

## PREVALÊNCIA E RELEVÂNCIA CLÍNICA DA INFECÇÃO PELO *Achromobacter xylosoxidans* EM PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA

Amanda Cintra Pires<sup>1</sup>

Morgana Kelly Borges Prado<sup>2</sup>

**Resumo:** *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) é um bacilo aeróbio, gram negativo, resistente a vários antibióticos que coloniza o trato digestivo e o sistema auditivo de humanos de forma comensal. No entanto, recentemente tem sido relatado como microrganismo oportunista em pacientes imunossuprimidos, como é o caso de portadores da fibrose cística (FC). Neste artigo, nosso objetivo foi descrever a prevalência da infecção pelo *A. xylosoxidans* em pacientes portadores de FC e caracterizar a relevância clínica desta infecção, nestes indivíduos. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, realizada na base de dados PubMed, sendo utilizados os descritores "*Achromobacter xylosoxidans*" "and" "Cystic Fibrosis" para a pesquisa de artigos originais que reportam a prevalência e a relevância clínica da infecção em portadores de FC. Como resultado, tem sido reportado um aumento da incidência e prevalência da infecção pelo *A. xylosoxidans* em pacientes com FC. Interessantemente, a co-colonização do trato respiratório de portadores da FC com *A. xylosoxidans* e *Pseudomonas aeruginosa* resulta em maior frequência de quadros de exacerbação, hospitalizações e piora da função pulmonar. Assim, podemos concluir que *A. xylosoxidans* é um patógeno clinicamente relevante em portadores de FC devido ao aumento da sua incidência nos últimos anos e por estar relacionado ao agravamento do quadro clínico destes pacientes, especialmente quando associado a infecção pela *P. aeruginosa*.

**Palavras-chave:** *Achromobacter xylosoxidans*. *Pseudomonas aeruginosa*. Fibrose cística. Prevalência. Quadro clínico.

### INTRODUÇÃO

<sup>1</sup> Discente no Centro Universitário de Minas - Campus Trindade (amandacintr@hotmail.com)

<sup>2</sup> Docente no Centro Universitário de Minas - Campus Trindade

17, 18 e 19  
de Outubro

Semana  
Universitária  
2022

BICENTENÁRIO DA  
INDEPENDÊNCIA



ANOS DE CIÊNCIA,  
Tecnologia e Inovação no Brasil.

UNIFIMES  
Centro Universitário de Minas

WWW.UNIFIMES.EDU.BR

*Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) foi isolado em 1971 de pacientes com otite média, sendo caracterizado apenas em 1979 (YABUUCHI, et al., 1974). *A. xylosoxidans* é um bacilo aeróbio, Gram-negativo, não fermentador de glicose, oxidase positivo e móvel, que coloniza de forma comensal o trato digestivo e o sistema auditivo de humanos (CHESTER; COOPER, 1979; IGRA-SIEGMAN et al., 1980; MARSAC et al., 2021). Nos últimos anos, tem sido frequentemente isolado como causador de infecções pulmonares em indivíduos imunossuprimidos, especialmente em portadores de fibrose cística (FC). Desde então, diversos estudos têm sido feitos em busca de respostas quanto a sua prevalência, relação com indivíduos imunocomprometidos e sua susceptibilidade aos antimicrobianos (FIRMIDA, 2016).

A FC é uma doença genética, em que mutações no gene que transcreve a proteína CFTR (do inglês, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), provoca alterações no aparelho mucociliar do sistema respiratório dos indivíduos portadores (MOGAYZEL & FLUME, 2010). Esta alteração resulta na maior susceptibilidade a infecções pulmonares, especialmente de origem bacteriana. As infecções recorrentes são normalmente crônicas e de difícil controle devido a resistência antimicrobiana e fatores de virulência apresentados por estes microrganismos (GIBSON et al., 2003). Os principais sinais clínicos apresentados pelo portador da FC são sintomas pulmonares como bronquiectasias, presença de declínio progressivo da função pulmonar, devido ao quadro de inflamação das vias aéreas associada a infecções bacterianas recorrentes, exacerbações pulmonares que levam à hospitalização, sendo a insuficiência respiratória a principal causa de morte observada nestes pacientes (ALLEN et al., 2020). Aqui, são discutidos dados epidemiológicos recentes acerca da prevalência da infecção pelo *A. xylosoxidans* em indivíduos portadores de FC, bem como, os aspectos clínicos da infecção e sua associação com o prognóstico dos portadores da doença. Esta revisão narrativa busca discutir como *A. xylosoxidans*, pode estar relacionado a um pior prognóstico nos indivíduos portadores de FC. Entender os mecanismos relacionados a gravidade da doença, pode auxiliar no desenvolvimento de terapias mais eficazes.

## METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "*Achromobacter xylosoxidans*" e "Cystic Fibrosis",



aplicando o operador booleano AND. Foram considerados como critérios de elegibilidade para o trabalho, a pesquisa de artigos originais publicados em língua inglesa, sem limite de tempo pré-definido, e que abordavam a temática proposta, ou seja, artigos que reportavam a prevalência e a relevância clínica da infecção pelo *A. xylosoxidans* em portadores da FC.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar da crescente descrição de infecções por *A. xylosoxidans* em pacientes com câncer e com DPOC, a FC é a principal doença que favorece a colonização do trato respiratório por esse patógeno. Vários autores reportaram infecções e co-infecções nos indivíduos acometidos por FC, que por sua vez, se tornam crônicas, acarretando dano tecidual extenso com perda gradativa da funcionalidade do pulmão, levando o indivíduo a óbito (HANSEN et al., 2006; SPILKER et al., 2013; GIBSON et al., 2003). Além do *A. xylosoxidans*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* são bactérias frequentemente isoladas do trato respiratório de pacientes com FC. Frequentemente, mais de uma espécie bacteriana pode ser encontrada colonizando o mesmo paciente (MENTREY et al., 2021).

Lambíase e colaboradores (2006), em um estudo com 300 pacientes com FC, encontraram 53 deles infectados com *A. xylosoxidans* (17,6%) sendo que destes, 11,3% apresentaram co-infecção com *Pseudomonas aeruginosa*. Outro fator agravante da infecção pelo *A. xylosoxidans* nos indivíduos com FC é a facilidade de aquisição do patógeno. No estudo de Kanellopoulou e colaboradores (2004), cinco de nove pacientes que frequentavam o mesmo hospital, estavam infectados com cepas clones de *A. xylosoxidans*, o que pode estar contribuindo para o aumento da prevalência da infecção respiratória por este patógeno em portadores de FC. Além disso, outros estudos demonstraram que a presença da infecção por *A. xylosoxidans* está relacionada com maior número de hospitalizações (FIRMIDA et al., 2016; MARSAC et al., 2021). Um outro estudo recente, realizado em dois centros de referência para tratamento de FC na Bélgica demonstra que cepas clones são encontradas em pacientes que frequentam as mesmas Instituições, indicando a possibilidade de transmissão *in loco* do *A. xylosoxidans* entre os pacientes portadores de FC (COOLS et al., 2016).

De acordo com o estudo de Tetart e colaboradores (2019), dentre os 72 pacientes adultos analisados no “*Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose*” em

Lille, na França, 36 tinham pelo menos uma amostra positiva para *A. xylosoxidans*. Ainda, pacientes com isolamento crônico do *A. xylosoxidans* (n=23, 64%) tiveram mais exacerbações do que pacientes com colonização intermitente. Após os três primeiros anos da primeira identificação do *A. xylosoxidans* no trato respiratório, o número de exacerbações também foi maior, além de maior declínio do VEF1 em indivíduos co-colonizados com *Pseudomonas aeruginosa* (n=27, 75%).

