

MAURA SALAROLI DE OLIVEIRA

**Tratamento de infecções causadas por
Acinetobacter spp. resistente a carbapenem**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Anna Sara Shafferman
Levin

São Paulo

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Aos meus pais,
Carlos e Vera, meus exemplos de sabedoria, dedicação e perseverança
por todo amor, liberdade e apoio

Ao meu marido, Alberto, meu eterno companheiro,
desde que te conheci sou mais feliz

Ao meu filho, Henrique,
pelo sentido que acrescentou em nossas vidas

Aos meus irmãos, Marcelo e Mário,
por todo carinho

Agradecimentos

À Profa. Dra. Anna Sara S. Levin, exemplo de integridade e dedicação ao trabalho e ensino, sem deixar de lado a vida pessoal, minha gratidão e estima.

À Dra. Gladys V. B. Prado, pela amizade, ajuda na estruturação do banco de dados e na revisão dos prontuários.

À Dra. Sílvia Figueiredo Costa, exemplo de honestidade e competência, pelas sugestões, disponibilidade e pelo incentivo.

À Enfa. Renata Desordi Lobo, pelo convívio diário, paciência e amizade.

Ao Ivaldo, pelo auxílio com os programas de estatística.

À Cleide Roque dos Santos e Enfa. Marion Elke S. Araya, da SCCIH do Instituto Central do HC-FMUSP pela ajuda na coleta de dados.

Ao Dr. Renato Satovschi Grinbaum, pela oportunidade de realizar este trabalho no Hospital do Servidor Público Estadual.

Às amigas do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do HC-FMUSP: Dra. Maria Beatriz Souza Dias e Sueli Ferreira Raymundo, pelo incentivo e ajuda indispensável.

As amigas de residência, Carol Castellares, Evelyne Girão e Christina Terra Galafrio. Tenho saudades.

Aos funcionários do SAME, em especial Clarisse e Sandra do HC-FMUSP e Eliana do HSPE.

A todos que, embora não citados nominalmente, colaboraram para a realização desse trabalho.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	29
3 MÉTODOS.....	30
4 ASPECTOS ÉTICOS.....	40
5 RESULTADOS	41
6 DISCUSSÃO.....	66
7 CONCLUSÕES.....	80
8 ANEXOS.....	82
9 REFERÊNCIAS:.....	89

LISTA DE SIGLAS

AmpC- ampicilinase

CIM- concentração inibitória mínima

CLSI - Clinical Laboratory Standards Institute

DP - desvio-padrão

EDTA- ácido etilenodiaminotetracético

EPIC - European Prevalence of Infection in Intensive Care Study

FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HC - Hospital das Clínicas

ICS- infecção de corrente sanguínea

IH - infecção (ou infecções) hospitalar (es)

IMP- imipenemase

N-número

NNISS - National Nosocomial Infections Surveillance System

OR-odds ratio

OXA- oxacilinase

PAV - pneumonia associada à ventilação mecânica

RR - risco relativo

SCOPE - Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance

SENIC - Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control

UFC - unidades formadoras de colônia

UTI - unidade (ou unidades) de terapia intensiva

VIM- Verona imipenemase

Oliveira, MS. *Tratamento de Infecções por Acinetobacter spp. resistente a carbapenem* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 98p.

O gênero *Acinetobacter* tem sido implicado em grande variedade de infecções hospitalares, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva. O tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp. é geralmente realizado com imipenem embora não haja ensaios clínicos randomizados que embasem esta recomendação. No caso de resistência a esta classe, situação cada vez mais freqüente, as opções mais estudadas são as polimixinas e ampicilina-sulbactam. Diante da escassez de dados sobre o assunto, estudos que avaliem o tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp resistente a carbapenem são necessários. Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com infecção causada por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem, internados no Instituto Central do Hospital das Clínicas (HC-FMUSP) e no Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) no período de 1996 a 2004. Foram considerados como casos os pacientes com diagnóstico de infecção hospitalar baseado em critérios estabelecido pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) somado ao isolamento de *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem obtidos de materiais estéreis ou lavado bronco-alveolar. Não foram incluídos casos de infecção do trato urinário. Foi realizada a análise dos prontuários dos pacientes e foram coletadas informações clínico-demográficas, tratamento utilizado, sinais, sintomas e exames auxiliares no diagnóstico da infecção e no decorrer do tratamento. Foram avaliados três desfechos: mortalidade até o final do tratamento, mortalidade até o final da internação e evolução clínica. Oitenta e dois pacientes (30%) receberam polimixina B ou E, oitenta e cinco (31%) foram tratados com ampicilina-sulbactam, 99 (36%) não receberam tratamento específico. As características clínico-demográficas dos grupos foram semelhantes. A mortalidade durante a internação foi de 78% e boa resposta clínica foi observada em 50% dos pacientes tratados. Na análise multivariada de fatores associados à má evolução clínica, início do tratamento após 72 horas do isolamento e piora da função renal durante o tratamento foram estatisticamente significativos. Pontuação de Apache II ≥ 15 , início do tratamento após 72 horas do isolamento; piora da função renal durante o tratamento; presença de choque séptico e uso de polimixina foram variáveis associadas com óbito até o final do tratamento. As variáveis independentemente associadas com óbito durante a internação foram: idade ≥ 58 anos, presença de choque séptico no dia do início do tratamento e pontuação de Apache II ≥ 15 . Concluiu-se que para o tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem, ampicilina-sulbactam foi superior a polimixinas considerando mortalidade durante o tratamento.

Descritores: Infecção hospitalar. *Acinetobacter* spp. Resistência a drogas. Ampicilina-sulbactam. Polimixinas.

Oliveira, MS. *Treatment of infections caused by multi-drug resistant Acinetobacter spp.* [dissertation]. Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2007. 98p.

Acinetobacter spp. is a cause of a number of infections, mainly in the ICU setting. Antimicrobials drugs frequently reported as active against *Acinetobacter spp.* include carbapenems, colistin, ampicillin/sulbactam, amikacin, rifampin and tetracyclines and currently carbapenems are considered the main antimicrobial treatment. Unfortunately, over the past years there has been a worldwide increase in infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter*. This poses a therapeutic challenge as few treatment options are available. We performed a retrospective review of the case records of patients from 1996 to 2004 who had nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.* from 2 large teaching hospitals. Diagnosis of infection was based on CDC criteria plus the isolation of *Acinetobacter* from a usually sterile site or from bronchoalveolar lavage. Urinary tract infections were not included. We collected data on demographic and clinical features, treatment, signs and symptoms from medical records. We evaluate 3 outcomes: mortality until the end of treatment, in-hospital mortality and clinical outcome. Eighty two patients received polymyxins (30%), 85 were treated with ampicillin-sulbactam (31%) and 99 (36%) did not receive any of these antibiotics. The demographic and clinical characteristics of the groups were similar. Multivariate analysis showed that treatment with polymyxins, Apache II score ≥ 15 ; septic shock; treatment delay and renal failure were independent predictors of mortality. On multivariate analysis, age ≥ 58 years, presence of septic shock and Apache II score ≥ 15 were prognosis factors for mortality during hospitalization. Multiple logistic regression analysis revealed that Apache II ≥ 15 and renal failure during treatment were associated with treatment failure. In conclusion, ampicillin-sulbactam was superior to polymyxin considering mortality during treatment.

Descriptors: Nosocomial infections. *Acinetobacter spp.* Drug resistance. Ampicillin-sulbactam. Polymyxins

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* é caracterizado por bactérias que apresentam a forma de bacilo durante a fase de crescimento rápido e de cocobacilo na fase estacionária. São geralmente encapsulados, imóveis, não fermentadores, aeróbios estritos e Gram-negativos.

A classificação do gênero *Acinetobacter* tem uma longa história de mudanças na taxonomia, passando pelas famílias *Neisseriaceae*, *Moraxellaceae*. Estudos recentes utilizando hibridização de DNA esclareceram a taxonomia do gênero ao descrever 21 grupos DNA-homólogos, denominados genoespécies de *Acinetobacter*. No entanto, é difícil separar estas genoespécies através de testes fenotípicos e para a prática clínica a terminologia complexo *Acinetobacter baumannii* - *Acinetobacter calcoaceticus* (que corresponde as genoespécies 1, 2, 3 e 13) é a mais utilizada¹.

Acinetobacter spp. são saprófitas de ampla distribuição na natureza, sendo comumente encontrados no solo, água, alimentos e flora normal de animais². Também podem viver como comensais na pele e garganta de indivíduos saudáveis³. No ambiente hospitalar podem estar presentes em locais úmidos, como pias, torneiras, umidificadores e qualquer equipamento de ventilação que forme aerossóis^{4,5}. A pele de pacientes e da equipe hospitalar (mãos) já foi implicada em surtos de infecção hospitalar por este microrganismo^{3,6}.

A IMPORTÂNCIA CLÍNICA:

O gênero *Acinetobacter* tem sido implicado em grande variedade de infecções hospitalares. Emergiu como patógeno importante principalmente em Unidades de Terapia Intensiva, sendo o segundo bacilo Gram-negativo não-fermentador que mais freqüentemente causa infecções em humanos, só menos freqüente que o gênero *Pseudomonas*¹.

Acinetobacter pode causar infecção em qualquer órgão e o sítio mais freqüentemente acometido é o trato respiratório¹. Atualmente, figura entre os microrganismos mais comumente envolvidos na etiologia de pneumonia nosocomial, juntamente com *S. aureus*, *P. aeruginosa* e enterobactérias. Em um estudo de revisão que compilou dados de 24 trabalhos e avaliou 2.490 isolados de espécimes de trato respiratório de 1.689 episódios de pneumonia associada à ventilação (PAV), *Acinetobacter* foi o segundo Gram-negativo mais encontrado (o primeiro foi *P.aeruginosa*), sendo responsável por 8% dos casos⁷. Resultado semelhante ao encontrado em um estudo espanhol, no qual *Acinetobacter* foi o terceiro agente causador de pneumonia nosocomial, após *S. aureus* e *P. aeruginosa*⁸. Dados no National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) descreveram aumento significativo na proporção de pneumonias causadas por *Acinetobacter* de 4% em 1986 para 7% em 2003⁹.

Os fatores de risco para aquisição de PAV por *Acinetobacter* spp. são: realização de neurocirurgia, trauma crânio-encefálico, aspiração, Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto e uso prévio de cefalosporina ¹⁰.

Acinetobacter também pode causar infecção primária da corrente sanguínea (ICS). O Programa de Vigilância SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance) avaliou 24.179 casos de ICS de 49 hospitais americanos ocorridas no período de março de 1995 a setembro de 2002. Neste estudo, vinte e cinco por cento das bacteremias foram causadas por Gram-negativos sendo que *Acinetobacter* foi o décimo agente mais freqüente, responsável por 1,3% dos episódios ¹¹.

Em nosso meio, a prevalência de infecções causadas por este microrganismo é ainda maior: dados do Programa de Vigilância de Resistência a Antimicrobianos SENTRY de 1997 a 1999 apontaram maior freqüência de ICS por infecções por *Acinetobacter* spp. na América Latina, quando comparadas ao Canadá e EUA ¹².

Dados brasileiros mostram tal agente como o quinto Gram-negativo mais prevalente, responsável por 6,7% de todas as infecções, isolado em 10,8% das pneumonias (terceiro agente causador de pneumonia nosocomial), em 6,8% das infecções de corrente sanguínea, 2,8% das infecções de sítio cirúrgico e 3% das infecções do trato urinário ¹³.

Dados de um estudo retrospectivo que analisou 1.121 ICS hospitalares primárias, laboratorialmente confirmadas, que ocorreram em pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto Central do HC-

FMUSP de janeiro de 1999 a dezembro de 2003 revelaram que *Acinetobacter baumannii* foi o bacilo Gram-negativo mais encontrado, sendo o segundo agente mais freqüente de ICS hospitalar (o primeiro agente foi *S. aureus*) e responsável por 19% de todas as ICS ¹⁴.

Outras infecções causadas por *Acinetobacter* incluem meningite, infecções do trato urinário e infecções de pele e partes moles. A maioria dos casos de meningite é secundária a intervenções neurocirúrgicas. Infecção do trato urinário ocorre geralmente em pacientes idosos, restritos a unidade de terapia intensiva e com uso de sonda vesical de demora ¹.

Acredita-se que durante a guerra do Vietnã, *Acinetobacter* foi o bacilo Gram-negativo mais encontrado em ferimentos traumáticos de extremidades. A observação desses ferimentos revelou que *Acinetobacter* estava presente bastante precocemente nas feridas e causava bacteremia três a cinco dias após ¹.

Mais recentemente, durante a Guerra do Iraque de 2003 a 2005, também foram documentados inúmeros casos de osteomielite e infecções de partes moles causados por *Acinetobacter* em soldados americanos ¹⁵ e britânicos ¹⁶.

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

Além do aumento de infecções causadas por este agente, também tem sido documentado aumento da resistência de *Acinetobacter* em todos os continentes: em hospital universitário de Taiwan foi notada rápida emergência de *Acinetobacter* multidroga resistente: nenhuma antes de 1998 a 6,5% em 2000. Em 2000, dados do programa de vigilância deste país mostraram resistência de *Acinetobacter* a ciprofloxacino variando de 54 a 74% e a imipenem de 0 a 19%¹⁷.

Um estudo de vigilância europeu reuniu diversas publicações de vários países nos anos 1990. A resistência do *Acinetobacter* a ceftazidima e cefepime variou bastante: 4% na Alemanha, 29% na França, 90% na Turquia e em Portugal. A resistência a ciprofloxacino foi mais alta na França (82%), na Rússia foi de 53% e taxas mais baixas foram encontradas na Alemanha (4%) e Holanda, onde não foi documentada resistência. As menores taxas de resistência foram a imipenem: 13 a 19% na Suécia, 16% na Espanha, 10% na Bélgica, Alemanha, Portugal e França¹⁸.

No Reino Unido, 13 (2,2%) de 595 cepas de *Acinetobacter* spp. provenientes de 2,000 espécimes clínicos de 54 laboratórios-sentinela eram resistentes a carbapenem. Na Espanha, foi demonstrado aumento nos níveis de resistência muito expressivo: a resistência a ceftazidima aumentou de 57% em 1991 para 87% em 1996 e a resistência a imipenem aumentou de 1,3% para 80% no mesmo período¹⁹.

Em 15 hospitais nova-iorquinos *Acinetobacter* resistente tornou-se endêmico, correspondendo a 10% dos bacilos Gram-negativos isolados. As taxas de resistência foram: 77% para ciprofloxacino, 75% para ceftazidima, 53% para ampicilina-sulbactam, 13% para amicacina. Um por cento era resistente a polimixina⁵.

Na Grécia, um estudo que comparou o perfil de sensibilidade de isolados de bacteremias ocorridas em dois períodos, o primeiro de janeiro de 2002 a dezembro de 2003 e o segundo de janeiro de 2004 a dezembro de 2005, notou além do aumento na proporção de infecções causadas por *Acinetobacter* spp., aumento estatisticamente significativo da resistência a amicacina, ciprofloxacino e imipenem. No biênio 2004-2005, 51 (98,1%) dos 52 isolados de *Acinetobacter baumannii* eram resistentes a ciprofloxacino, ceftazidima e a imipenem²⁰, um dado alarmante.

