

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FRANCIELE DE MEDEIROS YABUMOTO

**FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO POR *Acinetobacter baumannii* EM
PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

**CURITIBA
2009**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

FRANCIELE DE MEDEIROS YABUMOTO

**FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO POR *Acinetobacter baumannii* EM
PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Setores de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção para o título de Mestre.

Orientadora: Prof^a Dra Cristina Leise B. Monteiro

Co-Orientadoras: Prof^a Dra Márcia Regina Beux
Dra. Juliane Cristina Costa
Oliveira

**CURITIBA
2009**

Universidade Federal do Paraná
Sistema de Bibliotecas

Yabumoto, Franciele de Medeiros

Fatores de risco para infecção por *Acinetobacter baumannii* em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. / Franciele de Medeiros Yabumoto. – Curitiba, 2009.

104f.: il. ; 30cm.

Orientadora: Cristina Leise B. Monteiro

Co-orientadora: Márcia Regina Beux ; Juliane Cristina Costa Oliveira

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Microbiologia, Parasitologia e Patologia Básica).

1. Infecção hospitalar 2. Unidade de tratamento intensivo 3. Infecções por bactérias Gram-Negativas I. Título II. Monteiro, Cristina L. B. (Cristina Leise Bastos) III. Beux, Márcia Regina IV. Oliveira, Juliane Cristina Costa V. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Microbiologia, Parasitologia e Patologia Básica).

CDD (20. ed.) 616.01

**A meus pais e a meu marido
dedico este trabalho com todo meu amor.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua mão que me ergueu quando prostrada diante das dificuldades e Seu braço amigo me encorajou até o fim. Agradeço, pela igualdade e a justiça como valores supremos de uma sociedade fraterna, sem preconceitos, baseada na harmonia social.

Aos pais, Pedro Paulo e Ivony, que abriram a porta do meu futuro, iluminando o meu caminho com a luz mais brilhante que puderam encontrar: o estudo. Dividam pois, comigo, os méritos desta conquista porque ela lhes pertence também. Meu irmão, presente durante todo o percurso me ensinando como rir das dificuldades.

Ao meu marido, Ricardo, obrigada pela compreensão, você soube entender, às vezes com o coração apertado, a atenção que não lhe foi dada devidamente, mas hoje você está junto a mim como no começo de tudo.

À minha orientadora, Prof^a Dra. Cristina Leise Bastos Monteiro, pela oportunidade cedida a uma desconhecida e disposição em me acompanhar nessa jornada.

A professora Prof^a Dra. Márcia Regina Beux, pela ajuda oferecida e indispensável.

Ao Prof^o. Dr. Aguinaldo Nascimento, pela colaboração na análise estatística realizada com os resultados obtidos.

Ao Hospital Universitário Cajuru, pela hospitalidade e condições de pesquisa a mim oferecidas.

À infectologista, Dra. Juliane Cristina Costa Oliveira, pela honra de aceitar a co-orientação e me acompanhar durante todo o trabalho prático, bem como a todo o Serviço de Controle de Infecção Relacionado à Saúde.

Ao laboratório do Hospital Universitário Cajuru, pela estrutura oferecida e apoio técnico durante todo o trabalho prático.

RESUMO

O *Acinetobacter baumannii* é patógeno gram-negativo de maior ocorrência em unidade de terapia intensiva, colonizando pacientes e a própria equipe de saúde, está associado a infecções hospitalares, tais como: septicemia, meningite, infecções do trato urinário e predominantemente pneumonias, transmitidas principalmente através da transmissão cruzada. Foi realizada uma análise prospectiva de todos os casos de infecções hospitalares ocorridos em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário terciário de referência no ano de 2008. Ocorreram 108 casos de infecções hospitalares no período em estudo dos quais 78,7% corresponderam a infecções por *A. baumannii* e que apresentaram perfis de sensibilidade classificados como sensíveis, multi-resistentes ou pan-resistentes. Os fatores de risco envolvidos nas infecções hospitalares por *A. baumannii* compreenderam: o número de dias de internamento na UTI antes do diagnóstico de infecção, a utilização de procedimentos invasivos prévios e o tempo de permanência com os mesmos, as fontes de cultura positiva, a utilização de antibioticoterapia prévia, o perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii*, a realização de procedimento cirúrgico prévio, o diagnóstico de internamento, a presença de co-morbidade e o índice APACHE II. Os resultados encontrados acrescentaram importantes contribuições aos conhecimentos sobre as infecções hospitalares por *A. baumannii* para o hospital em estudo, não revelando uma única fonte responsável pelas contaminações, estando relacionada às condições do paciente, a resistência bacteriana e principalmente a transmissão cruzada entre equipe de saúde e o paciente.

