mix complete spellings and abbreviations of units: "Wb/m<sup>2</sup>" or "webers per square meter", not "webers/m<sup>2</sup>". Spell out units when they appear in text: "... a few henries", not "... a few H".

- Use a zero before decimal points: "0.25", not ".25". Use "cm<sup>3</sup>", not "cc".

### 3.3. Equations

The equations are an exception to the prescribed specifications of this template. You will need to determine whether or not your equation should be typed using either the Times New Roman or the Symbol font (please no other font). Equations should be edited by Mathtype, not in text or graphic versions. You are suggested to use Mathtype 6.0 (or above version).

Number equations consecutively. Equation numbers, within parentheses, are to position flush right, as in (1), using a right tab stop. To make your equations more compact, you may use the solidus ( $\frac{\_}{\_}$ ), the exp function, or appropriate exponents. Italicize Roman symbols for quantities and variables, and Greek symbols. Do not italicize constants as  $\pi$ , etc. Use a long dash rather than a hyphen for a minus sign. Punctuate equations with commas or periods when they are part of a sentence, as in

$$\alpha + \beta = x. \quad (1)$$

Note that the equation is centered. Be sure that the symbols in your equation have been defined before or immediately following the equation. Use "Equation (1)", not "Eq. (1)" or "(1)", and at the beginning of a sentence: "Equation (1) is ..."

### 3.4. Some Common Mistakes

- The word "data" is plural, not singular.
- The subscript for the permeability of vacuum 0, and other common scientific constants, is zero with subscript formatting, not a lowercase letter "o".
- In American English, commas, semi-/colons, periods, question and exclamation marks are located within quotation marks only when a complete thought or name is cited, such as a title or full quotation. When quotation marks are used, instead of a bold or italic typeface, to highlight a word or phrase, punctuation should appear outside of the quotation marks. A parenthetical phrase or statement at the end of a sentence is punctuated outside of the closing parenthesis (like this). (A parenthetical sentence is punctuated within the parentheses.)
- A graph within a graph is an "inset", not an "insert". The word alternately is preferred to the word "alternately" (unless you really mean something that alternates).
- Do not use the word "essentially" to mean "approximately" or "effectively".
- In your paper title, if the words "that uses" can accurately replace the word "using", capitalize the "u"; if not, keep using lower-cased.
- Be aware of the different meanings of the homophones "affect" and "effect", "complement" and "compliment", "discreet" and "discrete", "principal" and "principle".
- Do not confuse "imply" and "infer".
- The prefix "non" is not a word; it should be joined to the word it modifies, usually

without a hyphen.

- There is no period after the "et" but a period after the "al" in the Latin abbreviation "*et al.*".
- The abbreviation "i.e." means "that is", and the abbreviation "e.g." means "for example".

#### 4. Using the Template (Heading 4)

After the text edit has been completed, the paper is ready for the template. Duplicate the template file by using the Save As command, and use the naming convention prescribed by your journal for the name of your paper. In this newly created file, highlight all of the contents and import your prepared text file. You are now ready to style your paper.

##### 4.1. Authors and Affiliations

The template is designed so that author affiliations are not repeated each time for multiple authors of the same affiliation. Please keep your affiliations as succinct as possible (for example, do NOT post your job titles, positions, academic degrees, zip codes, names of building/street/district/province/state, etc.). This template was designed for two affiliations.

1) For author/s of only one affiliation: To change the default, adjust the template as follows.

- a) Selection: Highlight all author and affiliation lines.
- b) Change number of columns: Select the Columns icon from the MS Word Standard toolbar and then select "1 Column" from the selection palette.
- c) Deletion: Delete the author and affiliation lines for the second affiliation.

2) For author/s of more than two affiliations: To change the default, adjust the template as follows.

- a) Selection: Highlight all author and affiliation lines.
- b) Change number of columns: Select the "Columns" icon from the MS Word Standard toolbar and then select "1 Column" from the selection palette.
- c) Highlight author and affiliation lines of affiliation 1 and copy this selection.
- d) Formatting: Insert one hard return immediately after the last character of the last affiliation line. Then paste down the copy of affiliation 1. Repeat as necessary for each additional affiliation.