Dados do Programa de Vigilância Nacional de Infecções Hospitalares dos Estados Unidos (NNISS) também demonstraram aumento significativo de resistência de *Acinetobacter* spp. e *P.aeruginosa* durante o período de 1986 a 2003⁹.

Na América Latina, o programa de Vigilância de Resistência a antimicrobianos SENTRY avaliou o perfil de sensibilidade de 80 cepas de *Acinetobacter baumannii*. A menor resistência foi para imipenem: menos de 10%. Setenta por cento das cepas eram resistentes a amicacina e 80% resistentes a ciprofloxacino e ceftazidima²¹.

No Brasil, esse programa de vigilância coletou 3.728 cepas provenientes de infecções hospitalares de centros de quatro estados (São Paulo, Rio de Janeiro, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) no período de 1997 a 1999. A resistência aos carbapenems foi aproximadamente 10%, à tetraciclina de 35%, tobramicina 44% e gentamicina 50%. Cefalosporinas de terceira e quarta geração e quinolonas eram ativas contra menos de 40% das cepas. Sulbactam não foi testado ¹³.

Dados mais recentes deste programa de vigilância revelaram que apenas polimixina B exibiu excelente potência e espectro contra 8.705 isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e 2.621 isolados de *Acinetobacter* spp. (Concentração Inibitória Mínima (CIM) 50: ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ e CIM 90: 2 $\mu\text{g/ml}$ para ambos). A resistência de *Acinetobacter* spp. para outros antimicrobianos foi de 55% e 52% para ceftazidima e cefepime respectivamente e de 20% para imipenem. Neste estudo foram testados 54.731 Gram-negativos segundo metodologia padronizada pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) com cepas provenientes de espécimes clínicos do mundo todo, coletadas de janeiro de 2001 a dezembro de 2004 ²².

Taxas de resistência para polimixina B foram maiores entre cepas de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenem quando comparadas com cepas sensíveis a este antimicrobiano. A taxa de resistência para polimixina B dos isolados de *Acinetobacter* spp variou: 2,7% na Europa; 1,9% na região Ásia - Pacífico e 1,7% nas Américas ²².

Na tabela 1, está demonstrada a atividade de diversos antimicrobianos a *Acinetobacter*, agrupados por continente.

Tabela 1. Atividade de diversos antimicrobianos a cepas de *Acinetobacter* spp. agrupados conforme o continente em que foram isoladas. Adaptada de Gales et al²².

Proporção de cepas de <i>Acinetobacter</i> spp. susceptíveis (%)				
Antimicrobiano	Ásia - Pacífico (n =411)	Europa (n =851)	América Latina (n =664)	América do Norte (n =695)
Polimixina B	98,1	97,3	98,3	98,3
Ceftazidima	58,4	39,7	32,4	54,2
Cefepime	58,4	43,9	36,4	56,8
Ampicilina-Sulbactam	59,2	48,4	51,8	70,5
Imipenem	73,7	73,7	86,4	89,4
Meropenem	73	70,4	83,6	83,7
Ciprofloxacino	55	38,7	34,8	54
Amicacina	64	55	40,4	83,2

Uma revisão sistemática da literatura para avaliar os fatores de risco para aquisição de *Acinetobacter* multidroga resistente reuniu 55 estudos publicados entre setembro de 1985 e setembro de 2005. Vinte e oito estudos eram do tipo caso-controle, sendo que em 20 estudos foi realizada análise multivariada. Nestes, o uso prévio de antibióticos foi o fator de risco mais comumente encontrado (11 dos 20 estudos). Carbapenens e cefalosporinas de terceira geração foram os antibióticos mais freqüentemente implicados (quatro dos 11 estudos) seguidos de fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e metronidazol (um estudo cada). O segundo fator de risco mais prevalente foi uso de ventilação

mecânica: significativo em cinco dos 20 estudos. Outros fatores de risco encontrados foram: internação em Unidade de Terapia Intensiva (três dos 20 estudos), gravidade da condição clínica (dois dos 20 estudos)²³.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

O gênero *Acinetobacter* tem múltiplos mecanismos de resistência aos antimicrobianos e algumas cepas acumulam diversos deles tornando-se pan-resistentes. Os mecanismos de resistência já documentados incluem: produção de β -lactamases, enzimas modificadoras de aminoglicosídeo, alteração quantitativa e qualitativa das porinas da membrana externa, alterações da proteína ligadora de penicilina (PBP), mutações nas topoisomerasas e bombas de efluxo²⁴.

A resistência do *Acinetobacter* a β -lactâmicos está associada principalmente com a produção de β -lactamases. As β -lactamases são enzimas que catalisam a hidrólise dos antimicrobianos β -lactâmicos, rompendo o anel β -lactâmico e tornando o antimicrobiano inativo. Existe mais de uma classificação para as β -lactamases. A de Ambler agrupa as β -lactamases em quatro classes moleculares A, B, C e D, baseadas na homologia da seqüência dos aminoácidos²⁵.

Diversas β -lactamases já foram descritas em *Acinetobacter*. A produção de cefalosporinase cromossômica AmpC e das oxacilinas OXA 51-69 pode ser identificada na maioria dos isolados de *Acinetobacter*, sendo intrínsecas do

gênero²⁶. As β -lactamases AmpC são enzimas que hidrolisam todos os antibióticos β -lactâmicos, exceto os carbapenens. Na ausência de β -lactâmicos, estas enzimas são produzidas em baixos níveis, mas, na presença de β -lactâmicos indutores, como por exemplo, cefoxitina e imipenem, a produção pode aumentar de 100 a 1.000 vezes²⁷. As oxacilinases têm como substrato preferencial oxacilina, são inibidas pelo ácido clavulânico e não dependem de zinco como co-fator. Algumas enzimas da família das oxacilinases possuem atividade contra carbapenens e são encontradas em *Acinetobacter*²⁶. Outras β -lactamases já descritas em cepas de *Acinetobacter* incluem: TEM-1^{29,30}, CTX-M³¹, PER-1^{32,33} e VEB-1^{34,35}.

A produção de metalo- β -lactamases por *Acinetobacter* tem sido reportada no mundo todo²⁶. As metalo- β -lactamases estão classificadas na classe B de Amber, hidrolisam todos os antibióticos β -lactâmicos, exceto os monobactâmicos, como o aztreonam. São inibidas por agentes quelantes como o EDTA e o ácido mercaptopropiônico e requerem cátions divalentes, geralmente zinco, como cofator para sua atividade catalítica. Como hidrolisam os carbapenêmicos também são consideradas como carbapenemases²⁸.

A primeira descrição da produção de carbapenemase em *A. baumannii* foi a ARI-1, uma serina β -lactamase, em um isolado clínico proveniente de hemocultura de um paciente internado em um hospital escocês em 1985³⁶. Mais tarde, esta β -lactamase de classe D, recebeu a denominação de OXA-23.

Dos cinco tipos de metalo- β -lactamases adquiridas, três já foram descritas em *A. baumannii*: IMP, VIM e SIM-1. A metalo- β -lactamase VIM é

raramente encontrada em cepas de *Acinetobacter*, tendo sido detectada apenas em cepas da Coréia do Sul, onde estas enzimas também estão presentes em *Pseudomonas* e enterobactérias²⁶. No Brasil, já foi identificada a produção de IMP-6 em cepa de *A. baumannii*³⁷. Em outro estudo com cepas brasileiras, a produção de β -lactamases, com ponto isoelétrico de 6,7 (próximo a de carbapenemases já descritas) e alterações na permeabilidade da membrana externa estavam associadas com resistência a imipenem³⁸.

Outro mecanismo de resistência de *Acinetobacter* aos carbapenens já descrito é a alteração de proteínas da membrana externa. Ocorre redução do transporte, levando a diminuição da quantidade de antibiótico que ganha o espaço peri-plásmico²⁴. Um estudo avaliou sete isolados de *Acinetobacter* resistente a carbapenem provenientes de espécimes clínicos e identificou que a resistência a esta classe estava associada com a perda da proteína da membrana externa de 29-kDa designada *carO*³⁹. Em outra publicação, a expressão diminuída de uma proteína da membrana externa de 33-36 kDa estava associada com resistência a imipenem⁴⁰.

Os três tipos de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos já foram identificados em cepas de *Acinetobacter* provenientes de espécimes clínicos²⁴.

Os mecanismos de resistência as fluoroquinolonas podem ser por alteração na estrutura das subunidades da DNA girase, geralmente por mutação em *gyrA* e/ou *parC*; por redução da permeabilidade da membrana externa ou por aumento do efluxo da célula. A análise molecular de uma coleção de cepas de *Acinetobacter* resistente a quinolona demonstrou que

mutações nos genes *gyrA* e *parC* são responsáveis pela resistência a esta classe de antimicrobiano^{41,42}.

TRATAMENTO:

Imipenem e meropenem são considerados os antimicrobianos mais eficazes para o tratamento de infecções causadas por este patógeno¹ e quando há resistência a esta classe, as opções de tratamento de infecções por *Acinetobacter* são bastante limitadas, sendo as mais estudadas sulbactam e polimixinas.

Comercialmente sulbactam é disponível em associação com ampicilina, na proporção ampicilina: sulbactam de 2:1. O mecanismo de ação da associação β -lactâmico/ inibidor de β -lactamase é a ligação irreversível do inibidor às β -lactamases, formando um complexo inativo, permitindo a ação do β -lactâmico. Excepcionalmente, o sulbactam tem atividade bactericida intrínseca significativa contra *Acinetobacter* por possuir afinidade e capacidade de ligação irreversível com a PBP2 de *Acinetobacter*⁴³. Tazobactam e ácido clavulânico, outros inibidores de beta-lactamase disponíveis para uso clínico, têm atividade bactericida contra *Acinetobacter* spp. menos importante e a sua relevância clínica ainda não é bem documentada^{44,45}.

Ampicilina-sulbactam difunde-se rapidamente na maioria dos tecidos e fluidos do corpo humano. A penetração no cérebro e líquido é baixa, exceto quando as meninges estão inflamadas. Altas concentrações de sulbactam e ampicilina são encontradas no sangue após administração intravenosa ou intramuscular e ambos compostos têm meias-vidas de aproximadamente uma hora. A maior parte de ampicilina/sulbactam é excretada inalterada na urina⁴⁶.

As reações adversas descritas com este composto são:

- Gerais: reação anafilactóide e choque anafilático.
- Sistema nervoso central e periférico: raros relatos de convulsões.
- Trato Gastrointestinal: náusea, vômito, diarreia e colite pseudomembranosa.
- Pele: exantema, prurido, outras reações cutâneas, raros relatos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica e eritema multiforme.
- Sistemas hematopoiético e linfático: anemia, anemia hemolítica, trombocitopenia, eosinofilia e leucopenia foram relatadas durante terapia. Estas reações são reversíveis com a descontinuação da terapia e acredita-se que sejam reações de hipersensibilidade.
- Hepáticas: elevações transitórias de transaminases e bilirrubina.
- Urinário: raros relatos de nefrite intersticial.

É difícil determinar a sensibilidade de *Acinetobacter* spp. ao sulbactam *in vitro*. Nos métodos automatizados atuais, o sulbactam é testado em associação com a ampicilina, em uma proporção fixa, sendo avaliado como inibidor de beta-lactamase. Além disto, os pontos de corte para interpretação definidos pelo CLSI foram definidos com estudos que incluíram principalmente cepas de enterobactérias e *P. aeruginosa* e apenas alguns isolados de *Acinetobacter* spp.⁴⁷.

Outra classe de drogas que tem sido utilizada no tratamento de infecções por *Acinetobacter* resistente a carbapenem é a das polimixinas. As polimixinas

são peptídeos policatiônicos isolados de *Bacillus* spp., descobertas em 1947, sendo disponíveis para uso clínico a polimixina B e a polimixina E, esta também denominada colistina. O mecanismo de ação desta classe ainda não é completamente elucidado, mas acredita-se que atuem como surfactante, alterando a permeabilidade da parede das bactérias, o que leva a morte celular⁴⁸. Além desta atividade antibacteriana, as polimixinas também têm ação anti-endotoxina através da neutralização do lipídeo A do lipopolissacáride (LPS) de bactérias Gram-Negativas⁴⁹.

Existem duas formas de colistina disponíveis para uso clínico: colistina sulfato e colistimetato sódico (este também chamado de colistina metanosulfato, colistina sulfonilmetato e colistimetanosulfato pentasódico). A colistina sulfato é utilizada por via oral e seu uso restringe-se à descontaminação do trato gastrointestinal. O colistimetato é disponível para uso parenteral ou nebulização. Colistimetato é hidrolisado e libera a colistina e derivados sulfometilados. Colistimetato sódico é considerado menos potente e menos tóxico que colistina sulfato.

A polimixina B é disponível apenas como polimixina B sulfato e pode ser utilizada por via parenteral, intratecal e o uso tópico (oftalmológico e ótico). Quimicamente, a polimixina B difere da polimixina E por apresentar fenilalanina.

Ambas polimixinas não são absorvidas pelo trato gastro-intestinal, a sua excreção é basicamente urinária e exercem sua ação de maneira concentração-dependente. As polimixinas concentram-se bem no fígado, rins, músculos,

coração, mas não atravessam a barreira hemato-encefálica em meninges não inflamadas^{50,51}.

Os principais efeitos colaterais das polimixinas são nefrotoxicidade e neurotoxicidade. A toxicidade renal ocorre por necrose tubular aguda e manifesta-se por aumento da creatinina. Um estudo de revisão sistemática dos artigos publicados de 1950 a maio de 2005 concluiu que a incidência de nefrotoxicidade é menor nos estudos atuais quando comparados a estudos antigos, e descreveram incidência que variou de 0 a 37%. Os fatores de risco para nefrotoxicidade ainda não são claros, mas sugere-se que a idade avançada e o uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas influenciem⁵².

A neurotoxicidade pode manifestar-se por parestesia perioral, ataxia, vertigem, alterações visuais, confusão mental, instabilidade vasomotora e até bloqueio neuro-muscular. Na década de 80, com o aparecimento de antibióticos menos tóxicos, como as cefalosporinas e carbapenens, as polimixinas tornaram-se pouco utilizadas na prática clínica e, atualmente, com a emergência de bactérias resistentes a carbapenem, esta classe reapareceu como opção terapêutica.

Além da toxicidade, outra dificuldade para o uso das polimixinas é o teste de sensibilidade *in vitro*. O CLSI havia retirado esta droga do painel de testes desde 1981 e apenas em 2005 estipulou um novo ponto de corte. Há discordância na interpretação do antibiograma ao comparar o resultado fornecido pelo método de disco de difusão e por concentração inibitória mínima (CIM), com uma quantidade inaceitável de erros “very major” (falso-sensível),

sendo necessário o uso da CIM mesmo em laboratórios clínicos, até que se determinem os pontos de corte para disco de difusão⁵³.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Há vários estudos experimentais desenhados para avaliar a eficácia de monoterapias ou regimes combinados de antibióticos contra *Acinetobacter* spp.