Acredita-se que o aumento na prevalência da infecção pelo *A. xylosoxidans* se deve ao avanço dos métodos de identificação dos microrganismos, devido as novas tecnologias utilizadas nos laboratórios clínicos. Ainda, o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos, dificulta a erradicação e favorece a transmissão do microrganismo contribuindo para o aumento na prevalência (DUGGAN et al., 1996). Devido a este aumento observado, estudos que visam entender os mecanismos de virulência, mecanismos de evasão do sistema imune e aqueles e relacionados a patogênese da infecção pulmonar causada pelo *A. xylosoxidans* têm sido cada vez mais observados. Dentre os mecanismos virulência recentemente reportados, podemos incluir o sistema de secreção do tipo VI (T6SS) expresso pelo *A. xylosoxidans*, responsável por promover a internalização da bactéria em células epiteliais alveolares humanas. Além disso, este fator de virulência está associado a produção de uma toxina com capacidade microbicida, ou seja, que reduz a competição no nicho pulmonar por eliminar outras espécies bacterianas, favorecendo a colonização pelo *A. xylosoxidans* (GOFF et al., 2022). Já o sistema de secreção do tipo III (T3SS) também expresso pelo *A. xylosoxidans* é responsável pela citotoxicidade contra as células do próprio hospedeiro, tais como macrófagos, o que pode ser considerado um mecanismo de evasão do sistema imune (PICKRUM et al., 2020). Em 2012, Mantovani e colaboradores reportaram a presença de um fator citotóxico contra células eucarióticas em sobrenadante de cultura de *A. xylosoxidans*. Este fator citotóxico pode tratar-se do T3SS, reportado por Pickrum e colaboradores (2020).

Por se tratar de um bacilo gram-negativo, sua parede celular é composta por lipopolissacarídeo (LPS) e por uma substância anfipática denominada ornitina contendo lipídeos (Orn-L ou OL), cuja função biológica se assemelha ao LPS. O LPS de *A. xylosoxidans* é um potente indutor da produção de citocinas, tais como a interleucina-8 (IL-8), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) em células sanguíneas humanas

isoladas, cultivadas e estimuladas *in vitro* (HUTCHISON et al., 2000). Por outro lado, a Ornl de *A. xylosoxidans*, se liga a receptores semelhantes ao Toll 4 (TLR4), o que induz a liberação das citocinas interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , do fator estimulador de colônia (CSF) e do mediador lipídico, prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) em macrófagos peritoneais de camundongos expostos *in vitro* (KAWAI et al., 1996).

Sabe-se que mediadores pró-inflamatórios, como os induzidos por antígenos de membrana do *A. xylosoxidans* são detectados nas fases precoces da infecção e iniciam e amplificam a cascata de produção de outras citocinas (LEE et al., 2016). IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-8 são responsáveis pela ativação e recrutamento de mais células do sistema imune nos locais de infecção enquanto a citocina anti-inflamatória IL-10 é responsável por inibir a produção de mediadores pró-inflamatórios limitando a inflamação (ABBAS, 2012). Esta cascata pode ser responsável pelo aumento nas exacerbações e declínio da função pulmonar, observada em pacientes infectados pelo *A. xylosoxidans* (TETART et al., 2019).

Durante infecções bacterianas pulmonares, neutrófilos são os leucócitos de maior importância recrutados para o sítio inflamatório, atraídos principalmente por IL-8 (ROSSI; ZLOTNIK, 2000) enquanto o TNF- $\alpha$  está associado a facilitação da diapedese, acúmulo dessas células no sítio infeccioso e por potencializar os efeitos microbicidas dos neutrófilos (KISICH et al., 2002). Interessantemente, diferentes espécies e cepas bacterianas apresentam distintos mecanismos de ativação do sistema imune e produção de mediadores pró e anti-inflamatórios, culminando a diferentes respostas imunes no hospedeiro (MOHLER et al., 2003).

Foi reportado em um modelo experimental da infecção pulmonar pelo *A. xylosoxidans* que o leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), um mediador lipídico derivado da cascata do ácido araquidônico, é produzido nos pulmões de camundongos infectados com o bacilo. Este mediador, é quimiotático para neutrófilos e capaz de amplificar a produção de um peptídeo antimicrobiano denominado alfa-defensina-1. Este peptídeo antimicrobiano é produzido por macrófagos alveolares na presença do LTB<sub>4</sub> e foi capaz de inviabilizar o bacilo, em testes *in vitro*, pelo rompimento direto da parede celular (PRADO et al., 2017). O mesmo grupo, reportou recentemente que o dano pulmonar induzido pela presença do *A. xylosoxidans* nos pulmões de camundongos é dependente da sinalização do receptor CD14. Na ausência do CD14, os camundongos infectados demonstram menor lesão pulmonar, redução do edema, redução da

infiltração de neutrófilos e macrófagos e redução na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , CCL2, CXCL1 e CCL3 (ELIAS-OLIVEIRA et al., 2022). Estes achados podem explicar os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da infecção pelo *A. xylosoxidans* e contribuir no desenvolvimento de terapias mais eficazes.