##### 4.2. Identify the Headings

Headings, or heads, are organizational devices that guide the reader through your paper. There are two types: component heads and text heads.

Component heads identify the different components of your paper and are not topically subordinate to each other. Examples include Acknowledgements and References and, for these, the correct style to use is "Heading 5". Use "figure cap-



tion" for your Figure captions, and "table head" for your table title. Run-in heads, such as "Abstract", will require you to apply a style (in this case, non-italic) in addition to the style provided by the [drop down](#) menu to differentiate the head from the text.

Text heads organize the topics on a relational, hierarchical basis. For example, the paper title is the primary text head because all subsequent material relates and elaborates on this one topic. If there are two or more sub-topics, the next level head should be used and, conversely, if there are not at least two sub-topics, then no sub-heads should be introduced. Styles named "Heading 1", "Heading 2", "Heading 3", and "Heading 4" are prescribed.

### 4.3. Figures and Tables

**Positioning Figures and Tables:** Place figures and tables at the top or bottom of columns. Avoid placing them in the middle of columns. Large figures and tables may span across both columns. Figure captions should be below the figures; table heads should appear above the tables. Insert figures and tables after they are cited in the text. Use "Figure 1" and "Table 1" in bold fonts, even at the beginning of a sentence.

**Table 1.** Table type styles (Table caption is indispensable).

Table Head	Table Column Head		
	Table column subhead	Subhead	Subhead
copy	More table copy <sup>a</sup>		

a. Sample of a Table footnote (*Table footnote is dispensable*).

We suggest that you use a text box to insert a graphic (which is ideally a [500 dpi jpg, png or tiff](#) file with all fonts embedded) because, in an MSW document, this method is somewhat more stable than directly inserting a picture.

To have non-visible rules on your frame, use the MSWord "Format" pull-down menu, select Text Box > Colors and Lines to choose No Fill and No Line.

**Figure 1.** Example of a figure caption (figure caption).

**Figure Labels:** Use [8 point Times New Roman](#) for Figure labels. Use words rather than symbols or abbreviations when writing Figure axis labels to avoid confusing the reader. As an example, write the quantity "Magnetization", or "Magnetization, M", not just "M". If including units in the label, present them within parentheses. Do not label axes only with units. In the example, write "Magnetization (A/m)" or "Magnetization ( $A \cdot m^{-1}$ )", not just "A/m". Do not label axes with a ratio of quantities and units. For example, write "Temperature (K)", not "Temperature/K".

### Acknowledgements

Avoid the stilted expression, "One of us (R. B. G.) thanks..." Instead, try "R. B. G.



thanks". Do NOT put sponsor acknowledgements in the unnumbered footnote on the first page, but at here.

## References

The template will number citations consecutively within brackets [1]. The sentence punctuation follows the bracket [2]. Refer simply to the reference number, as in [3]—do not use "Ref. [3]" or "reference [3]" except at the beginning of a sentence: "Reference [3] was the first..."

Number footnotes separately in superscripts. Place the actual footnote at the bottom of the column in which it was cited. Do not put footnotes in the reference list. Use letters for table footnotes.

Unless there are six authors or more give all authors' names; do not use "et al.". Papers that have not been published, even if they have been submitted for publication, should be cited as "unpublished". Papers that have been accepted for publication should be cited as "in press". Capitalize each word in a paper title, except for function words and element symbols.

For papers published in translation journals, please give the English citation first, followed by the original foreign-language citation [4]-[9].

For example, [1] is for a journal paper, [2] is for a [conference proceedings](#), [3] is for transactions, [4] is for a book, [5] is article or chapter in an edited book, [6] is for a thesis, [7] is for article in proceedings, [8] is for article from internet, [9] is for a patent.

Please completely normalize your references as the following format. Please register your email at <http://www.crossref.org/requestaccount/> and retrieve Digital Object Identifiers (DOIs) for journal articles, books, and chapters by simply cutting and pasting the reference list at <http://www.crossref.org/SimpleTextQuery/>. Preserve hyperlinks and underlines in DOIs.