Em um estudo comparando colistina, β -lactâmicos, aminoglicosídeos e rifampicina no tratamento de pneumonia induzida em camundongos, colistina apresentou atividade bactericida somente em altas concentrações (CIM>8 $\mu\text{g/ml}$) e no modelo *in vivo* foi responsável por moderada redução de colônias de bactérias em tecido pulmonar e pequena redução na taxa de mortalidade, apesar da boa concentração sérica observada. As razões para este desempenho ruim não foram esclarecidas e o autor especula se a distribuição pulmonar seria prejudicada devido ao grande tamanho da molécula⁵⁴.

Neste mesmo estudo, rifampicina mostrou-se bastante efetiva, com boa atividade bactericida e melhora da sobrevida. No entanto, em outro estudo o desenvolvimento de resistência a rifampicina foi bastante rápido, o que pode limitar a monoterapia⁵⁵.

Em modelo murino de pneumonia comparando levofloxacina e imipenem combinados ou não com amicacina, a atividade bactericida da levofloxacina foi ruim (mesmo em cepas sensíveis *in vitro* a este antimicrobiano) levando a pequena redução na contagem de colônias em tecido pulmonar e na taxa de

mortalidade. A combinação de levofloxacina com imipenem ou amicacina não mostrou aumento na atividade bactericida⁵⁶.

A associação doxíciclina com amicacina foi eficaz em estudo de pneumonia em camundongos imunocompetentes. Neste trabalho, 95 camundongos foram divididos em seis grupos: controle, e grupos que receberam imipenem ou doxíciclina ou amicacina ou imipenem e amicacina ou doxíciclina e amicacina. O grupo que recebeu monoterapia com doxíciclina obteve o pior resultado, com taxas de redução de colônias de bactérias em tecido pulmonar e sangue menores que nos outros grupos. A combinação doxíciclina com amicacina obteve resultados, no modelo *in vivo*, semelhantes ao grupo imipenem, em concordância com o sinergismo observado *in vitro*⁵⁷.

ENSAIOS CLÍNICOS

Não há ensaios clínicos controlados randomizados no tratamento de infecções por *Acinetobacter*. Há ensaios clínicos que incluem infecções por *Acinetobacter* em sua amostra, no entanto, nestes trabalhos, o número de casos de *Acinetobacter* é bastante reduzido com apenas um ou dois casos de infecções em cada estudo⁵⁸⁻⁶⁴.

No que concerne ao tratamento de *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem, também não há ensaios clínicos. Existem estudos observacionais, prospectivos e retrospectivos que avaliaram a eficácia e segurança do tratamento com polimixinas e ampicilina-sulbactam, com quantidade variável de pacientes, sendo que as maiores casuísticas envolvem cerca de 60 a 80 pacientes.

Levin e cols relataram 60 infecções nosocomiais causadas por *Acinetobacter baumannii* (39 casos) e *Pseudomonas aeruginosa* (21 casos) resistentes a imipenem tratadas com colistina. Neste estudo prospectivo e observacional a taxa de sucesso foi de 58%. O desfecho foi pior no tratamento de pneumonia, com falha em 75% dos casos. Surpreendentemente, quatro de cinco infecções do sistema nervoso central evoluíram bem com terapia endovenosa exclusiva. Foi observado nefrotoxicidade em 22 pacientes (37%) e não se observou neurotoxicidade⁶⁵.

Há na literatura cinco estudos comparativos em infecções causadas por *Acinetobacter* spp resistente a carbapenem. Um deles avaliou retrospectivamente casos de pneumonia associadas à ventilação mecânica

(PAV) por *Acinetobacter* spp.. A escolha do antimicrobiano cabia ao médico que assistia ao doente e na maior parte dos casos a prescrição de ampicilina-sulbactam ocorreu por ter sido documentada resistência a imipenem. O desfecho foi definido como sucesso ou falha. O sucesso clínico correspondia à remissão dos sinais e sintomas de pneumonia, levando à suspensão do antimicrobiano ou a alta hospitalar. Sucesso microbiológico foi definido como erradicação da infecção por *Acinetobacter* em lavado bronco-alveolar somado ao sucesso clínico. Falha clínica foi definida como persistência dos sinais e sintomas de pneumonia por tempo superior a cinco dias, com troca de antibiótico ou óbito, e falha microbiológica, como persistência de *Acinetobacter* em lavado bronco-alveolar. Catorze pacientes receberam ampicilina-sulbactam e 63 receberam imipenem. Houve melhora em 93% e 83% respectivamente, sem diferença estatística. Os grupos eram bastante semelhantes, exceto pelo uso concomitante de aminoglicosídeo, muito mais freqüente no grupo ampicilina-sulbactam⁶⁶.

Outro estudo comparativo, retrospectivo, avaliou bacteremias por *Acinetobacter* spp. O desfecho foi classificado como sucesso, falha ou indeterminado, baseado em critérios clínico-laboratoriais. Sucesso foi definido como resolução completa de sinais e sintomas ou melhora clínica (remissão da febre, queda da leucocitose, redução da dose de drogas vasoativas). Progressão de sinais e sintomas, óbito atribuído à infecção por *Acinetobacter* spp. e troca de antibiótico foram considerados como falha. Desfecho indeterminado se aplicava a pacientes que não puderam ser classificados nem

como sucesso, nem como falha. Trinta pacientes receberam ampicilina-sulbactam e 18 imipenem. Quarenta e quatro por cento do grupo imipenem receberam aminoglicosídeo simultaneamente e 37% do grupo ampicilina-sulbactam. A taxa de sucesso foi de 84% para ampicilina-sulbactam e 56% para imipenem, sem diferença estatística ⁶⁷.

No terceiro estudo comparativo, aberto, colistina foi tão eficaz quanto imipenem no tratamento de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Este estudo prospectivo avaliou 35 casos de PAV por *Acinetobacter baumannii*. Os pacientes foram divididos em dois grupos de tratamento, conforme o padrão de sensibilidade do *Acinetobacter baumannii*: os 14 pacientes com cepas sensíveis a imipenem receberam este antimicrobiano e os 21 com cepas resistentes receberam colistina. Houve cura clínica, definida como resolução de sinais e sintomas de pneumonia levando à suspensão do antibiótico, em 12 pacientes (57%) no grupo colistina. Destes, em nove foram realizadas culturas de controle para avaliar erradicação microbiológica. Em seis pacientes (67%) a cultura de controle de tratamento foi negativa e em três pacientes a cultura foi positiva, caracterizando falha microbiológica, a despeito de cura clínica. No grupo imipenem oito pacientes (57%) foram considerados clinicamente curados, em quatro foram realizadas culturas de controle, com erradicação microbiológica em dois casos. A mortalidade foi semelhante nos grupos: 62% no grupo imipenem e 64% no grupo colistina. Houve nefrotoxicidade em cinco pacientes no grupo colistina e em três no grupo imipenem ⁶⁸.

O quarto estudo foi uma coorte prospectiva de pacientes com infecções hospitalares por *Acinetobacter* ou *Pseudomonas*. Cinqüenta e cinco pacientes foram tratados com colistina (grupo colistina) e 130 foram tratados com outros antimicrobianos (“grupo não-colistina”), dos quais 81% receberam imipenem. Os grupos eram semelhantes quanto às características demográficas, diagnóstico de infecção e gravidade. O diagnóstico de infecção mais freqüente foi PAV: 29 (53%) casos no grupo colistina e 86 (66%) no grupo não-colistina, seguido de bacteremia. *Acinetobacter* spp. foi patógeno responsável em 65% dos casos do grupo colistina e 53% do outro. A terapia empírica inicial incorreta ocorreu em todos os casos no grupo colistina e apenas em 8% dos casos do outro grupo, mas não houve diferença quanto à boa evolução clínica verificada no sexto dia de tratamento: 15% no grupo colistina e 17% no grupo não-colistina. Não houve nefrotoxicidade⁶⁹.

Kallel e cols também demonstraram equivalência de colistina a imipenem no tratamento de pneumonias associadas à ventilação mecânica causadas por *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*. Neste estudo do tipo caso-controle, foram avaliados 60 pacientes em cada grupo. Os pacientes foram pareados por idade, escore de SAPS II e função pulmonar (através da relação PaO₂/FiO₂) no início da antibioticoterapia para a PAV. Foram excluídos os casos com insuficiência renal. Boa resposta clínica foi observada em 75% e 72% dos pacientes nos grupos colistina e imipenem, respectivamente (p=0,68). A mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi de 42% no grupo colistina e 35% no grupo imipenem (p=0,45). Não foi encontrada nefrotoxicidade. Um

caso do grupo colistina desenvolveu fraqueza muscular difusa, com resolução um mês após alta⁷⁰.

Estes e outros dos principais estudos observacionais que avaliaram o tratamento de *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2. Principais estudos observacionais que avaliaram o tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem.

Ref	Desenho/ Período/ Local do estudo	Número de infecções/ Patógenos	N ATB/ Média de tempo de tratamento (dias)/ Dose diária	Idade (anos) / Apache (pontos)	Sucesso Clínico	Mortalidade	Nefrotoxicidade
66	Retrospectivo 1997-2000 EUA	77 PAV por <i>Acinetobacter</i> spp.	63 IMP	43 (±18) 17 (±5)	83%	19%	ND
			14 A/S	42 (±20) 15 (± 4)	93%	7%	ND
67	Retrospectivo 1987-1999 EUA	48 ICS por <i>Acinetobacter</i> spp.	30 A/S	55 16,5	53%	ND	ND
			18 IMP	57 19	50%	ND	ND
68	Prospectivo 1997-2001 Espanha	35 PAV por <i>Acinetobacter</i> spp.	14 IMP	64,5 (±11) 20,5 (±7)	57%	64%	42%
			21 CO 14,7 dias ±4,1	56,9 (± 13,1) 19,6 (± 7,2)	57%	62%	24%
69	Coorte prospectiva 2000-2004 Argentina	55 IH 36 <i>Acinetobacter</i> spp.	55 CO 13±5 dias	40 (± 16) 21(± 7)	Semelhante nos 2 grupos	29%	zero
		130 IH 69 <i>Acinetobacter</i> spp.	130 "não CO" 13± 6 dias	41 (± 16) 20 (± 7)		26%	zero

Ref	Desenho/ Período/ Local do estudo	Número de infecções/ N por <i>Acinetobacter</i>	N ATB/ Média de tempo de tratamento (dias)/ Dose diária	Idade (anos) / Apache (pontos)	Sucesso Clínico	Mortalidade	Nefrotoxicidade
70	Retrospectivo Caso-controle 2003-2005 Tunísia	120 PAV 68 <i>Acinetobacter</i> spp 52 <i>Pseudomonas</i> spp	60 CO 9,5 dias 6 MU	43,4 (±18,8)/ ND	90%	41,7%	Zero
			60 IMP 8,9 dias 2 g	41,4 (±16,7)/ ND	91,7%	35%	Zero
65	Série de casos Prospectivo 1993-1994 Brasil	60 IH por 21 <i>Pseudomonas</i> 39 <i>Acinetobacter</i> spp.	60 CO 12,6± 6,8 152,8±62,8 mg	42 (± 21,4) 13,1(± 7)	BCP 25% (5/20) ICS 78% (7/ 9) ITU 83%(10/12) SNC 80%(4/5) ISC 60%(3/5)	37%	37%
71	Série de casos Retrospectivo 2001- 1993 Grécia	43 IH 35 <i>Pseudomonas</i> 8 <i>Acinetobacter</i> spp.	43 CO 18,6± 5,8 141,2 mg ± 75	56,5 (±16,2) 25,8 (±3,7)	74%	28%	19%
72	Série de casos Grécia ND	26 IH 20 <i>Pseudomonas</i> 6 <i>Acinetobacter</i> spp.	26 CO 13,5 dias 9 MU	44,3 20,6	73%	42%	14%
73	Retrospectivo Série de casos 2000-2004 Grécia	54 IH 28 <i>Pseudomonas</i> spp. 23 <i>Acinetobacter</i> spp. 2 <i>Klebsiella</i> spp.	54 CO 21,3± 16 4,5± 2,3MU	59 (± 17,7) 16,1 (± 6,1)	67%	24%	8%

Ref	Desenho/ Período/ Local do estudo	Número de infecções/ Patógenos	N ATB/ Média de tempo de tratamento (dias)/ Dose diária	Idade (anos) / Apache (pontos)	Sucesso Clínico	Mortalidade	Nefrotoxicidade
74	Retrospectivo Série de casos 2001 Espanha	80 IH 11 <i>Pseudomonas</i> spp. 69 <i>Acinetobacter</i> spp.	12 CO (71 inalatório 12 EV/IM 2 intratecal) 11± 6 dias	57(± 15)	ND	18%	ND
75	Retrospectivo Série de casos 2000-2004 Grécia	53 IH 28 <i>Pseudomonas</i> spp. 23 <i>Acinetobacter</i> spp. 2 <i>Klebsiella</i> spp.	53 CO 43,4± 14,6 4,4± 2,1 MU	51 14	74%	41%	ND
76	Prospectivo Série de casos 1995-1997 Espanha	42 IH não graves por <i>Acinetobacter</i> spp.	18 sulbactam 24 A/S ND ND	60 (±15)	95%	5% 2/42	ND
77	Prospectivo Série de casos 1993-1994 Brasil	40 IH por <i>Acinetobacter</i> spp.	40 A/S ND 14 dias	44,5 14,5	67,5% Em casos que trataram por tempo superior a 48h: 79,4%	15%	ND
78	Prospectivo Série de casos 1993-1994 Espanha	58 ICS por <i>Acinetobacter</i> spp.	42 IMP 8 A/S 7 CFZ 1 Netilmicin	51(±17) 17	83% IMP 87,3% A/S 43% CFZ 100% Netilmicin	52%	ND

Ref: Referência, N: número, números entre parênteses correspondem ao desvio-padrão, ATB: antibiótico, PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica, IMP: imipenem, A/S: ampicilina-sulbactam, ND: não disponível, ICS: infecção de corrente sanguínea, CO: colistina, MU: milhões de unidades, IH: infecção hospitalar, BCP: broncopneumonia, ITU: infecção do trato urinário, SNC: sistema nervoso central, ISC: infecção do sítio cirúrgico, mg: miligramas, CFZ: ceftazidima, EV: endovenoso, IM: intramuscular.

Em suma, o tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp. é geralmente realizado com imipenem embora não haja ensaios clínicos randomizados que embasem esta recomendação. No caso de resistência a esta classe, situação cada vez mais freqüente, as opções mais estudadas são as polimixinas e ampicilina-sulbactam. Assim, estudos que avaliem o tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp resistente a carbapenem são necessários.

2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivos:

1. Descrever as infecções graves causadas por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem
2. Avaliar a resposta ao tratamento com ampicilina-sulbactam e com polimixina
3. Avaliar os eventos adversos dos tratamentos ocorridos nos grupos de tratamento
4. Avaliar se a escolha do antibiótico utilizado para o tratamento é fator prognóstico para óbito

3 MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO:

Trata-se de coorte retrospectiva de pacientes com infecção causada por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem.