A resistência à antibióticos é bastante reportada na infecção por *A. xylosoxidans*. Ela ocorre pela capacidade que o patógeno tem em formar biofilme e pela seleção natural desenvolvida com o tratamento antimicrobiano prolongado em pacientes com infecções persistentes (KHADEMI et al., 2021). Biofilme pode ser definido como a capacidade que algumas bactérias possuem de permanecer aderidas a superfícies envolvidas por uma matriz polimérica hidratada resistente a entrada de antimicrobianos e mecanismos imunes (APARNA; YADAV, 2008). Vários genes associados a capacidade de formação de biofilme pelo *A. xylosoxidans* foi descrito recentemente, incluindo uma enzima denominada enoyl-CoA hidratase, que quando ausente, reduz a formação de biofilme pelo *A. xylosoxidans* e aumenta a sua susceptibilidade aos antimicrobianos (CAMERON et al., 2019). *A. xylosoxidans* apresenta multirresistência inata a diversos antimicrobianos, incluindo cefalosporinas (exceto ceftazidime), aztreonam e aminoglicosídeos (KEAYS et al., 2009). Bador e colaboradores (2011) demonstraram que um dos mecanismos envolvidos na multirresistência inata é um sistema de efluxo denominado AxyABM, além da produção das enzimas  $\beta$ -lactamases e oxacillinasas, que tornam as infecções por *A. xylosoxidans* recorrentes, crônicas e de difícil remissão. A aquisição de resistência antimicrobiana têm sido cada vez mais estudada, especialmente entre os pacientes cronicamente infectados. Observa-se que a resistência aos antimicrobianos é grande em indivíduos com infecções crônicas o que reforça que os mecanismos de aquisição de resistência resultam da permanência do microrganismo e da exposição ao antimicrobiano (seleção natural) (GABRIELAITE et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a FC seja a principal doença que predis põem a infecção pulmonar pelo *A. xylosoxidans*, outras doenças que causam imunossupressão podem favorecer a infecção por esta bactéria. o. Este aumento na prevalência das infecções causadas pelo *A. xylosoxidans* pode estar relacionado ao aumento na resistência antimicrobiana provocada pelo uso indiscriminado ou prolongado de antibióticos e avanço nos métodos de identificação dos

microrganismos disponíveis nos laboratórios clínicos (MOGAYZEL, et al., 2010; AISENBERG et al., 2004; DUGGAN et al., 1996; LEGRAND; ANAISSIE, 1992). Além disso, os fatores de virulência e mecanismos de evasão do sistema imune exibidos pelo bacilo, tal como a capacidade de formar biofilme, favorece a infecção em detrimento do hospedeiro. A exacerbação da resposta inflamatória disparada pelo bacilo parece contribuir para o dano tecidual, declínio da função pulmonar que agrava o quadro clínico do paciente e favorece a disseminação, uma vez que o hospedeiro portador de FC permanece cronicamente infectado. Além disso, precisamos ressaltar que a colonização concomitante de trato respiratório por diferentes espécies bacterianas, amplificam o declínio da função pulmonar, causando aumento na frequência das exacerbações, hospitalizações e morte (MARSAC et al., 2021). A partir desses dados, podemos concluir que *A. xylosoxidans* é um patógeno emergente e que está cada vez mais relacionado a um pior prognóstico na FC, especialmente quando associado a outras espécies. Conhecer os mecanismos imunopatofisiológicos envolvidos no desenvolvimento de quadros graves da infecção e na persistência do agente, pode auxiliar no desenvolvimento de terapias mais eficazes.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul. **Imunologia celular e molecular 7a edição**. Elsevier Brasil, 2012.
- AISENBERG, G.; ROLSTON, K.; safdar, A. Bacteremia Caused by *Achromobacter* and *alcaligenes* Species in 46 Patients with Cancer (1989-2003). **American Cancer Society**. v.101 n. 9 p. 2134-2140, 2004.
- ALLEN, Patrick; BORICK, Joseph; BORICK, Jamie. Acute and chronic infection management in CF. In: **Cystic Fibrosis in Primary Care**. Springer, Cham, 2020. p. 69-87.
- APARNA, Madhu Sharma; YADAV, Sarita. Biofilms: microbes and disease. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, p. 526-530, 2008.
- BADOR, J.; AMOUREUX, L.; DUEZ, J.; DRABOWICZ, A.; SIEBOR, E.; LLANES, C.; NEUWIRTH, C. First description of an RND-Type multidrug efflux pump in *Achromobacter xylosoxidans*, AxyABM. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. v.55 n. 10 p. 4912-4914, 2011.
- CAMERON, L. C.; BONIS, B.; PHAN C. Q.; KENT, L. A.; LEE, A. K.; HUNTER, R. C. A putative enoyl-CoA hydratase contributes to biofilm formation and the antibiotic tolerance of *Achromobacter xylosoxidans*. *Nature Partner Journals*. v. 5 n. 20, 2019.