- [1] Malik, A.S., Boyko, O., Atkar, N. and Young, W.F. (2001) A Comparative Study of MR Imaging Profile of Titanium Pedicle Screws. *Acta Radiologica*, **42**, 291-293. <http://dx.doi.org/10.1080/028418501127346846>
- [2] Hu, T. and Desai, J.P. (2004) Soft-Tissue Material Properties under Large Deformation: Strain Rate Effect. *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, San Francisco, 1-5 September 2004, 2758-2761.
- [3] Ortega, R., Loria, A. and Kelly, R. (1995) A Semiglobally Stable Output Feedback PID Regulator for Robot Manipulators. *IEEE Transactions on Automatic Control*, **40**, 1432-1436. <http://dx.doi.org/10.1109/9.402235>
- [4] Wit E. and McClure, J. (2004) *Statistics for Microarrays: Design, Analysis, and Inference*. 5th Edition, John Wiley & Sons Ltd., Chichester.
- [5] Prasad, A.S. (1982) Clinical and Biochemical Spectrum of Zinc Deficiency in Human Subjects. In: Prasad, A.S., Ed., *Clinical, Biochemical and Nutritional Aspects of Trace Elements*, Alan R. Liss, Inc., New York, 5-15.
- [6] Giambastiani, B.M.S. (2007) *Evoluzione Idrologica ed Idrogeologica Della Pineta di san Vitale (Ravenna)*. Ph.D. Thesis, Bologna University, Bologna.
- [7] Wu, J.K. (1994) Two Problems of Computer Mechanics Program System. *Proceedings of*

## ANEXO IX – Submissão de artigo (ArtigoII)

21/01/2022 11:08

Email – mirian carla bortolamedi da silva – Outlook

**AID: New Manuscript Submitted Successfully [ID: 1950705]**

aid@scirp.org &lt;aid@scirp.org&gt;

Sex, 21/01/2022 01:19

Para: mirian.silva@hotmail.com &lt;mirian.silva@hotmail.com&gt;

Dear Dr. Mirian Carla Bortolamedi Silva,

Thank you for submitting your paper to *Advances in Infectious Diseases (AID)*.

Submission details are as follows:

Manuscript ID: 1950705

Title: Risk factors associated with *Acinetobacter baumannii* infections in patients' isolates in an Intensive Care Unit of a Public Hospital in Paraná

Author(s): Mirian Carla Bortolamedi Silva

Submission Time: 2022-01-21 21:18:03

E-mail(s): mirian.silva@hotmail.com

User Name: mirian.silva@hotmail.com

It would be highly appreciated if you could pay attention to the followings and reply to us within 24 hours on receiving this email:

**1. Agree to Conditions:** 1) All authors of the manuscript have read and agreed to its content and are accountable for all aspects of the accuracy and integrity of the manuscript; 2) The submitted article must be the one presenting original work that is not being considered or reviewed by any other publication, and has not been published elsewhere in the same or a similar form.

**2. Provide Author-Related Information:** These include names, e-mails, and affiliations of co-authors; if ORCID is registered, please provide us with a 16-digit identifier which improves recognition for you and your research.

**3. Suggest Reviewers:** When submitting your article, you may be asked to suggest 4-8 potential peer reviewers. The editors will not necessarily invite your suggested reviewers but these suggestions can help speed up the peer review process. When suggesting reviewers, you may 1) not need to know your suggestions personally; 2) suggest those who know the subject well.

We appreciate your cooperation in understanding and agreeing with the above terms as well as providing necessary information. Thank you very much!

Looking forward to hearing from you soon...

For any question, please feel free to contact us.