PACIENTES:

Neste estudo foram incluídos pacientes com infecção causada por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Instituto Central do Hospital das Clínicas (HC-FMUSP) e no Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) no período de 1996 a 2004. Estes casos foram obtidos através do banco de dados do registro de infecções hospitalares dos respectivos Serviços de Controle de Infecção Hospitalar.

O HC-FMUSP é um hospital público universitário, de referência terciária, conveniado ao Sistema Único de Saúde. O complexo HC-FMUSP é formado por seis institutos especializados (que somam cerca de 2.200 leitos), dois hospitais auxiliares, uma divisão de reabilitação e um hospital associado de atenção secundária. O Instituto Central dispõe de 24 enfermarias clínicas de várias especialidades, 12 enfermarias cirúrgicas e 12 UTIs, abrangendo um total de 987 leitos. Entre 1996 a 2004, foram realizadas em média 38.077 internações hospitalares por ano no Instituto Central.

O HSPE faz parte do Instituto de assistência médica do servidor público estadual (IAMSPE) e atende exclusivamente aos funcionários

públicos estaduais de São Paulo. Funciona atualmente com 900 leitos, distribuídos por 15 serviços. O hospital dispõe de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) geral de 20 leitos, quatro UTIs especializadas, uma unidade semi-intensiva .

Foram considerados como casos os pacientes com diagnóstico de infecção hospitalar baseado em critérios estabelecidos⁶⁶. Foram incluídos apenas casos de infecção do sítio cirúrgico classificadas como órgão-espaco. Não foram incluídos casos de infecção do trato urinário. Foram valorizados como causadores de infecção os isolados de *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenem obtidos de amostras clínicas usualmente estéreis ou cultura quantitativa de lavado bronco-alveolar (quando maior ou igual a 10.000 UFC/ml). Foi considerado apenas o primeiro tratamento para cada paciente.

A identificação dos microrganismos foi realizada nos respectivos laboratórios de microbiologia dos Hospitais, em ambos através de provas bioquímicas convencionais e por meio do sistema de identificação automatizado Vitek® (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA). Testes de sensibilidade aos antimicrobianos também foram feitos por métodos automatizados Vitek® (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) e pelo teste de difusão em disco. Não foi testada polimixina. Os critérios para interpretação dos resultados seguiram as recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), antigo NCCLS, atualizadas⁸⁰.

Foi realizada a análise dos prontuários dos pacientes e foram coletadas as seguintes informações (Anexo A):

- Sexo
- Idade em anos completos
- Dia a internação hospitalar
- Dia a internação na Unidade em que o paciente se encontrava na ocasião do isolamento *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem
- Unidade de Internação
- Gravidade da condição clínica de acordo com pontos obtidos no sistema de escore APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation)⁸¹ realizado no dia da internação na unidade em que o paciente se encontrava na ocasião do isolamento *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem.
- Presença de comorbidades relatadas na evolução médica diária ou no resumo de alta e agrupadas em: abdome agudo, cirrose, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças dermatológicas, doenças infecciosas, doenças neurológicas, grande queimado, insuficiência renal, insuficiência respiratória, neoplasias, transplante e outros
- Utilização de procedimentos invasivos: ventilação mecânica invasiva, cateter venoso central e sonda vesical de demora nos 10 dias prévios ao isolamento do *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem
- Cirurgias realizadas nos 30 dias prévios ao isolamento do *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem
- Uso prévio de antimicrobianos (até 10 dias prévios ao diagnóstico da infecção)

- Diagnóstico da infecção causada por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem baseado em critérios estabelecidos ⁷⁹
- Espécime clínico do qual foi isolado *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem
- Antibiótico utilizado para tratar a infecção por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem, com dose, via de administração e datas de início e término do tratamento
- Uso concomitante de antimicrobianos

Para análise da evolução clínica do paciente obtivemos informações conforme registro diário em evolução da equipe médica e de enfermagem, sempre que disponíveis:

- Estado geral
- Temperatura máxima e mínima registradas
- Uso de ventilação mecânica invasiva
- Diagnóstico de sepse ou choque séptico, segundo as seguintes definições⁸²:
 - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (do inglês “systemic inflammatory response syndrome” SIRS). Resposta do organismo a um insulto variado com a presença de pelo menos dois dos critérios abaixo:
 1. Febre: temperatura corporal > 38°C ou hipotermia, temperatura corporal < 35,8°C
 2. Taquicardia: frequência cardíaca > 90 bpm

3. Taquipnéia: frequência respiratória > 20 irpm ou PaCO₂ < 32 mmHg
 4. Leucocitose: leucócitos >12.000 cels/mm³ ou leucopenia leucócitos <4.000 cels/mm³, ou presença de >10% de formas jovens (bastonetes)
 - Sepses: quando a síndrome da resposta inflamatória sistêmica for decorrente de um processo infeccioso comprovado
 - Choque séptico: quando a hipotensão ou hipoperfusão induzido pela sepsis for refratária à ressuscitação volêmica adequada e com necessidade de administração de agentes vasopressores.
- Evolução de sinais e sintomas, conforme descrição da equipe médica
- Para análise dos eventos adversos obtivemos informações conforme registro diário em evolução da equipe médica e de enfermagem, sempre que disponíveis:
- Creatinina sérica
 - Presença de exantema
 - Parestesia perioral, ataxia, vertigem, alterações visuais, confusão mental, instabilidade vasomotora, bloqueio neuro-muscular.
 - Alterações relacionadas ao trato gastro-intestinal: diarreia, dor abdominal ou vômitos.

AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS

Foram avaliados três desfechos:

1. Evolução clínica classificada como: resposta indeterminada, melhora, cura ou falha clínica
2. Mortalidade até o final do tratamento
3. Mortalidade até o final da internação

Resposta Indeterminada: óbito ou mudança de tratamento antimicrobiano antes de completar 72 horas do início da antibioticoterapia.

Melhora: suspensão ou diminuição da dose de drogas vasoativas, resolução de sinais e sintomas clínicos definidos pela equipe que assistia o doente levando à suspensão do tratamento; no caso de pneumonia: suspensão da ventilação mecânica ou diminuição dos parâmetros do respirador ou melhora radiológica.

Cura: Critérios de melhora somados a normalização da curva térmica (temperatura mínima superior a 35,8°C e máxima inferior a 37,8°C) ao final do tratamento e um de dois: alta da UTI nos sete dias após término do tratamento ou, no caso de pneumonia com necessidade de ventilação mecânica invasiva, suspensão da ventilação mecânica ao final do tratamento.

Falha clínica: óbito, instabilidade hemodinâmica sem outra causa definida, isolamento novamente do mesmo agente até 10 dias após suspensão do antimicrobiano, suspensão do antibiótico antes de completar sete dias de terapêutica com introdução de outro antimicrobiano.

DEFINIÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS:

- Piora da função renal⁸³:
 - Se o valor da creatinina no dia da introdução do antimicrobiano era normal (creatinina $\leq 1,2$ mg/dl), foi considerada piora da função renal se qualquer valor registrado atingisse o dobro do valor basal
 - Se o valor da creatinina no dia da introdução do antimicrobiano era alterado (creatinina $> 1,2$ mg/dl), foi considerada piora da função renal o aumento em pelo menos um mg/dl
- Neurotoxicidade: ocorrência de parestesia perioral, ataxia, vertigem, alterações visuais, confusão mental, instabilidade vasomotora ou bloqueio neuro-muscular sem outra causa definida.
- Exantema: ocorrência de erupção cutânea eritematosa
- Diarréia: anotação da equipe médica ou de enfermagem relatando diarréia

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações foram arquivadas em um banco de dados computadorizado, utilizando o programa Epidata-2.1, compatível com o Epi Info 6.04b⁸⁴.

Foi realizada uma análise descritiva das características dos pacientes e das infecções causadas por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem, bem como dos tratamentos utilizados, apresentando-se a frequência para variáveis categóricas e média, desvio-padrão, mediana e intervalo para variáveis contínuas. Também foi realizada a análise descritiva por grupo de tratamento e para os pacientes que não receberam tratamento.

Os grupos de tratamento com ampicilina-sulbactam e polimixina foram comparados quanto a cada um dos três desfechos. Para as variáveis dicotômicas, foi calculado o risco relativo, seu intervalo de 95% de confiança e foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para as variáveis contínuas foi realizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. O nível da significância adotado foi de 0,05.

Para análise do desfecho “evolução clínica”, os pacientes classificados como melhora ou cura foram agrupados e definidos como “boa resposta clínica” e a análise deste desfecho foi realizada de duas maneiras: em uma delas, foram excluídos os pacientes cuja evolução clínica foi classificada como resposta indeterminada, na outra, foram incluídos todos os pacientes.

Foi realizada avaliação de fatores prognósticos associados à morte até o final do tratamento e à morte ao final da internação, incluindo apenas pacientes que receberam tratamento com ampicilina-sulbactam ou polimixina.

As variáveis que apresentaram $p \leq 0,25$ foram incluídas na análise multivariada, por regressão logística múltipla realizado com o programa Stata versão 7.0⁸⁵.

4 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da FMUSP, em 8 de setembro de 2004, tendo o protocolo recebido o número 661/04.

5 RESULTADOS

Foram notificados 623 episódios de infecção ou colonização por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem em pacientes internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual no período de 1996 a 2004, dos quais 327 preenchem os critérios de inclusão destes estudo. Foi possível revisar 283 prontuários de pacientes, dos quais 82 pacientes (30%) receberam polimixina B ou E, oitenta e cinco (31%) foram tratados com ampicilina-sulbactam, 99 (36%) não receberam tratamento específico para *Acinetobacter* spp..

Nove pacientes receberam concomitantemente polimixina e ampicilina-sulbactam e oito receberam outros antimicrobianos para o tratamento da infecção por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem (quatro receberam ciprofloxacino, três receberam piperacilina-tazobactam e um recebeu gentamicina). Por representarem uma proporção pequena em relação ao total, estes 18 pacientes tratados com outras drogas ou com polimixina e ampicilina-sulbactam simultaneamente não foram incluídos na análise, restando assim 266 pacientes.

As principais características dos 266 pacientes estudados por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 3. Observou-se um predomínio do sexo masculino (58%). A maioria dos pacientes estava internada em Unidades de Terapia Intensiva e havia sido submetida a procedimentos invasivos. A mediana da pontuação de Apache II foi de 17 e 75% dos pacientes estavam internados no Hospital das Clínicas. As principais doenças de base encontradas foram: doenças cardiovasculares, neoplasias

hematológicas ou sólidas, doenças neurológicas, infecciosas, insuficiência respiratória e renal.

Tabela 3. Características dos pacientes com infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004

Característica	Pacientes tratados com polimixinas (n= 82)	Pacientes tratados com ampicilina-sulbactam (n=85)	Pacientes que não receberam tratamento específico (n=99)	TOTAL (n=266)
Idade em anos				
Mediana (intervalo)	63,0 (8-87)	54,0 (7-89)	60,0 (1-87)	59,0 (1-89)
Média (Desvio-padrão)	56,9 (19)	51,4 (19)	55,2 (21)	54,5 (20)
Sexo masculino (%)	47 (57%)	52 (61%)	56 (57%)	155 (58%)
Pontuação de Apache II				
Mediana (intervalo)	15,0 (3-39)	16,0 (1-50)	18,0 (2-40)	17,0 (1-50)
Média (Desvio-padrão)	15,8 (7,7)	16,7 (8,3)	18,1 (6,8)	16,9 (7,6)
Procedimentos invasivos				
Ventilação mecânica (%)	71 (87%)	63 (74%)	82 (92%)	216 (81%)
Cateter venoso central (%)	75 (92%)	75 (88%)	91 (92%)	241 (91%)
Sonda vesical (%)	76 (93%)	73 (86%)	90 (91%)	239 (90%)
Cirurgia prévia	50 (61%)	34 (40%)	36 (36%)	120 (45%)
Internados em UTI (%)	76 (93%)	70 (82%)	84 (85%)	230 (87%)
Internados no H. das Clínicas (%)	40 (49%)	81 (95%)	78 (79%)	199 (75%)
Uso prévio de antibióticos (%)	80 (98%)	84 (99%)	98 (99%)	262 (99%)
Uso prévio de carbapenem (%)	53 (65%)	59 (69%)	52 (53%)	164 (61%)
Comorbidades:				
Doença Cardiovascular	34 (41%)	26 (31%)	46 (47%)	106 (40%)
Doenças Infeciosas	19 (23%)	28 (33%)	38 (38%)	85 (32%)
Doenças Neurológicas	29 (35%)	18 (21%)	32 (32%)	79 (30%)
Neoplasias	33 (40%)	17 (20%)	25 (25%)	75 (28%)
Insuficiência Renal	12 (15%)	32 (38%)	27 (27%)	71 (27%)
<i>Diabetes mellitus</i>	13 (16%)	14 (16%)	16 (16%)	43 (16%)
Insuficiência Respiratória	14 (17%)	12 (14%)	13 (7%)	39 (15%)
DPOC	12 (15%)	10 (12%)	7 (6%)	29 (11%)
Transplante	1 (1%)	12 (14%)	6 (6%)	19 (7%)
Cirrose	2 (2%)	9 (11%)	6 (6%)	17 (6%)
Grande Queimado	3 (3%)	7 (8%)	6 (4%)	16 (6%)
Abdome Agudo	5 (6%)	5 (6%)	4 (2%)	14 (5%)
Outros	18 (22%)	37 (44%)	42 (44%)	97 (36%)

UTI: Unidade de Terapia Intensiva, DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

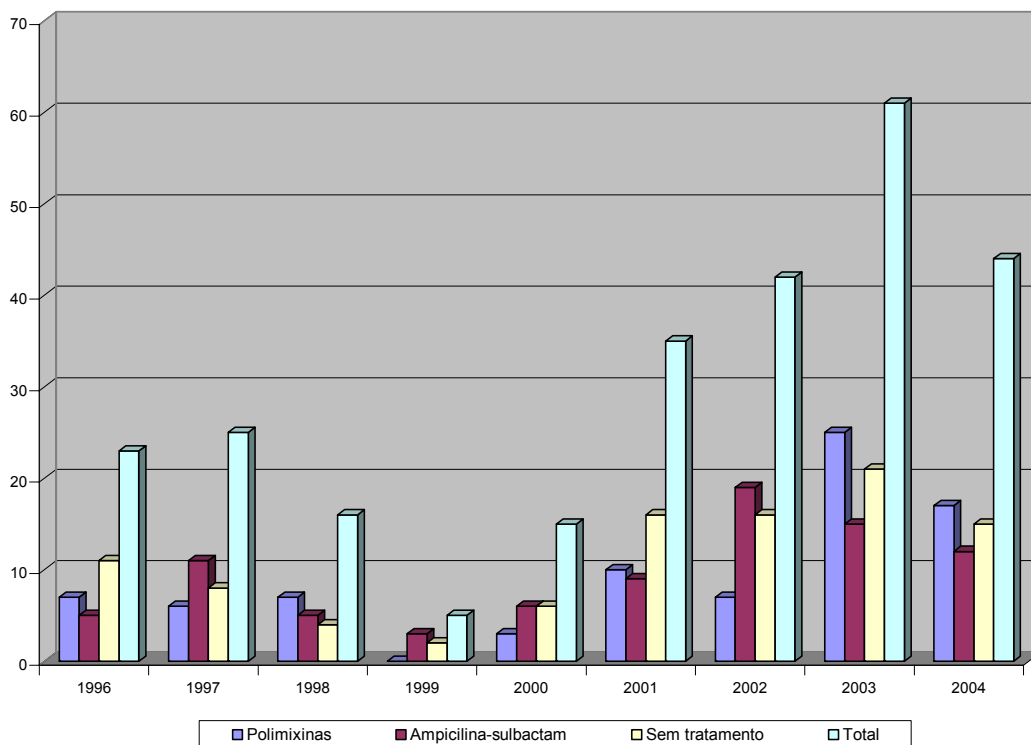
A mediana do tempo decorrido entre a admissão no hospital e a infecção foi de 23 dias, variando de 0 a 275 dias. O diagnóstico infeccioso mais freqüente foi infecção primária de corrente sanguínea (Tabela 4).