CHESTER, B.; COOPER, L. H. *Achromobacter* species (CDC Group Vd): Morphological and Biochemical Characterization. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 9 n. 3 p. 425-436, 1979.

COOLS P. et al. Epidemic *Achromobacter xylosoxidans* strain among Belgian cystic fibrosis patients and review of literature. **BMC Microbiology** v. 16 n.122, 2016.

DUGGAN, J. M.; GOLDSTEIN, S. J.; CHENOWETH, C. E.; KAUFFMAN, C. A.; BRADLEY, S. F. *Achromobacter xylosoxidans* Bacteremia: Report of four cases and Review of the literature. **Clinical Infectious Disease**. n. 23 p. 569-576, 1996.

ELIAS-OLIVEIRA, J.; PRADO, M. K. B.; SOUZA, C. O. S.; PASTORE, M. R.; RAMOS, S. G.; DARINI, A. L. C; GARDINASSI, L. G.; FACCIOLI, L. H. CD14 signaling mediates lung immunopathology and mice mortality induced by *Achromobacter xylosoxidans*. **Inflammation Research (in press)**, 2022.

FIRMIDA, M. C.; PEREIRA, R. H.; SILVA, E. A.; MARQUES, E. A.; LOPES A. J. Clinical impact of *Achromobacter xylosoxidans* colonization/infection in patients with cystic fibrosis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** v. 49 n. 4, 2016.

GABRIELITE, M. et al. Transmission and Antibiotic Resistance of *Achromobacter* in Cystic Fibrosis. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 59, 2021.

GIBSON, R. L.; BURNS, J. L.; RAMSEY, B. W.; Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 168 p. 918 - 951, 2003.

GOFF, M. L. et al. Characterization of the *Achromobacter xylosoxidans* Type VI Secretion System and Its Implication in Cystic Fibrosis. **Frontiers in Cellular and Infection and Microbiology**. v. 12, 2022.

HANSEN, C. R.; PRESSLER, T.; HØIBY, N.; GORMSEN, M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. **Journal of Cystic Fibrosis** v. 5 p. 245 – 251, 2006.

HUTCHISON, M. L.; BONELL, E. C.; POXTON, I. R.; GOVAN, J. R.W. Endotoxic activity of lipopolysaccharides isolated from emergent potential cystic fibrosis pathogens. **FEMS Immunology and Medical Microbiology** v. 27 p.73-77, 2000.

IGRA-SIEGMAN, Y.; CHMEL, H.; COBBS, C.; Clinical and Laboratory Characteristics of *Achromobacter xylosoxidans* Infection. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 11 n. 2 p. 141-145, 1980.

KANELLOPOULOU, M.; POURNARAS, S.; IGLEZOS, H.; SKARMOUTSOU, N.; PAPAFRANGAS, E.; MANIATIS, A. N.; Persistent Colonization of Nine Cystic Fibrosis

Patients with *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans* Clone. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease**. n.23 p. 336-339, 2004.

KAWAI, Yohko et al. Hypothermic response of mice to ornithine-containing lipids and to endotoxin. **Infection and immunity**, v. 64, n. 6, p. 2101-2105, 1996.