Best regards,


Cindy Zhang

Editorial Assistant

AID Editorial Office

ANEXO X – Publicação artigo II

# Risk Factors Associated with *Acinetobacter baumannii* Infections in Patients in an Intensive Care Unit of a Public Hospital in Paraná

Mirian Carla Bortolamedi da Silva<sup>1,2</sup> , Maria Helena Brandeleiro Werlang<sup>1,2</sup>, Valdir Spada Júnior<sup>1,2</sup>, Guilherme Welter Wendt<sup>1</sup>, Ana Paula Vieira<sup>1</sup>, Franciele Ani Caovilla Follador<sup>1</sup>, Léia Carolina Lucio<sup>1</sup>, Cleide Viviane Busanello Martins<sup>1</sup>, Kérley Braga Pereira Bento Casaril<sup>1</sup>, Paulo Cezar Nunes Fortes<sup>1</sup>, Lirane Elize Defante Ferreto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Post-Graduate Program, Health Sciences, University of Western Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil

<sup>2</sup>State of the Health of Paraná (SESA-PR), Francisco Beltrão, Brazil

Email: mirian.silva@hotmail.com

**How to cite this paper:** da Silva, M.C.B., Werlang, M.H.B., Spada Jr., V., Wendt, G.W., Vieira, A.P., Follador, F.A.C., Lucio, L.C., Martins, C.V.B., Casaril, K.B.P.B., Fortes, P.C.N. and Ferreto, L.E.D. (2022) Risk Factors Associated with *Acinetobacter baumannii* Infections in Patients in an Intensive Care Unit of a Public Hospital in Paraná. *Advances in Infectious Diseases*, 12, 90-105.  
<https://doi.org/10.4236/aid.2022.121008>

**Received:** January 21, 2022

**Accepted:** March 1, 2022

**Published:** March 4, 2022

Copyright © 2022 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



## Abstract

To identify risk factors for *A. baumannii* infection in patients hospitalized in an Intensive Care Unit (ICU) of a tertiary public hospital in Paraná, Brazil, a retrospective paired case-control study (ratio 1:2) was conducted from January 2018 to December 2020. Patients in the case group were hospitalized in the ICU with *A. baumannii* (n = 68 cases) and were compared with patients in the control group, without infection by *A. baumannii* (n = 136). Both were matched by age ( $\pm 10$  years), sex, and ICU stay ( $\pm 5$  days). Conditional multiple logistic regression was used to determine statistically significant risk factors based on the results of bivariate analyses. Mortality was higher in infected (cases) than in non-infected patients (51.5% vs. 39.7%). The incidence and bacterial resistance increased annually. At bivariate analysis, cases had longer hospital stays (median 35 vs. 22 days,  $p < 0.001$ ) and remained longer in the ICU (median 23 vs. 16 days,  $p < 0.001$ ). Longer use of a central venous catheter (median 25 vs. 18 days,  $p < 0.001$ ), the vesical catheter (median 29 vs. 20 days,  $p < 0.001$ ), and mechanical ventilation (median 17 vs. 12 days,  $p < 0.001$ ) were found among cases. Cases also presented a higher frequency of admission by transfer from another unit ( $p < 0.001$ ), previous hospitalization ( $p = 0.011$ ), colonization ( $p < 0.001$ ), surgical procedure ( $p = 0.013$ ), and use of an enteral tube ( $p = 0.011$ ) than controls. The multivariate analysis showed that hospitalization time (OR = 1.06; CI<sub>95%</sub>: 1.03 - 1.08), transfer from another unit (OR = 5.03; CI<sub>95%</sub>: 2.30 - 10.98) and colonization (OR = 9.32; CI<sub>95%</sub>: 3.52 - 24.72) were independently associated with infection. The study revealed an

## ANEXO XI - Normas para Publicação Einstein Journal (Artigo III)

### [Manuscript submission](#) | [Sections](#)

The journal accepts original contributions in English only. After approval by the editors, all articles are referred to peer-review by at least two reviewers, who will remain anonymous throughout the entire review process. Reviewers' comments are sent to authors, so that they may revise their manuscript or give reasons for not altering it. After making corrections suggested by reviewers, the reviewed version of the article should be submitted to the **einstein** (São Paulo) through the journal's submission system. Articles are published only after the final acceptance by reviewers and editors.

Authors are solely responsible for the concepts provided in articles. The content of **einstein** (São Paulo) is licensed by [Creative Commons \(CC BY\) International attribution 4.0](#)

The journal uses [Turnitin](#) plagiarism detection software to check the originality of articles. The cases of misconduct in publication will be assessed based on the criteria and recommendations of the Committee on Publication Ethics ([COPE](#)).