Tabela 4. Características das infecções hospitalares por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem ocorridas no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004

	Pacientes tratados com polimixinas (n=82)	Pacientes tratados com ampicilina-sulbactam (n=85)	Pacientes que não receberam tratamento (n=99)	TOTAL (n=266)
Tempo decorrido da internação hospitalar até infecção (dias)				
Mediana (intervalo)	26,0 (1-275)	23,0 (0-201)	20,0 (1-129)	23,0 (0-275)
Média (desvio-padrão)	37,0 (40)	29,6 (30)	27,9 (25)	31,2 (32)
Tempo decorrido da internação na Unidade até infecção (dias)				
Mediana (intervalo)	15 (0-183)	17 (0-87)	12 (0-112)	14(0 -183)
Média (desvio-padrão)	23,0 (28)	19,4 (17)	18,3 (19)	20,1 (22)
Diagnóstico infeccioso				
Infecção de corrente sanguínea	33 (40%)	45 (53%)	61 (62%)	139 (52%)
Pneumonia	28 (34%)	25 (29%)	20 (20%)	73 (27%)
Infecção do sítio cirúrgico	18 (22%)	11 (13%)	10 (10%)	39 (15%)
Outras	3 (4%)	4 (5%)	8 (8%)	15 (6%)
Espécime clínico				
Sangue	51 (62%)	51 (60%)	67 (68%)	169 (64%)
Lavado bronco-alveolar	15 (18%)	21 (25%)	18 (18%)	54 (20%)
Líquido cefalorraquidiano	11 (13%)	2 (2%)	4 (4%)	17 (6%)
Líquido ascítico	3 (4%)	9 (10%)	8 (8%)	20 (8%)
Outros	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	6 (2%)

A distribuição dos casos de infecções por *Acinetobacter* spp. ao longo dos anos encontra-se no Gráfico 1 .

Gráfico 1. Distribuição anual dos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004



Do grupo de pacientes tratados com polimixina, 41 receberam colistina, disponível no Hospital das Clínicas e 41 receberam polimixina B, utilizada no Hospital do Servidor Público Estadual. As características dos tratamentos estão demonstradas na Tabela 5.

Tabela 5. Características dos tratamentos utilizados nos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004

	Pacientes tratados com polimixinas (n= 82)		Pacientes tratados com ampicilina-sulbactam (n=85)
Tempo decorrido entre isolamento e início do tratamento (dias)			
Mediana (intervalo)	4,0 (-8,0 a 23,0)		4,0 (-5,0 a 13,0)
Média (desvio-padrão)	5,0 (4,7)		3,9 (2,4)
Duração do tratamento (dias)			
Mediana (Intervalo)	11,5 (0,0-50,0)		14,0 (1,0-30,0)
Média (desvio-padrão)	12,1(10,2)		12,4 (6,0)
Dose diária	Polimixina B (MU)	Colistina (MU)	(gramas)*
Média	1,0	5,1	8,7
Mediana	1,6	6,0	9,0
Intervalo	0,4 - 1,5	1,0 -9,0	1,5-12,0
Uso concomitante de:			
Imipenem ou Meropenem	24 (29%)		24 (28%)
Ciprofloxacino	7 (9%)		10 (12%)
Amicacina ou Gentamicina	2 (2%)		3 (4%)
Piperacilina-tazobactam	5 (6%)		0
Cefepime	1 (1%)		3 (4%)
Vancomicina	57 (70%)		51 (60%)
Fluconazol	16 (20%)		10 (12%)
Anfotericina B	6 (7%)		14 (16%)

MU: milhões de unidades, *:dose de ampicilina-sulbactam foi calculada somando a dose de ampicilina e de sulbactam

Boa resposta clínica foi observada em 50% dos pacientes tratados e a mortalidade durante a internação foi de 78%. No grupo não tratado, o óbito ocorreu até 72 horas após o isolamento do *Acinetobacter* em 68 casos (75%). (Tabela 6)

Tabela 6. Evolução clínica, mortalidade até o final do tratamento e até o final da internação dos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004:

Desfecho	Pacientes tratados com polimixinas (n= 82)	Pacientes tratados com ampicilina-sulbactam (n=85)	Pacientes que não receberam tratamento específico (n=99)
Cura	15 (18%)	25 (29%)	NA
Melhora	17 (21%)	26 (30%)	NA
Falha Clínica	30 (37%)	29 (34%)	NA
Resposta Indeterminada	20 (24%)	5 (6%)	NA
Mortalidade até fim do tratamento	41 (50%)	28 (33%)	NA
Mortalidade até internação	63 (77%)	54 (63%)	91 (91%)

NA: não se aplica

Na Tabela 7 encontra-se a proporção de pacientes que obtiveram boa resposta clínica, ou seja, pacientes que evoluíram para melhora ou cura, por diagnóstico de infecção.

Tabela 7. Proporção de pacientes com infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual que evoluíram com boa resposta clínica (melhora e cura) tratados com polimixina ou ampicilina-sulbactam por diagnóstico de infecção de 1996 a 2004:

Infecção	Pacientes tratados com polimixinas	Pacientes tratados com ampicilina-sulbactam
Corrente sangüínea	15/33 (45%)	25/45 (56%)
Pneumonia	10/28 (36%)	16/25 (64%)
Sítio Cirúrgico	6/18 (33%)	7/11 (64%)
Outras	1/3 (33%)	3/4 (75%)

Em relação aos eventos adversos, houve piora da função renal em 39 casos, em proporção semelhante nos dois grupos de tratamento. No grupo tratado com ampicilina-sulbactam, foi relatado aparecimento de exantema em 11 pacientes com suspensão da droga em um caso (Tabela 8).

Tabela 8. Número de eventos adversos ocorridos nos pacientes com infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004

Evento Adverso	Pacientes tratados com polimixinas	Pacientes tratados com ampicilina-sulbactam
Piora da função renal	18/69 (26%)	21/81(26%)
Neurotoxicidade	0	0
Diarréia	1/82 (1%)	3/85 (4%)
Exantema	3/82 (4%)	11/85 (13%)

Na avaliação de fatores associados à evolução clínica por análise univariada, apenas início do tratamento em até 72 horas após o isolamento do *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem apresentou significância estatística. (Tabela 9).

Tabela 9. Avaliação dos fatores associados à evolução clínica de infecções hospitalares por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem tratadas com polimixinas ou ampicilina-sulbactam internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual, de 1996 a 2004, excluindo-se os pacientes com evolução classificada como evolução indeterminada.

	Pacientes que evoluíram com falha clínica (n= 59)	Pacientes que evoluíram com boa resposta clínica (n= 83)	RR (IC 95%)	p
Idade (anos)				
Média (DP)	53,1 (20,5)	51,9 (18,3)		0,58
Mediana (Intervalo)	58 (7-87)	55 (8-83)		
Sexo				
Feminino	23	37	0,87 (0,58-1,31)	0,51
Masculino	36	46		
Hospital de internação				
Clínicas	44	64	0,92 (0,59-1,44)	0,73
Servidor	15	19		
Internação em UTI				
Sim	49	72	0,85 (0,52-1,40)	0,54
Não	10	11		
Pontuação de Apache II no dia de internação na Unidade				0,28
Média (DP)	16,1 (7,4)	15,3 (8,4)		
Mediana (Intervalo)	16 (1-30)	14 (2-50)		
Apache II				
≥ 15	34	37	1,36 (0,91-2,02)	0,13
<15	25	46		
Uso de ventilação mecânica no dia do início do tratamento				0,23
Sim	44	54	1,32(0,83-2,10)	
Não	15	29		
Choque séptico no dia do início do tratamento				0,16
Sim	26	27	1,32 (0,90-1,95)	
Não	33	56		
Cirurgia Prévia				0,91
Sim	29	40	1,02 (0,69-1,51)	
Não	30	43		
Infecção				0,77
Corrente Sangüínea	28	40		
Pneumonia	16	26		
Sítio Cirúrgico	13	13		
Outras	2	4		

Pneumonia				
Sim	16	26	0,89 (0,57-1,38)	0,59
Não	43	57		
Presença de bacteremia				
Sim	37	48	1,13 (0,75-1,69)	0,56
Não	22	35		
Neoplasia				
Sim	19	19	1,30 (0,87-1,94)	0,22
Não	40	64		
Droga de tratamento				
Polimixina	30	32	1,33 (0,91-1,97)	0,15
Ampicilina-sulbactam	29	51		
Tempo do isolamento até início do tratamento (dias)				
Média (DP)	5,1 (4,1)	3,8 (3,3)		0,18
Mediana(Intervalo)	4 (0 a 23)	4 (-8 a 13)		
Tempo do isolamento até início do tratamento				
≥72 horas	52	61	1,91 (0,97-3,75)	0,03
<72 horas	7	22		
Piora da função renal durante o tratamento (%)				
Sim	20	18	1,42 (0,96-2,11)	0,10
Não	37	63		

RR: risco relativo, IC 95%: intervalo de 95% de confiança, DP: desvio-padrão, UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Para análise multivariada de fatores associados à evolução clínica, foram incluídos no modelo as seguintes variáveis: tempo para o início de tratamento categorizado em início em até 72 horas após o isolamento ou início após 72 horas; diagnóstico de neoplasia; pontuação de Apache II, categorizado em maior ou igual a 15 ou menor que 15; droga utilizada para tratamento (polimixina ou ampicilina-sulbactam); presença de ventilação mecânica no início do tratamento e presença de choque séptico no dia do início do tratamento e piora da função renal durante o tratamento. Foram estatisticamente significantes: início do tratamento após 72 horas do isolamento e piora da função renal durante o tratamento (Tabela 10).

Tabela 10. Análise multivariada de fatores associados à má evolução clínica durante o tratamento dos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004 excluindo-se os pacientes com evolução classificada como evolução indeterminada.

Variável	OR (IC 95%)	p
Início do tratamento após 72 h do isolamento	2,86 (1,11-7,37)	0,030
Piora da função renal durante o tratamento	2,28 (1,06-4,89)	0,034

OR: odds ratio, IC 95 %: intervalo de 95% de confiança.

Na avaliação de fatores associados à evolução clínica por análise univariada, incluindo-se os pacientes classificados como resposta indeterminada, idade avançada, maior pontuação de Apache II, uso de ventilação mecânica, diagnóstico de choque séptico, neoplasia e tratamento com polimixinas foram estatisticamente significativos (Tabela 11).

Tabela 11. Avaliação dos fatores associados à má evolução clínica de infecções hospitalares por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem tratadas com polimixina ou ampicilina-sulbactam internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual, de 1996 a 2004, incluindo os pacientes classificados como resposta indeterminada.

	Pacientes que evoluíram para falha clínica (n=84)	Pacientes que evoluíram para boa resposta clínica (n= 83)	RR (IC 95%)	p
Idade (anos)				
Média (DP)	56,3 (20,1)	51,9 (18,3)		0,08
Mediana(Intervalo)	61 (8-83)	55 (8-46)		
Sexo				
Feminino	31	37	0,85 (0,62-1,17)	0,31
Masculino	53	46		
Hospital de internação				
Clínicas	57	64	0,80 (0,59-1,09)	0,18
Servidor	27	19		
Internação em UTI				
Sim	74	72	1,06 (0,66-1,71)	0,79
Não	10	11		
Pontuação de Apache II no dia de internação na Unidade				
Média (DP)	17,1 (7,6)	15,3 (8,4)		0,05
Mediana(Intervalo)	17 (1-30)	14 (2-50)		
Apache II				
≥ 15	52	37	1,42 (1,04-1,96)	0,03
<15	32	46		
Uso de ventilação mecânica no dia do início do tratamento				
Sim	65	54	1,38 (0,94-2,03)	0,08
Não	19	29		
Choque séptico no dia do início do tratamento				
Sim	42	27	1,46 (1,08-1,98)	0,02
Não	40	56		
Cirurgia Prévia				
Sim	44	40	1,09 (0,80-1,47)	0,59
Não	40	43		
Infecção				
Corrente Sangüínea	38	40		
Pneumonia	27	26		
Sítio Cirúrgico	16	13		0,71
Outras	3	4		

Pneumonia				
Sim	27	26	1,02 (0,74-1,41)	0,91
Não	57	57		
Presença de bacteremia				
Sim	54	48	1,15 (0,83-1,58)	0,39
Não	30	35		
Neoplasia				
Sim	31	19	1,37 (1,02-1,84)	0,05
Não	53	64		
Droga de tratamento				
Polimixina	50	32	1,52 (1,12-2,08)	0,007
Ampicilina-sulbactam	34	51		
Tempo do isolamento até início do tratamento (dias)				
Média (DP)	5,0 (4,1)	3,8 (3,3)		0,18
Mediana(Intervalo)	4 (0-23)	4 (-8a13)		
Tempo do isolamento até início do tratamento				
≥72 horas	70	61	1,37 (0,89-2,13)	0,12
<72 horas	14	22		
Piora da função renal durante o tratamento (%)				
Sim	21	18	1,25 (0,87-1,79)	0,25
Não	48	63		

RR: risco relativo, IC 95%: intervalo de 95% de confiança, DP: desvio-padrão, UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Para análise multivariada de fatores associados à má evolução clínica incluindo-se os pacientes classificados como resposta indeterminada, as variáveis incluídas no modelo foram: idade, hospital de internação, pontuação de Apache II, categorizado em maior ou igual a 15 ou menor que 15, presença de ventilação mecânica no início do tratamento, diagnóstico de choque séptico, diagnóstico de neoplasia e droga utilizada para tratamento (polimixina ou ampicilina-sulbactam) e tempo para o início de tratamento categorizado em início em até 72 horas após o isolamento ou início após 72 horas. Foram variáveis significativas: tratamento com polimixinas, pontuação de Apache II maior ou igual a 15, choque séptico no dia do início do tratamento, início do tratamento após 72 horas do isolamento e piora da função renal durante o tratamento (Tabela 12).