KEAYS, T.; FERRIS, W.; VANDEMHEEN, K. L.; CHAN, F.; YEUNG, S.; MAH, T.; RAMOTAR, K.; SAGINUR, R.; AARON, S. D.; A retrospective analysis of biofilm antibiotic susceptibility testing: A better predictor of clinical response in cystic fibrosis exacerbations. **Journal of Cystic Fibrosis**. v. 8 p. 122-127, 2009.

KHADEMI, M. H. et al. Genomic and Phenotypic Evolution of *Achromobacter xylosoxidans* during Chronic Airway Infections of Patients with Cystic Fibrosis. **American Society for Microbiology - MSYSTEMS**. v. 6 n 3, 2021.

KISICH, K. O.; HIGGINS, M.; DIAMOND, G.; HEIFETS, L. Tumor Necrosis Factor Alpha Stimulates Killing of *Mycobacterium tuberculosis* by Human Neutrophils. **Infection and Immunity**. v. 70 n. 9 p. 4591-4599, 2002.

LAMBIASE, A.; RAI, V.; DEL PEZZO, M.; SEPE, A.; CARNOVALE, V.; ROSSANO, F. Microbiology of airway disease in a cohort of patients with Cystic Fibrosis. **BMC Infectious disease**. v. 6 n. 4, 2006.

LEE, Kang-Yun; ITO, Kazuhiro; MANEECHOTESUWAN, Kittipong. Inflammation to pulmonary diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, 2016.

LEGRAND, C.; ANAÏSSIE, E.; Bacteremia due to *Achromobacter xylosoxidans* in patients with cancer. **Clinical Infectious Disease**. v. 14 n. 2 p. 479-484, 1992.

MANTOVANI, R. P.; LEVY, C. E.; YANO, T.; A heat-stable cytotoxic factor produced by *Achromobacter xylosoxidans* isolated from Brazilian Patients with CF is associated with *in vitro* increased proinflammatory cytokines. **Journal of Cystic Fibrosis**. p. 1-7, 2012.

MARSAC, C.; BERDAH, L.; THOUVENIN, G. GAUDELUS, I. S.; CORVOL, H. *Achromobacter xylosoxidans* airway infection is associated with lung disease severity in children with cystic fibrosis. **ERJ Open Res**; v. 7 n. 76, 2021.

MENTREY, Q.; DORLIN, P.; BILAK, E. J.; CHIRON, R.; DUPONT, C.; MARCHANDIN, H. *Achromobacter xylosoxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia*: Emerging Pathogens Well-Armed for Life in the Cystic Fibrosis Patients' Lung. MDPI Genes, 2021.

MOGAYZEL, P. J. Jr.; FLUME, P. A.; Update in Cystic Fibrosis 2009. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 181 p. 539-544, 2010.

MOHLER, J.; AZOULAY-DUPUIS, E.; AMORY-RIVIER, C.; MAZOIT, J. X.; BÉDOS, J. P. P.; RIEUX, V.; MOINE, P. *Streptococcus pneumoniae* strain-dependent lung inflammatory



responses in a murine model of pneumococcal pneumonia. **Intensive Care Med.** v. 29 p. 808–816, 2003.

PICKRUM, A. M. et al. *Achromobacter xylosoxidans* Cellular Pathology Is Correlated with Activation of a Type III Secretion System. **American Society for Microbiology, Infection and immunity.** v88, 2020.

PRADO, Morgana KB et al. Leukotriene B4 is essential for lung host defence and alpha-defensin-1 production during *Achromobacter xylosoxidans* infection. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.

ROSSI, D.; ZLOTNIK, A. The biology of chemokines and their receptors. **Annu Rev Immunology.** v. 18 p. 217-242, 2000.

SPIPKER, T.; VANDAMME, P.; LIPUMA, J. J.; Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis.** v. 12 p. 298–301, 2013.

TETART, M. et al. Impact of *Achromobacter xylosoxidans* isolation on the respiratory function of adult patients with cystic fibrosis. **ERJ Open Res;** v. 5 n. 51, 2019.

YABUUCHI, E.; YANO, I.; GOTO, S.; TANIMURA, E.; TOMIYOSHI, I; OHYAMA, A. Description of *Achromobacter xylosoxidans* Yabuuchi and Ohyama 1971. **Int. J. Syst. Bacteriol.** v. 24 p. 470-477, 1974.