Palavras-chave: Infecção hospitalar. Fatores de risco. *Acinetobacter baumannii*. Unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is the gram-negative pathogen of greatest occurrence in the intensive care unit patients colonizing and the team of health, is associated with hospital infections such as septicemia, meningitis, urinary tract infections and pneumonia predominantly, transmitted mainly through cross-transmission. We performed a prospective analysis of all cases of hospital infections occurred in intensive care unit of a tertiary university hospital in the year 2008. There were 108 cases of hospital infections in the period under study of which 78.7% corresponded to infection by *A. baumannii* and showed that the sensitivity profiles classified as sensitive, multi-resistant or pan-resistant. The risk factors involved in nosocomial infections by *A. baumannii* were: the number of days of hospitalization in the ICU before the diagnosis of infection, the use of invasive procedures and prior length of stay with them, the sources of positive culture, the use of antibiotics in advance, the profile of sensitivity of isolates of *A. baumannii*, the implementation of prior surgery, the diagnosis of hospitalization, the presence of co-morbidity and index APACHE II. The results add important contributions to knowledge about nosocomial infections by *A. baumannii* in the hospital under study, revealing not a single source responsible for the contamination, in relation to the conditions of the patient, the resistance and especially the transmission cross between the health care team and patient.

Key Words: Nosocomial infections. Risk factors. *Acinetobacter baumannii*. Intensive Care Unit.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 –	EQUIPAMENTO VITEK 120.....	66
FIGURA 2 –	SISTEMA DE IDENTIFICAÇÃO VITEK-120.....	66
FIGURA 3 –	ISOLAMENTO DE <i>A. baumannii</i> EM AGAR M ^{Ac} CONKEY.....	72
FIGURA 4 –	CRESCIMENTO DE <i>A. baumannii</i> EM ÁGAR SANGUE.....	73
FIGURA 5 –	ANTIBIOGRAMA REALIZADO PELO MÉTODO DE KIRBY-BAUER MOSTRANDO UM ISOLADO DE <i>A. baumannii</i> PAN-RESISTENTE.....	75
GRÁFICO 1 –	FREQÜÊNCIA (%) DAS INFECÇÕES HOSPITALARES POR <i>A. baumannii</i> E OUTROS MICRORGANISMOS EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO DE INTERNAMENTO.....	76
GRÁFICO 2 –	FREQÜÊNCIA (%) DAS INFECÇÕES HOSPITALARES POR <i>A. baumannii</i> E OUTROS MICRORGANISMOS EM RELAÇÃO AO PERÍODO ANUAL.....	77
GRAFICO 3 –	FREQÜÊNCIA (%) DAS INFECÇÕES HOSPITALARES POR <i>A. baumannii</i> E OUTROS MICRORGANISMOS EM RELAÇÃO À CO-MORBIDADES.....	78
GRÁFICO 4 –	FREQÜÊNCIA (%) DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS ISOLADOS DE <i>A. baumannii</i> EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS.....	80
GRÁFICO 5 –	FREQÜÊNCIA (%) DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS ISOLADOS DE <i>A. baumannii</i> EM RELAÇÃO AO DESFECHO...	81