Tabela 12. Análise multivariada de fatores associados à má evolução clínica durante o tratamento dos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004, incluindo os pacientes classificados como resposta indeterminada

Variável	OR (IC 95%)	p
Tratamento com polimixinas	2,39 (1,22-4,71)	0,01
Pontuação de Apache II \geq 15	2,24 (1,13-4,45)	0,02
Choque séptico no dia do início do tratamento	2,26 (1,14-4,50)	0,02
Início do tratamento após 72 h do isolamento	2,48 (1,07-5,75)	0,03
Piora da função renal durante o tratamento	2,50 (1,18-5,27)	0,02

Os fatores prognósticos associados a óbito até o final do tratamento por análise univariada foram: idade, pontuação de Apache II maior ou superior a 15, tratamento com polimixina, diagnóstico de neoplasia e presença de choque séptico no dia do início do tratamento (Tabela 13).

Tabela 13. Análise univariada de fatores prognósticos associados a óbito durante o tratamento dos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004:

	Pacientes que evoluíram para óbito até o fim do tratamento (n= 69)	Pacientes que finalizaram o tratamento (n= 98)	RR (IC 95%)	p
Idade (anos)				
Média (DP)	58,9(19,0)	50,8(18,9)		0,004
Mediana(Intervalo)	63(7-89)	51 (8-83)		
Sexo				
Feminino	24	44	0,78(0,53-1,14)	0,19
Masculino	45	54		
Hospital de internação				
Clínicas	46	75	0,76(0,53-1,10)	0,16
Servidor	23	23		
Internação em UTI				
Sim	61	85	1,1(0,62-1,95)	0,75
Não	8	13		
Pontuação de Apache II no dia de internação na Unidade	17,9(7,5) 18 (1-39)	15,0(8,2) 14(2-50)		0,007
Média (DP)				
Mediana(Intervalo)				
Apache II				
≥ 15	45	44	1,64(1,11-2,43)	0,01
<15	24	54		
Uso de ventilação mecânica no dia do início do tratamento				
Sim	52	67	1,23(0,8-1,90)	0,33
Não	17	31		
Choque séptico no dia do início do tratamento				
Sim	38	31	1,82(1,26-2,64)	0,001
Não	29	67		
Cirurgia Prévia				
Sim	33	51	0,91(0,63-1,30)	0,59
Não	36	47		
Infecção				
Corrente Sangüínea	34	44		
Pneumonia	24	29		
Sítio Cirúrgico	8	21		0,34
Outras	3	4		

Pneumonia				
Sim	24	29	1,15(0,79-1,67)	0,48
Não	45	69		
Presença de bacteremia				
Sim	48	54	1,46(0,97-2,19)	0,06
Não	21	44		
Neoplasia				
Sim	28	22	1,60(1,13-2,26)	0,01
Não	41	76		
Droga de tratamento				
Polimixina	41	41	1,52(1,05-2,20)	0,03
Ampicilina-sulbactam	28	57		
Tempo do isolamento até início do tratamento (dias)				
Média (DP)	5,0 (3,8)	4,0 (3,7)		0,15
Mediana(Intervalo)	4 (0 a 23)	4 (-8 a 23)		
Tempo do isolamento até início do tratamento				
≥72 horas	58	73	1,43(0,85-2,46)	0,14
<72 horas	11	25		
Piora da função renal durante o tratamento (%)				
Sim	16	23	1,20(0,76-1,89)	0,45
Não	38	73		

RR: risco relativo, IC 95%: intervalo de 95% de confiança, DP: desvio-padrão, UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Para análise multivariada de fatores prognósticos associados à óbito até o final do tratamento foram incluídas no modelo: diagnóstico de neoplasia; presença de choque séptico no dia do início do tratamento; pontuação de Apache II, categorizado em maior ou igual a 15, ou menor que 15; droga utilizada para tratamento (polimixina ou ampicilina-sulbactam), presença de bacteremia; tempo de início de tratamento categorizado em início em até 72 horas após o isolamento ou, início após 72 horas; idade categorizada em maior ou igual a 58 (mediana de idade de todos os pacientes), ou menor que 58 e hospital de internação. Foram estatisticamente significativas: pontuação de Apache II maior ou igual a 15, tempo para o início do tratamento maior ou igual a 72 horas após o isolamento; piora da função renal durante o tratamento; presença de choque séptico e uso de polimixina (Tabela 14).

Tabela 14 . Análise multivariada de fatores prognósticos associados a óbito durante o tratamento dos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004:

Variável	OR (IC 95%)	p
Tratamento com polimixina	2,07 (1,03-4,16)	0,041
Pontuação de Apache II \geq 15	2,56(1,25-5,24)	0,010
Choque séptico no dia do início do tratamento	3,02(1,50-6,08)	0,002
Tempo para o início do tratamento \geq 72 horas após o isolamento	2,62(1,07-6,41)	0,034
Piora da função renal durante o tratamento	2,46(1,16-5,20)	0,018

OR: odds ratio, IC 95 %: intervalo de 95% de confiança.

Os fatores prognósticos associados a óbito na internação por análise univariada foram: idade; hospital de internação; pontuação de Apache II maior ou igual a 15, presença de choque séptico e de ventilação mecânica no início do tratamento (Tabela 15).

Tabela 15. Análise univariada de fatores prognósticos associados a óbito durante a internação dos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004

	Pacientes que evoluíram para óbito até o fim da internação (n= 117)	Pacientes que receberam alta hospitalar (n= 50)	RR (IC 95%)	p
Idade (anos)				
Média (DP)	58,5(17,8)	44(18,9)		0,00001
Mediana(Intervalo)	61(7-89)	43(8-78)		
Sexo				
Feminino	48	20	1,01(0,83-1,24)	0,90
Masculino	69	30		
Hospital de internação				
Clinicas	79	42	0,79(0,66-0,95)	0,03
Servidor	38	8		
Internação em UTI				
Sim	105	41	1,26(0,86-1,85)	0,17
Não	12	9		
Pontuação de Apache II no dia de internação na Unidade	17,9(8,2)	12,2(5,9)		0,00004
Média (DP)	17 (1-50)	11,5(2-25)		
Mediana(Intervalo)				
Apache II				
≥ 15	73	16	1,45(1,17-1,81)	0,0003
<15	44	34		
Uso de ventilação mecânica no dia do início do tratamento				
Sim	92	27	1,48(1,11-1,98)	0,001
Não	25	23		
Choque séptico no dia do início do tratamento				
Sim	58	11	1,42(1,17-1,72)	0,0007
Não	57	39		
Cirurgia Prévia				
Sim	61	23	1,08(0,88-1,31)	0,47
Não	56	27		
Infecção				
Corrente Sangüínea	52	26		
Pneumonia	40	13		0,49
Sítio Cirúrgico	19	10		
Outras	6	1		
Pneumonia				
Sim	40	13	1,12(0,92-1,36)	0,30
Não	77	37		

Presença de bacteremia				
Sim	74	28	1,10(0,89-1,35)	0,38
Não	43	22		
Neoplasia				
Sim	40	10	1,22(1,00-1,47)	0,07
Não	77	40		
Droga de tratamento				
Polimixina	63	19	1,21(0,99-1,48)	0,06
Ampicilina-sulbactam	54	31		
Tempo do isolamento até início do tratamento (dias)				
Média (DP)	4,4 (4)	4,5(3)		0,58
Mediana(Intervalo)	4 9-8 a 23)	4 (-5 a 13)		
Tempo do isolamento até início do tratamento				
≥72 horas	92	39	1,01(0,79-1,29)	0,93
<72 horas	25	11		
Piora da função renal durante o tratamento (%)				
Sim	24	15	0,88(0,66-1,15)	0,32
Não	78	33		

RR: risco relativo, IC 95%: intervalo de 95% de confiança, DP: desvio-padrão, UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Para análise multivariada de fatores prognósticos associados a óbito durante a internação foram incluídos no modelo as seguintes variáveis: diagnóstico de neoplasia; presença de ventilação mecânica no início do tratamento; pontuação de Apache II, categorizado em maior ou igual a 15, ou menor que 15; presença de choque séptico no dia do início do tratamento; droga utilizada para tratamento (polimixina ou ampicilina-sulbactam); idade categorizada em maior ou igual a 58 (mediana de idade de todos os pacientes), ou menor que 58; e hospital de internação. As variáveis independentemente associadas com óbito durante a internação foram: idade maior ou igual a 58 anos, presença de choque séptico no dia do início do tratamento e pontuação de Apache II maior ou igual a 15 (Tabela 15).

Tabela 15 . Análise multivariada de fatores prognósticos associados a óbito durante a internação dos casos de infecção hospitalar por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem internados no Hospital das Clínicas e no Hospital do Servidor Público Estadual por grupo de tratamento, de 1996 a 2004

Variável	OR (IC 95%)	p
Idade maior ou igual a 58 anos	3,90 (1,75-8,69)	0,001
Choque séptico no dia do início do tratamento	3,92 (1,72-8,94)	0,001
Pontuação de Apache II \geq 15	2,19 (1,00-4,79)	0,050

OR: odds ratio, IC 95 %: intervalo de 95% de confiança.

6 DISCUSSÃO

As infecções hospitalares causadas por *Acinetobacter* resistente a carbapenem são cada vez mais freqüentes. Em nosso hospital, tornaram-se endêmicas desde um surto ocorrido em 1992-93⁶⁵. *Acinetobacter* é atualmente um dos principais agentes causadores de infecção da corrente sangüínea em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva do Instituto Central¹⁴.

Como já exposto na introdução, dados sobre o tratamento destas infecções na literatura mundial são escassos, com poucos estudos que foram desenhados especificamente para esse fim. Além disso, diferenças nas populações estudadas e nos tratamentos avaliados dificultam a interpretação dos resultados.

Estudamos 266 pacientes com infecções causadas por *Acinetobacter spp* resistente a carbapenem. Observamos três grandes grupos: os pacientes que não receberam tratamento específico para esta infecção, os tratados com polimixinas e os tratados com ampicilina-sulbactam. Estes três grupos apresentaram características demográficas e clínicas bastante semelhantes, exceto por pacientes mais idosos e mais frequentemente submetidos a cirurgias no grupo das polimixinas. Em relação às comorbidades, houve maior freqüência de diagnóstico de neoplasias e menor proporção de pacientes com insuficiência renal no grupo das polimixinas.

Em nossa casuística, 99 pacientes não receberam tratamento específico para a infecção por *Acinetobacter spp.* resistente a imipenem. Em

três quartos dos casos deste grupo, o óbito ocorreu em menos de 72 horas após a coleta do espécime clínico do qual foi isolado *Acinetobacter* spp.. Desta maneira, não houve tempo hábil para isolamento e identificação do patógeno e instituição de terapêutica apropriada por parte da equipe que assistia ao paciente.

Neste grupo, 91% dos pacientes evoluíram a óbito. Esta elevada mortalidade observada poderia ser explicada pela não instituição precoce da terapia, pois já se observou que o tratamento precoce de infecções diminui a mortalidade^{86,87,88}. Entretanto, no grupo dos pacientes tratados com polimixinas ou com ampicilina-sulbactam também observamos atraso para iniciar a terapêutica, porém a mortalidade foi menor e mais tardia.

Por esta razão, aventamos outras duas hipóteses para explicar a rápida evolução fatal no grupo não tratado: este grupo poderia ter incluído pacientes com prognóstico pior, demonstrado pela mediana da pontuação de Apache II um pouco superior em comparação à dos outros dois grupos. Outra hipótese é que este grupo apresentou uma forma clínica mais grave da infecção por *Acinetobacter*, pois há maior número de pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea e com proporção maior de bacteremia. A literatura é controversa em relação ao impacto clínico das infecções causadas por *Acinetobacter* spp. As espécies de *Acinetobacter* são ubíquas e classicamente este gênero é considerado de baixa agressividade. Entretanto, são conhecidos alguns fatores de virulência descritos *in vitro*² e também já foram descritos casos de pneumonia comunitária grave^{89,90}.

Em relação aos dois grupos de tratamento (polimixinas e ampicilina-sulbactam) foram analisados três desfechos:

a) Desfecho mortalidade até o fim do tratamento

Um dos achados mais relevantes do nosso estudo foi encontrar tratamento com polimixinas como fator prognóstico independente associado à maior mortalidade até o fim do tratamento. Procuramos fatores que pudessem representar vieses para este resultado encontrado, já que os pacientes não foram aleatorizados e assim, haveria chance dos grupos serem constituídos de pacientes com características diferentes.

A coorte avaliada neste estudo incluiu pacientes internados desde 1996 até 2004 e sabemos que no decorrer destes oito anos, houve avanço da tecnologia e do conhecimento nas UTIs, com conseqüente melhoria na qualidade de assistência prestada e possível aumento de sobrevida. Temíamos que o grupo que utilizou polimixinas fosse mais antigo, já que esta classe é preterida em relação a antibióticos menos tóxicos que foram lançados, entretanto, houve distribuição semelhante dos casos ao longo do tempo.

A utilização simultânea de antimicrobianos é outro fator que poderia confundir a avaliação da comparação da eficácia dos tratamentos de duas maneiras: pode haver efeito sinérgico ou somatório das drogas⁹¹ ou os outros antibióticos podem ser marcadores de infecções hospitalares concomitantes. Embora o uso de outros antimicrobianos em associação tenha sido elevada, houve igual proporção de utilização concomitante de outras drogas em ambos os grupos.

Em relação às comorbidades, notamos que houve maior proporção de pacientes com diagnóstico de neoplasia no grupo das polimixinas, o qual contava também com doentes de idade um pouco mais avançada. O grupo ampicilina-sulbactam apresentava maior proporção de insuficiência renal prévia à introdução do antimicrobiano e , mais freqüentemente, internado no Hospital das Clínicas. Todas estas variáveis foram incluídas na análise multivariada e não foram associadas à mortalidade até o fim do tratamento em nossa série.

Em suma, não pudemos explicar a maior mortalidade do grupo das polimixinas por diferenças nas populações avaliadas.

Em concordância com estudos prévios^{92,93,94}, variáveis relacionadas à condição da doença de base e prognóstico, representadas na análise multivariada pela pontuação de Apache II igual ou superior a 15 e pela presença de choque séptico no início do tratamento também foram independentemente associadas com mortalidade até o fim do tratamento.

Também, em concordância com trabalhos prévios que mostram que a terapia empírica inadequada em infecções é um fator de risco independente relacionado ao óbito⁸⁶⁻⁸⁸, observamos que iniciar o tratamento após 72 horas da coleta do espécime clínico esteve independentemente associado a mortalidade até o fim do tratamento.