All contributions should follow the requirements below, which are based on the format proposed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), published in the article Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, available at <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation>.

## Technical requirements

The authors must submit the articles containing:

- Text typed in double-spaced 12 point Arial font, 2.5cm margin on each side, highlighting each section of the article.
- Permission for reproduction of material and transfer of copyright form (available in the electronic submission system).
- Authors' statement that the manuscript is not under consideration, and will not be submitted to publication, in another journal (available in the electronic submission system).
- Studies performed that require animal or human subjects ethical committee approval must include in the methods section the appropriate ethical committee approval number. For example, human subject studies performed in Brazil must include the CAAE number.
- Conflict of interest disclosure statement from each author.

## Preparing a manuscript

### Title

Title of the article, in English, which should be concise but informative.

### Abstract

Abstract, in English, limited to **250 words**. For original articles, abstracts should be structured (Objective, Methods, Results, Conclusion), describes the main parts of the work and highlights the most relevant data. For articles of other sections, the abstract should not be structured.

### Keywords

Provide at least 5 and no more than 10 keywords, in English reflecting the content of the paper. Keywords must be based on the Medical Subject Headings (MeSH) of the National Library of Medicine, and available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

## Registry in Clinical Trials Database

Indicate, for Clinical Trials, the registry number in the clinical trials database (<https://clinicaltrials.gov>)\*.

\* Important note: in support of the policies on registry of clinical trials of the World Health Organization (WHO) and ICMJE, the journal **einstein** (São Paulo) understands the relevance of these initiatives for registration and international dissemination of information on clinical studies. The journal only accepts for publication the clinical research articles that have received an identification number in one of the Clinical Trials Registries validated by the criteria established by the WHO and the ICMJE, available at <https://clinicaltrials.gov> or at the website [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), in the item <[clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)>. The identification number should be shown at the end of the abstract.

## Text

Text must comply with the structure required for each category of article. Citations of authors in the text must be numbered sequentially, by superscript Arabic numerals in parentheses. The complete definition of abbreviations and acronyms should be written before their first use in the text. Do not use abbreviations or acronyms in title and abstract. In table and figure legends, the abbreviations must be followed by the full term.

## Acknowledgements

This describes collaboration by individuals that deserve acknowledging but do not qualify for authorship. This section should also be used to provide information about financial and/or technical support, etc.

## References

They must be numbered consecutively in the same order they appear in the text, and identified by Arabic numerals. References follow the "Vancouver Style", and the titles of journals should be abbreviated according to the style presented by the List of Journals Indexed in Index Medicus, of the National Library of Medicine, available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>. For any references, mention up to six authors. In case of more than six authors, mention the first six, followed by et al., as shown in the following examples:

### Articles from electronic journals

Wilder J, Choi SS, Moylan CA. Vibration-controlled transient elastography for diagnosing cirrhosis and staging hepatic fibrosis. *JAMA*. 2018;320(19):2031-2.

Silva AA, Carlotto J, Rotta I. Standardization of the infusion sequence of antineoplastic drugs used in the treatment of breast and colorectal cancers. *einstein* (São Paulo). 2018;16(1):eRW4074.

### Books

Tollesfsboll TO, editor. *Biological aging. Methods and protocols*. New Jersey: Humana Press; 2007.

### Thesis

Silva RP. Aspectos genético-moleculares do sono e da privação de sono em humanos e roedores [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2013.

## Tables

All tables (**≤ 4 tables**) should contain the title and heading for columns and must be mentioned in the text. They should be numbered sequentially by Arabic numerals, in the order they appear in the text. Table footnotes should have a definition for abbreviations and statistical tests used.