LISTA DE TABELA

TABELA 1 -	COMPARAÇÃO DOS FATORES DE RISCO RELEVANTES E NÃO RELEVANTES.....	69
TABELA 2 -	FONTE DE CULTURA POSITIVA DE MICROORGANISMOS ISOLADOS.....	70
TABELA 3 -	MICROORGANISMOS CAUSADORES DE INFECÇÃO HOSPITALAR.....	71
TABELA 4 -	PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA <i>P. aeruginosa</i>	71
TABELA 5 -	PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA <i>Staphylococcus spp.</i>	72
TABELA 6 -	PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA <i>Staphylococcus aureus</i>	72
TABELA 7 -	PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA <i>Acinetobacter spp.</i>	73
TABELA 8 -	PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA ESPÉCIES DE <i>Acinetobacter</i>	73
TABELA 9 -	PADRÕES INTERPRETATIVOS DOS DIÂMETROS DOS HALOS DE INIBIÇÃO PARA <i>Acinetobacter spp.</i>	74
TABELA 10 -	PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS ISOLADOS DE <i>A. baumannii</i>	75
TABELA 11 -	PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS PRÉVIOS EM RELAÇÃO AOS MICROORGANISMOS CAUSADORES DE INFECÇÃO HOSPITALAR.....	80
TABELA 12 -	DESFECHO EM RELAÇÃO AOS MICROORGANISMOS CAUSADORES DE INFECÇÃO HOSPITALAR.....	81
TABELA 13 -	COMPARAÇÃO DOS FATORES DE RISCO RELEVANTES E NÃO RELEVANTES.....	82

LISTA DE SIGLAS

ACE	-	Cefalosporinase Tipo ACE
AmpC	-	Enzima Cefalosporinase Cromossomal
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APACHE II	-	Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II
AVC	-	Acidente vascular cerebral
CAT	-	Cloranfenicol acetiltransferase
CLSI	-	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMS	-	Colistina metanesulfonato
DNA	-	Ácido desoxirribonucleico
EPI	-	Equipamento de Proteção Individual
ESBL	-	β - lactamase de Espectro Ampliado
IMP	-	Carbapenamase Tipo IMP
MIC	-	Concentração Inibitória Mínima
MR	-	Multi-resistente
OFG	-	Oxidação Fermentação da Glicose de Leifson
OMP	-	Proteína de Membrana Externa
ONPG	-	O-nitrofenil-beta-D-galacto-pironosido
OXA	-	Oxacilinase
PAN	-	Pan-resistente
PCR	-	Reação em Cadeia da Polimerase
PFGE	-	Pulsed Field Gel Electrophoresis
PSE	-	Carbenicilinase Tipo PSE
SHV	-	Cefalosporinase Tipo SHV
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva
VIM	-	Carbapenamase Tipo VIM

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3.1 HISTÓRICO DO MICRORGANISMO.....	16
3.2 EPIDEMIOLOGIA.....	18
3.3 INFECÇÃO NOSOCOMIAL.....	27
3.4 RESISTENCIA BACTERIANA.....	33
3.5 MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA.....	38
3.6 TERAPIA.....	50
3.7 PREVENÇÃO.....	58
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	62
4.1 LOCAL DE PESQUISA.....	62
4.2 DELINEAMENTO.....	62
4.3 SELEÇÃO DOS CASOS EM ESTUDO.....	63
4.4 ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO.....	63
4.4.1 Método manual.....	64
4.4.2 Método automatizado.....	65
4.5 APLICAÇÕES DE INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	67
4.5.1 Protocolo de Pesquisa.....	67
4.5.2 Sistema APACHE II.....	67
4.6 DETERMINAÇÃO DOS FATORES DE RISCO.....	68
5 ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	70
6 DISCUSSÃO.....	83
7 CONCLUSÃO.....	90
REFERÊNCIAS.....	92
ANEXOS.....	101

1 INTRODUÇÃO

O *Acinetobacter baumannii* é um dos mais importantes patógenos relacionados às infecções hospitalares (LEE *et al.*, 2004; PRASHANTH e BADRINATH, 2006; SIMHON *et al.*, 2001), caracterizam-se por ser um coco-bacilo gram-negativo, não-fermentador, imóvel e oxidase-negativa, possuem vida livre, geralmente encapsulados e estão amplamente distribuídos na natureza, podendo ser encontrados em materiais inanimados e reservatórios humanos, sendo transmitidos pelo contato direto e indireto ou por via aérea (BERGOGNE-BÉRÉZIN e TOWNER, 1996; RODRÍGUEZ-BANO e CISNEROS, 2002). São considerados microrganismos oportunistas, necessitando de falha do sistema imune normal para causar infecção (BERGOGNE-BÉRÉZIN e TOWNER, 1996).

As colonizações pelo *A. baumannii* são freqüentes no trato respiratório e gastrointestinal (MARAGAKIS *et al.*, 2004; RODRÍGUEZ-BANO e CISNEROS, 2002), o qual tem se mostrado um dos maiores reservatórios para infecções em pacientes de UTI. Portanto uma descontaminação seletiva do trato gastrointestinal pode ser considerada uma medida adicional e eficiente para o controle de surtos causados por *A. baumannii* (AGUSTÍ *et al.*, 2002).