A piora da função renal foi outra variável que teve significância estatística na análise multivariada de fatores associados com mortalidade até o fim do tratamento. Tendo em vista que a insuficiência renal está associada com aumento de morbi-mortalidade⁹⁵ e que as polimixinas são

potencialmente mais nefrotóxicas que ampicilina-sulbactam, a variável piora da função renal poderia confundir a análise da eficácia, desfavorecendo a polimixinas. Entretanto, a frequência de ocorrência de “piora da função renal” foi semelhante nos grupos e, assim, o pior desempenho da polimixinas também não pode ser atribuído a este fator.

b) Desfecho evolução clínica

Entendemos que não seria possível avaliar a eficácia do antimicrobiano em pacientes que o receberam por período muito limitado de tempo (definido por tempo menor que 72 horas) e por isso analisamos o desfecho evolução clínica sem o grupo de pacientes que foram classificados com resposta indeterminada. Entretanto, observamos grande diferença na evolução para resposta indeterminada entre os grupos, com número bastante superior para os que receberam polimixinas. Este fato nos levou a realizar a análise da evolução clínica de uma segunda maneira, incluindo os pacientes com resposta indeterminada, e nesta análise, a polimixinas aparecem como fator independente associada com falha clínica. É possível que alguma propriedade farmacocinética ou farmacodinâmica relacionada aos antibióticos determine que as polimixinas possam agir mais lentamente que a ampicilina -sulbactam.

Os outros fatores independentes associados com falha clínica foram: atraso no início da terapia, apresentar piora da função renal durante o tratamento e variáveis que representam à gravidade da condição clínica do paciente: a pontuação de Apache II igual ou superior a 15, presença de

choque séptico no início do tratamento. Estas variáveis já foram discutidas anteriormente.

Ao avaliar o desfecho evolução clínica por diagnóstico de infecção, notamos que houve superioridade de ampicilina-sulbactam em relação ao tratamento com polimixinas em todos os sítios, notoriamente em pneumonia e infecção do sítio cirúrgico. Em um estudo que avaliou prospectivamente 60 infecções causadas por *Acinetobacter* spp. ou *Pseudomonas* resistentes a carbapenem, o pior desempenho da colistina foi no tratamento de pneumonia, com sucesso em apenas 25% dos casos (5 de 20 casos), contrastando com evolução favorável em 83% dos casos de infecção do trato urinário e 78% dos casos de infecção de corrente sanguínea. O diagnóstico microbiológico da pneumonia foi através de culturas quantitativas de secreção traqueal em 14 casos, líquido pleural em 3 casos, sangue em 2 casos e lavado bronco-alveolar em um caso. Em catorze casos a etiologia foi *Acinetobacter*⁶⁵.

Em contraste, outras quatro publicações relataram boa eficácia de colistina no tratamento de pneumonia^{68,72,73,96}. Garnacho encontrou equivalência terapêutica ao comparar 21 casos de pacientes com pneumonia associada à ventilação causada por *Acinetobacter* tratados com colistina com 14 casos tratados com imipenem, com boa resposta clínica em 57% dos casos em ambos os grupos. O diagnóstico microbiológico da pneumonia foi através de culturas quantitativas de aspirado traqueal ou escovado protegido. O diagnóstico epidemiológico parece ter sido mais abrangente, com possibilidade de ter superestimado os casos de

pneumonia. Além disso, apesar da boa evolução observada, a mortalidade relatada nesta casuística foi praticamente o dobro do que a observada por Levin (69% versus 37%)⁶⁸.

Os outros dois estudos que relataram bom desempenho de polimixinas em pneumonia por *Acinetobacter*, incluíram pequeno número de pacientes, dificultando conclusões. Um deles avaliou 26 tratamentos com colistina, dos quais 15 eram prescritos para pneumonia associada à ventilação (PAV) apenas 4 por *Acinetobacter* spp. Houve boa evolução clínica em 73% dos casos de pneumonia, semelhante ao desfecho observado na análise de todos os sítios, com boa evolução em 73% dos casos⁷². Da mesma forma, em um estudo retrospectivo, dez (56%) de 18 pacientes com diagnóstico de pneumonia evoluíram bem. *Acinetobacter* foi responsável por 28 dos 54 casos, porém não foi citado o agente etiológico por sítio de infecção. Apesar da eficácia em pneumonia ser melhor que a observada por Levin, o desfecho em pneumonia foi pior que o sucesso geral, observado em 36 (67%) de 54 tratamentos com colistina⁷³.

Outro estudo prospectivo avaliou 23 pacientes com infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* tratadas com colistina, das quais 21 eram pneumonia, com melhora clínica em 10 casos (56%). Na análise univariada (incluindo a variável pneumonia), bacteremia foi o único fator associado com má resposta clínica ($p=0,02$)⁹⁶.

Publicações mais antigas sugeriam baixa concentração pulmonar das polimixinas⁴⁶. Entretanto, dados de farmacodinâmica e farmacocinética devem ser interpretados de maneira cautelosa, pois apenas métodos mais

atuais são capazes de diferenciar colistina de colistimetato em amostras biológicas⁹⁷.

Em um estudo em modelo animal, colistina foi responsável por moderado clareamento pulmonar e pequeno impacto na taxa de mortalidade apesar da boa concentração sérica observada⁵⁴.

É importante ressaltar que, além das dificuldades em comparar resultados de estudos que avaliaram diferentes populações, que incluíram outros agentes etiológicos que não *Acinetobacter*, diversas doses de colistina e tempo de tratamento; no caso de pneumonia, há outro fator que pode confundir a análise: o diagnóstico tanto epidemiológico como microbiológico desta infecção é particularmente difícil, podendo ser menos específico de acordo com o critério utilizado⁶⁸.

Em suma, a eficácia do uso de polimixinas parenterais para o tratamento de pneumonia por *Acinetobacter* spp é controversa e são necessários outros estudos clínicos.

c) Desfecho mortalidade até o fim da internação

Em nosso estudo, apresentar idade igual ou superior a 58 anos, pontuação de Apache II igual ou superior a 15 e choque séptico no dia do início do tratamento foram as variáveis independentes relacionadas à mortalidade até o fim da internação. Este resultado era esperado uma vez que, como já exposto anteriormente, tais variáveis representam a gravidade da condição clínica dos pacientes e estão associadas à maior mortalidade em estudos prévios^{92,93,94}.

Uma possível explicação para o fato de termos observado que o tratamento com polimixinas somente ter sido fator associado à mortalidade até o fim do tratamento, mas não até o fim da internação é a gravidade dos pacientes. No momento do diagnóstico da infecção, estes pacientes encontravam-se gravemente enfermos e, assim, é difícil separar a mortalidade que pode ser atribuída à infecção por *Acinetobacter* da que deve, na verdade, ser conferida às comorbidades do paciente e a outras infecções concomitantes. Em outras palavras é possível que estes pacientes morram “com” a infecção e não “por causa da” infecção e, desta maneira, fatores como o tratamento adequado tem menor relevância.

Nosso levantamento encontrou mortalidade hospitalar geral de 70% entre os pacientes tratados, semelhante à mortalidade já relatada previamente^{68,71,72,75,78}. Há estudos que relataram menor mortalidade, entretanto nestes estudos, as populações estudadas eram provavelmente diferentes da nossa, já que incluíram infecções menos graves como infecção do trato urinário, e doentes com menos comorbidades^{66,69,76}.

Poucos estudos avaliaram a mortalidade atribuída à infecção por *Acinetobacter* spp. Uma revisão sistemática da literatura avaliou os estudos de coorte e de caso-controle delineados para avaliar a mortalidade atribuída à infecção ou colonização por *Acinetobacter baumannii*. Apenas nove estudos publicados preencheram os critérios de seleção e destes apenas quatro relataram dado de mortalidade atribuída, comparando pacientes infectados por *Acinetobacter* com pacientes não infectados. A mortalidade atribuída a infecção por *Acinetobacter* nestes estudos variou de 7,8% a 23%

e foi maior que a do grupo controle, mas em nenhum deles houve diferença estatística. Os autores concluem que as infecções por *Acinetobacter baumannii* parecem estar associadas com maior mortalidade atribuída, mas que não é possível afirmar isso definitivamente devido à heterogeneidade dos estudos⁹⁸.

É importante ressaltar que destes quatro estudos, nos dois nos quais foi utilizado algum marcador de gravidade da condição clínica dos pacientes para parear casos de controles e que realizaram análise multivariada, não houve diferença na mortalidade atribuída. O estudo de Blot avaliou 45 casos de bacteremia por *Acinetobacter*. Para cada caso, foram selecionados 2 controles, que deveriam estar internados no mesmo período, não ter evidência clínica nem microbiológica de bacteremia. Os pacientes foram pareados pela pontuação de Apache II (± 2 pontos) e por equivalência no principal diagnóstico que motivou a internação na Unidade de Terapia Intensiva. A mortalidade durante a internação foi de 42,2% nos casos e 34,4% nos controles ($p=0,37$) e na análise multivariada, bacteremia por *Acinetobacter* não foi fator prognóstico para morte⁹⁹.

Alteração da função, manifestada por aumento de uréia e creatinina séricas, representa o efeito colateral mais freqüente descrito com o uso das polimixinas⁴⁶. Embora tenham sido praticamente abandonadas por sua toxicidade na década de 1980 com o surgimento de antibióticos menos tóxicos, as polimixinas reaparecem no arsenal terapêutico atual na última década, devido ao aumento da resistência bacteriana entre Gram-negativos. Além disso, nas publicações mais recentes, este evento adverso parece ser

menos freqüente que nos estudos antigos. Ainda não está elucidado se existem outros fatores de risco associados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade com uso de polimixinas, mas especula-se que o uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas, como diuréticos e outros antibióticos e insuficiência renal prévia aumentam a chance de ocorrência deste evento. A nefrotoxicidade resultante do uso do colistimetato foi relatada como menor que a associada do uso de polimixina B⁵².

É importante ressaltar que, esta comparação é bastante difícil por motivos que vão desde a falta de uniformidade no diagnóstico de insuficiência renal até a dificuldade de discernir a toxicidade que deve ser atribuída às polimixinas, da que deve ser atribuída às outras drogas nefrotóxicas, muito freqüentes na prescrição destes pacientes ou à má perfusão renal decorrente de instabilidade hemodinâmica. Em nosso estudo, 35% dos pacientes estavam em uso de vasopressores e 70% em uso de vancomicina.

No presente estudo, notamos a mesma freqüência de piora da função renal no grupo tratado com polimixinas e no grupo ampicilina-sulbactam (27% e 28%, respectivamente). Entretanto, deve-se notar que o grupo tratado com ampicilina-sulbactam continha uma maior proporção de pacientes com alteração da função renal prévia, demonstrada pela creatinina inicial alterada. Talvez, o fato de apresentar alteração da função renal tenha direcionado a escolha da terapêutica para ampicilina-sulbactam.

Não observamos casos de neurotoxicidade, mas a análise deste efeito colateral foi provavelmente prejudicada pelo fato da maior parte dos

pacientes estar internada em Unidade de Terapia Intensiva, sob sedação e submetida à ventilação mecânica, impossibilitando a detecção de queixas relacionadas à neurotoxicidade. Estudos atuais também relataram neurotoxicidade mais raramente que os estudos antigos⁵². Entretanto, estes estudos também podem ter subestimado este evento adverso, pois a maioria deles incluiu pacientes internados em terapia intensiva e apenas um deles realizou eletroneuromiografia para diagnóstico de alterações neuromusculares⁶⁸.

Possíveis explicações para a diferença da frequência de nefro e neurotoxicidade relatada anteriormente da observada atualmente incluem a diferença nas doses utilizadas, que eram maiores na década de 1960, a diferença de formulações, além da atual melhoria na assistência destes pacientes, com monitorização freqüente de função renal.

A despeito da dificuldade em recuperar os prontuários, em especial dos pacientes que evoluíram a óbito, foi possível consultar 86% deles. Sabe-se que, apesar do valor inegável das informações contidas nos prontuários, frequentemente, há negligência e falhas no preenchimento deles. Entretanto, a qualidade dos dados contidos nos prontuários revistos era satisfatória, pois, tanto no Hospital das Clínicas como no Hospital Público do Servidor Estadual, há um instrumento padrão para evolução médica diária para os pacientes internados em UTIs, além da ficha da evolução e anotação de enfermagem e a prescrição.

A principal limitação do nosso estudo é o seu caráter retrospectivo, com possibilidade de vieses. Entretanto, cabe ressaltar que este trabalho

incluiu apenas infecções hospitalares graves, com diagnóstico de infecção baseado em critérios padronizados, com desfechos e toxicidade avaliados de forma sistemática.

Apesar da crescente prevalência de infecções por este microrganismo, há pequena probabilidade de lançamento de novos antimicrobianos eficazes para o tratamento destas infecções nos próximos anos, pois, na última década houve uma grande diminuição nos investimentos destinados a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos por parte das grandes indústrias farmacêuticas¹⁰⁰. O alto investimento necessário, associado a um retorno financeiro limitado quando comparado com outros tipos de drogas, parecem ser os principais fatores responsáveis por essa diminuição do interesse.

Deste modo, a despeito das limitações inerentes a um trabalho retrospectivo, entendemos que é de suma importância para a prática clínica diária gerar e interpretar informações que servirão como base para escolha da terapêutica de infecções por este microrganismo.

A tigeciclina, primeiro antibiótico representante da classe das glicilglicinas, recentemente lançada no mercado, parece promissora para o tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenem. Entretanto, já foi documentada resistência *in vitro* a esta droga, mesmo antes de utilizá-la¹⁰¹. Uma outra publicação relatou dois casos de pacientes que desenvolveram infecção de corrente sanguínea por *Acinetobacter* durante tratamento com tigeciclina, que havia sido prescrita para outras infecções¹⁰².

O estudo trouxe uma comparação inédita de tratamentos de infecções causadas por *Acinetobacter* spp resistente a carbapenem.

7 CONCLUSÕES

- Foram avaliados 266 pacientes com infecções por *Acinetobacter* spp resistente a carbapenem, dos quais 99 não receberam antimicrobiano específico, 85 receberam ampicilina-sulbactam e 82 receberam polimixinas.
- As infecções ocorreram em pacientes que estavam internados há 23 dias, a maioria dos pacientes estava internada em Unidades de Terapia Intensiva e havia sido submetida a procedimentos invasivos. A mediana da pontuação de Apache II foi de 17. As principais doenças de base encontradas foram: doenças cardiovasculares, neoplasias hematológicas ou sólidas, doenças neurológicas, infecciosas, insuficiência respiratória e renal.
- O diagnóstico mais freqüente foi infecção de corrente sanguínea, seguido de pneumonia.
- O tempo de tratamento e o uso de antimicrobianos foi semelhante nos 2 grupos de tratamento
- Em relação à evolução clínica, houve evolução favorável em 39% dos casos do grupo polimixinas e 59% no grupo ampicilina-sulbactam.
- Houve piora da função renal durante o tratamento em 26% dos casos em ambos os grupos
- Não observamos neurotoxicidade
- Foi relatada ocorrência de diarréia em 1% dos casos no grupo polimixinas e 4% no grupo ampicilina-sulbactam

- Exantema ocorreu em 4% e 13% dos casos do grupo polimixinas e ampicilina-sulbactam, respectivamente
- A mortalidade durante a internação foi elevada em todos os três grupos e não foi associada à escolha da droga de tratamento
- O tratamento com polimixinas esteve associado com má evolução clínica e com maior mortalidade até o fim do tratamento

Evolução Diária:

Data									
EG									
T Max									
T Min									
DVA									
Sepse									
Ventilação Invasiva									
Sinais e sintomas									
Creat									
TGO									
TGP									
Exantema									
Neurotox									
Diarréia									
Obs									

DESFECHO :

 Indeterminado Melhora Piora CuraÓbito ao fim do tto: não sim ___/___/___Óbito na internação: não sim ___/___/___Alta: não sim ___/___/___

Anexo B. Critérios para diagnóstico das principais infecções hospitalares, traduzidos de Garner et al⁷⁹

INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA LABORATORIAL
(ICSL)

A - INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA PRIMÁRIA - em maiores de 2 anos de idade (ICSL)

CRITÉRIO I.