## Figures

Any figure (images, graphs, photographs and illustrations) should be mentioned in the text and submitted in greater than or equal to intended display size. **The journal accepts no more than four figures per article.** They should be numbered sequentially by Arabic numerals, in the order they appear in the text. If the figures have already been published, a written permission for reproduction must be provided by the author/editor, and legends should include the source of publication. When saved in digital files, the resolution should comply with the following instructions:

### Guidelines for formatting figures


Image Type	Description	Example	Recommended Format	Color mode	Resolution
Line art	An image composed of lines and text, which contains no tonal or shaded areas		tif or eps	Monochrome 1 bit or RGB	900 to 1,200 dpi
Halftone	A continuous tone photograph containing no text		tif	RGB or Grayscale	300 dpi
Combo	Image contains halftone plus text or line art elements		tif or eps	RGB or Grayscale	500 to 900 dpi

Example of line art extracted from: Loureiro LV, Callegaro Filho D, Rocha Ade A, Prado BL, Mutão TS, Donnanumma Cdel C, et al. Is there publication bias towards Brazilian articles on cancer. *einstein* (São Paulo). 2013;11(1):15-22.

Example of halftone extracted from: Pavan LF, Marti LC, Sibov TT, Miyaki LA, Malheiros SM, Mamani JB, et al. Isolation, cultivation and characterization of CD133+ stem cells from human glioblastoma. *einstein* (São Paulo). 2012;10(2):197-202.



## ANEXO XII – Submissão artigo III

 Einstein (São Paulo)[Home](#)[Author](#)

# Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

**Submitted to**

Einstein (São Paulo)

**Manuscript ID**

EINS-2022-0121

**Title**

Healthcare-related infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Incidence study in the before-COVID period and COVID period.

**Authors**

Bortolamedi Silva, Mirian  
Werlang, Maria Helena Brandeleiro  
Opsfelder, Leandro Augusto  
Fortes, Paulo Cesar Nunes  
Fiori, Gabriel Augusto Dutra  
Martins, Cleide Viviane Buzanello  
Bento Casaril, Kerley Braga Pereira  
Ferreto, Lirane Elize Defante

**Date Submitted**

30-Mar-2022

[Author Dashboard](#)

Einstein (São Paulo)



**Healthcare-related infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Incidence study in the before-COVID period and COVID period.**

Journal:	<i>Einstein (São Paulo)</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Bortolamedi Silva, Mirian ; UNIOESTE-CSS, pós-graduação stricto sensu Werlang, Maria Helena Brandeleiro; Universidade Estadual do Oeste do Paraná Opsfelder, Leandro Augusto; Universidade Estadual do Oeste do Paraná Fortes, Paulo Cesar Nunes; Universidade Estadual do Oeste do Paraná Flori, Gabriel Augusto Dutra; Universidade Estadual do Oeste do Paraná Martins, Cleide Viviane Buzanello; Universidade Estadual do Oeste do Paraná Bento Casaril, Kerley Braga Pereira; Universidade Estadual do Oeste do Paraná Ferreto, Lirane Elize Defante; Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Keyword:	Infection, incidence, cumulative incidence, Mortality, COVID 19

SCHOLARONE™  
Manuscripts

**Einstein (São Paulo) - Manuscript ID EINS-2022-0121**

Einstein Journal <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Qua, 30/03/2022 04:52

Para: mirian.silva@hotmail.com <mirian.silva@hotmail.com>

Cc: mirian.silva@hotmail.com <mirian.silva@hotmail.com>; mariahbw@hotmail.com <mariahbw@hotmail.com>; leandro\_opsfelder@ig.com.br <leandro\_opsfelder@ig.com.br>; paulocnfortes@hotmail.com <paulocnfortes@hotmail.com>; gfgabrielfiore@gmail.com <gfgabrielfiore@gmail.com>; cvbmartins@gmail.com <cvbmartins@gmail.com>; kcasaril@gmail.com <kcasaril@gmail.com>; lferreto@gmail.com <lferreto@gmail.com>

30-Mar-2022

Dear Dr. Bortolamedi Silva:

Your manuscript entitled "Healthcare-related infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Incidence study in the before-COVID period and COVID period." has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Einstein (São Paulo).

Your manuscript ID is EINS-2022-0121.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/eins-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/eins-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Einstein (São Paulo).

Sincerely,  
Einstein (São Paulo) Editorial Office