Patógeno isolado em hemocultura não relacionado a outro foco reconhecido, exceto cateter vascular.

CRITÉRIO II.

Um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida:

- febre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (axilar);
- calafrio;
- hipotensão.

E um dos seguintes:

- Duas ou mais hemoculturas positivas (colhidas em ocasiões diferentes onde se recuperou germes contaminantes comuns (difteroides, Bacillus sp, Propionibacterium sp, estafilococos coagulase negativa) não relacionados com nenhum outro foco (exceto cateter vascular);
- Antígeno positivo no sangue não relacionado a outro sítio (exceto cateter vascular);
- Uma hemocultura positiva para contaminantes comuns e o médico institui terapêutica para situação de risco.

INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO
(SCIS / SCIP / SCOE)

Considerar Infecção do Sítio Cirúrgico quando ocorrer até 30 dias após o ato cirúrgico e ou um ano quando houver implantação de prótese não humana.

A - INCISIONAL SUPERFICIAL (PELE E SUBCUTÂNEO) (SCIS):

CRITÉRIO I.

Drenagem purulenta da incisão superficial.

CRITÉRIO II.

Microorganismo isolado em cultura de líquidos ou tecidos da incisão superficial, colhidos com técnica asséptica.

CRITÉRIO III...

Abertura deliberada da incisão pelo cirurgião, com microorganismo isolado em cultura.

E um dos seguintes sinais ou sintomas:

- dor ou sensibilidade localizada;
- rubor;
- calor;
- edema;

CRITÉRIO VI.

Diagnósticos de infecção feito pelo médico.

OBSERVAÇÃO:

Abcessos dos pontos, infecção em episiotomia ou circuncisões e enxertos não são considerados infecção de sítio cirúrgico.

PNEUMONIAS (PNEU)

Para maiores de 2 anos de idade

CRITÉRIO I.

Alteração clínica (estertores crepitantes ou sub macicez à percussão).

E um dos seguintes:

- microorganismo isolado em hemocultura;
- surgimento de escarro purulento ou mudança de características do mesmo;
- isolamento de microorganismo de amostra obtida por biópsia ou lavado bronquico alveolar (cultura quantitativa – UFC > 10.000).

CRITÉRIO II.

Alteração radiológica (nova ou progressiva infiltração, consolidação, cavitação ou derrame pleural).

E um dos seguintes:

- surgimento de escarro purulento ou mudança de características do mesmo;
- microorganismo isolado na hemocultura;
- isolamento de microorganismo ou antígeno viral em lavado brônquico alveolar (cultura quantitativa) ou biópsia $\geq 10^3$ UFC;
- sorologia positiva para IgM ou aumento seriado de 4 vezes do título de IgG;
- febre e leucocitose com desvio à esquerda;
- piora da função respiratória (ex.: gasometria, aumento de FiO₂ e aumento de PEEP).

CRITÉRIO III. Para crianças até 2 anos.

Alteração radiológica (novo ou progressiva infiltração, cavitação, consolidação ou derrame pleural)

Dois ou mais dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida:

- apnéia;
- taquipneia;
- dispnéia;
- tosse;
- bradicardia;
- roncosp;

E um dos seguintes:

- aumento da secreção pulmonar traqueo bronquico;
- surgimento de escarro purulento ou mudança de características do mesmo;
- microorganismo isolado em hemocultura;
- sorologia positiva para IgM ou aumento seriado de 4 vezes dos títulos de IgG;
- isolamento de microorganismo ou antígeno viral em lavado bronquico alveolar ou biópsia;
- evidência histopatológica de pneumonia:

OBSERVAÇÕES:

A confirmação de: embolia, bronquiectasia, atelectasia ou neoplasia, invalida a classificação de pneumonia.

Os microorganismos isolados em escarro e secreção traqueal não podem ser considerados como agentes etiológicos da pneumonia, e sim como germes colonizantes, exceto *Micobactérias*, *Legionellas*, *Paracoccidideos brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Criptococcus neoformans* e *P. carinni*.

9 REFERÊNCIAS:

1. Allen, David M, Hartman, Barry J. *Acinetobacter* Species. Em Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6a edição. New York: Churchill Livingstone, 2005. Cap 219:2632-36.
2. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9: 148-165.
3. Bergogne-Bérézín E, Joly-Guillou ML, Vieu JF. Epidemiology of nosocomial infections due to *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Hosp Infect.* 1987; 10: 105-13.
4. Noble WC, Hope YM, Midgley G, Moore MK, Patel S, Virani Z, Lison E. Toeweb as a source of gram-negative bacilli. *J Hosp Infect.* 1986; 8:248-56.
5. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 101.
6. French GL, Casewell MW, Roncoroni AJ, Knight S, Phillips I. A hospital outbreak of antibiotic-resistant *Acinetobacter anitratus*: epidemiology and control. *J Hosp Infect.* 1980; 1: 125-31.
7. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:867-903.
8. Cisneros-Herreros JM, Garnacho-Montero J, Pachon-Ibanez ME. Nosocomial pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2005; Suppl 3:46-51.
9. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005; 15; 41:848-54.
10. Park DR. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2005;50:932-52.
11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 309-17.

12. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*. 2001; 32: S104-S113.
13. Sader H, Gales AC, Pfaller MA, Mendes RE, Zoccoli C, Barth A, Jones RN. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Braz J Infect Dis*. 2001; 5:200-14.
14. Girão ES. *Infecção de corrente sanguínea em unidade de terapia intensiva em hospital universitário* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.
15. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:1218-24.
16. Turton JF, Kaufmann ME, Gill MJ, Pike R, Scott PT, Fishbain J, Craft D, Deye G, Riddell S, Lindler LE, Pitt TL. Comparison of *Acinetobacter baumannii* isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 2630-4.
17. Hsueh PR, Liu CY, Luh KT: Current status of antimicrobial resistance in Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8: 132-7.
18. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, Wolff M. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect*. 2001; 48: 161-76.
19. Van Looveren M, Goossens H; ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10:684-704.
20. Falagas ME, Kasiakou SK, Nikita D, Morfou P, Georgoulis G, Rafailidis PI. Secular trends of antimicrobial resistance of blood isolates in a newly founded Greek hospital. *BMC Infect Dis*. 2006; 6:99.
21. Guzmán-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. *Infect Dis Clin North Am*. 2000; 14: 67-81.

22. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54,731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12:315-2.
23. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2006; 64:7-15.
24. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006; 43 Suppl 2:S49-56.
25. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8:557-84.
26. Poirel L, Nordmann, P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:826-36.
27. Lodge JM, Piddock LJ. The control of class I beta-lactamase expression in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 1991;28:167-72.
28. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 223-32.
29. Vila J, Marcos A, Marco F *In vitro* antimicrobial production of β - lactamases, aminoglycoside-modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:138-41.
30. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of β -lactamases. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3299-30.
31. Nagano N, Nagano Y, Cordevant C, Shibata N, Arakawa Y. Nosocomial transmission of CTX-M-2 β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3978-84.

32. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2265–9.
33. Yong D, Shin JH, Kim S. High prevalence of PER-1 extended-spectrum β -lactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1749-51.
34. Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum β -lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3542-7.
35. Carbonne A, Naas T, Blanckaert K, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of extended-spectrum β -lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting. *J Hosp Infect* 2005; 60:14-8.
36. Donald HM, Scaife W, Amyes SG, Young HK. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44:196-9.
37. Gales AC, Tognim MC, Reis AO, Jones RN, Sader HS. , Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003; 45:77-9.
38. Costa SF, Woodcock J, Gill M, Wise R, Barone AA, Caiaffa H, Levin AS. Outer-membrane proteins pattern and detection of beta-lactamases in clinical isolates of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 13:175-82.
39. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:1432-40.
40. Clark RB. Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane protein. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 38:245-51.
41. Vila J, Ruiz J, Goni P, Jimenez de Anta T. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 39: 757-62.

42. Vila J, Ruiz J, Goni P, Marcos A, Jimenez de Anta T. Mutation in the *gyrA* gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39:1201-3.
43. Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, Avraham I, Rubin D, Rahal JJ. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis*. 1993; 167: 448-51.
44. Joly-Guillou ML, Decre D, Herrman JL, Bourdelier E, Bergogne-Berezin E. Bactericidal in-vitro activity of beta-lactams and beta-lactamase inhibitors, alone or associated, against clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: effect of combination with aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother*. 1995; 36:619-29.
45. Sader H, Tosin I, Sejas L, Miranda E. Comparative evaluation of the *in vitro* activity of three combinations of beta lactams with beta lactamases inhibitor: piperacillin/tazobactam, ticarcillin /clavulanic acid e ampicillin/sulbactam. *Braz J Infec Dis*. 2000; 1: 22-8.
46. Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam/ampicillin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs*. 1987; 33:577-609.
47. Swenson JM, Killgore GE, Tenover FC. Antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter* spp. by NCCLS broth microdilution and disk diffusion methods. *J Clin Microbiol*. 2004; 42:5102-8.
48. Newton BA. The properties and mode of action of polymyxins. *Bacteriol Rev* 1956; 20: 14-17.
49. Drabick JJ, Bhattacharjee AK, Hoover DL et al. Covalent polymyxin B conjugate with human immunoglobulin G as an antiendotoxin reagent. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 583-8.
50. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*. 1999; 33:960-7.
51. Horton J, Pankey GA: Polymyxin B, colistin, and sodium colistimethate. *Med Clin North Am*. 1982; 66: 135-42.
52. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006; 10(1):R27.

53. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary Assessment of Antimicrobial Susceptibility Testing Methods for Polymyxin B and Colistin: Review of Available Interpretative Criteria and Quality Control Guidelines. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 183-90.
54. Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, Tubau F, Ardanuy C, Gudiol F. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 46: 1946-52.
55. Wolff M, Joly-Guillou MI, Farinotti R, Carbon C: *In vivo* efficacies of combinations of beta-lactams, beta-lactamase inhibitors, and rifampin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1406-11.
56. Joly-Guillou, ML , Wolff M, Farinotti R, Bryskier A Carbon C. *In vivo* activity of levofloxacin alone or in combination with imipenem or amikacin in a mouse model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:827-30
57. Rodriguez-Hernandez MJ, Pachón J, Pichardo C, Cuberos L, Ibáñez-Martínez J, García-Curiel A, Caballero Fj, Moreno I, Jiménez-Mejías ME: Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 45: 493-501.
58. Kulhanjian J, Dunphy MG, Hamstra S, Levernier K, Rankin M, Petru A, Azimi P. Randomized comparative study of ampicillin/sulbactam vs. ceftriaxone for treatment of soft tissue and skeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8: 605-10.
59. Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Zeluff BJ, Khoshedel A, Price M. A comparative evaluation of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime therapy for serious skin and skin structure infections. *Am J Med.* 1989; 87(6C): 57S-60S.
60. Gentry Lo, Rodriguez-Gomez G: Ofloxacin versus parenteral therapy for chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 538-41.
61. Torres A, Celis R, Rabinad E, Marco F, Almela M, Deulofeu R, Rodriguez-Roisin R, Agusti Vidal A. Therapeutic efficacy of the combination of aztreonam with cefotaxime in the treatment of severe nosocomial pneumonia. Comparative study against amikacin combined with cefotaxime. *Chemotherapy* 1989; 35 Suppl 1:15-24.

62. Rapp RP, Billeter M, Hatton J, Young AB, Tibbs PA, Dempsey RJ. Intravenous ciprofloxacin versus ceftazidime for treatment of nosocomial pneumonia and urinary tract infection. *Clin Pharm.* 1991; 10: 49-55.
63. Gucek A, Bren AF, Lindic J, Hergouth V, Mlinsek D. Is monotherapy with cefazolin or ofloxacin an adequate treatment for peritonitis in CAPD patients? *Adv Perit Dial.* 1994; 10:144-6.
64. Siebert WT, Kopp PE. Ticarcillin plus clavulanic acid versus moxalactam therapy of osteomyelitis, septic arthritis, and skin and soft tissue infections. *Am J Med.* 1985; 79: 141-5.
65. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 1999; 28: 1008-11.
66. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1425-30.
67. Jellison TK, Mckinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy.* 2001; 21: 142-8.
68. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, Gallego-Lara SL, Madrazo-Osuna J. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1111-8.
69. Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, Martins G, Das Neves A, Santander O, Ramos C. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2005; 31:1058-65.
70. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, Hamida CB, Chaari A, Rekik N, Bouaziz M. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med.* 2007; 33:1162-7.

71. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11:115-21.
72. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakos L. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care.* 2003; 7: R78-83.
73. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:3136-46.
74. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62:39-47.
75. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis.* 2005; 5:24.
76. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, Vuelta M, Tubau F, Sora M, Pujol M, Gudiol F. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 42:793-802.
77. Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 21: 58-62.
78. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, Garcia-Garmendia JI, Ortiz C, Cobacho AR. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis.* 1996; 22: 1026-32.
79. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horn TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infec Control* 1988;16:128-40.
80. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Document M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006.

81. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
82. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference for the: Committee ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
83. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204-12
84. Dean AD; Dean JA; Burton JH; Dicker RC. Epi Info, versio 6.04: A word processing, Database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. version 6.04. ed. Atlanta, GA, CDC, 1998.
85. Stata Statistical Software. Release 7.0 ed. Collage station (Texas, EUA): Stata corporation. 2003.
86. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115:462-74.
87. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcome in the ICU setting. *Chest*. 2000; 118:146-55.
88. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002 ; 122:262-8.
89. Chen MZ; Hsueh PR; Lee LN; Yu CJ; Yang PC; Luh KT.. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2001; 120:1072-7.
90. Anstey NM; Currie BJ; Hassell M; Palmer D; Dwyer B; Seifert H Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol* 2002; 40:685-6.

91. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, Hsu CK, Chang YL, Chang CY, Hsueh PR.. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:196-8.
92. Valles J; Leon C; Alvarez-Lerna F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarianas (SEMIUC). *Clin Infect Dis.* 24:387-99.
93. Choi JY, Park YS, Kim CO, Park YS, Yoon HJ, Shin SY, Kim YA, Song YG, Yong D, Lee K, Kim JM. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern Med J.* 2005; 35:599-603.
94. Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, Liu CY. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005; 38:127-36.
95. Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int.* 2002; 62:986-96.
96. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:e154-60.
97. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6:589-601.
98. Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care.* 2007; 11:134.
99. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2003; 29:471-5.
100. Overbye KM, Barrett JF. *Drug Discov Today.* 2005; 10:45-52. Antibiotics: where did we go wrong?
101. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59:772-4.

102. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, Husain S, Kwak EJ, Bhat SV, Paterson DL *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59:128-31.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)