Assumem importância no ambiente hospitalar por sobreviverem em superfícies úmidas e secas e por colonizarem a pele de pacientes e da própria equipe de saúde, o que facilita a disseminação e prolonga os surtos hospitalares (AYAN *et al.*, 2003; GARMENDIA *et al.*, 2001; RODRÍGUEZ-BANO e CISNEROS, 2002). A via de disseminação mais comum é através das mãos da equipe de trabalho, ocasionando contaminação cruzada (BARAIBAR *et al.*, 1997; RODRÍGUEZ-BANO e CISNEROS, 2002).

As infecções hospitalares são definidas como infecções adquiridas após a admissão do paciente, e que podem vir a se manifestar durante a internação ou após a alta, quando relacionadas à internação ou aos procedimentos hospitalares. Quando se desconhecer o período de incubação do microrganismo e não houver evidência clínica e/ou laboratorial de infecção no momento da internação, a infecção hospitalar será caracterizada por toda manifestação clínica de infecção que se apresentar a partir de setenta e duas horas do internamento do paciente (ANVISA, 1998).

Uma característica importante em relação ao *A. baumannii* é que essa bactéria possui propensão a desenvolver resistência bacteriana rapidamente, e esta resistência está associada à pressão seletiva dos agentes antimicrobianos utilizados, limitando assim as opções terapêuticas (LEE *et al.*, 2004; FALAGAS *et al.*, 2007). As cepas multi-resistentes são isoladas com freqüência, devido à produção de β -lactamase de amplo espectro, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e alteração das proteínas de ligação das penicilinas (AYAN *et al.*, 2003; KUO *et al.*, 2004; RODRÍGUEZ-BANO e CISNEROS, 2002). Essa resistência adquirida pelo *A. baumannii* à antibioticoterapia está disseminada em nível mundial (MARAGAKIS *et al.*, 2004), particularmente em unidades de terapia intensiva (AGUSTÍ *et al.*, 2002) e é causa de doenças clínicas severas associadas a altas taxas de mortalidade (PRASHANTH e BADRINATH, 2006).

Embora muitos isolados de *Acinetobacter* sejam sensíveis a uma ampla variedade de antimicrobianos, aqueles que causam surtos de infecções hospitalares são geralmente sensíveis a ceftazidima, cefepime, sulbactam, imipenem, meropenem, ampicacina, polimixina B e colistina (polimixina E). No entanto, o aumento no uso de cefalosporinas e carbapenêmicos tem selecionado a produção de enzimas tipo AmpC, mutações nas porinas, OXA e metalo- β -lactamases, reduzindo a eficiência de todos os β -lactâmicos (URBAN, SEGAL-MAURER e RAHAL, 2003).

O *A. baumannii* multi-resistente tem apresentado uma significância cada vez maior nas infecções hospitalares em UTIs; essas infecções são geralmente tratadas com imipenem e sulbactam (VILA *et al.*, 2002), mas um aumento crescente de isolados resistentes a imipenem tem sido notificado dificultando assim o tratamento de pacientes em estado crítico. Sulbactam, polimixina e colistina podem então ser eficientes no tratamento de infecções por *A. baumannii* multi-resistente (BARAN *et al.*, 2008). A polimixina é considerada como uma droga com atividade universal no tratamento dos isolados multi-resistentes (SAUGAR *et al.*, 2002). A colistina é um antibiótico que pode causar nefrotoxicidade, bloqueio neuromuscular e neurotoxicidade (VILA *et al.*, 2002), portanto, para sua utilização é necessário ajustar as doses em pacientes com função renal alterada e monitorá-los de perto (CISNEROS e RODRIGUEZ-BANO, 2002).

As investigações em surtos hospitalares por *A. baumannii* se revelam incapazes de identificar uma única fonte de contaminação (AGUSTÍ *et al.*, 2002), a

qual então pode estar relacionada à resistência bacteriana, às condições do paciente, à presença do patógeno em equipamentos médicos ou à equipe de saúde. Todo esse conjunto dificulta a prevenção e o controle das infecções por *A. baumannii* (JAWAD *et al.*, 1998; RODRIGUEZ-BANO *et al.*, 2003). De acordo com CORBELLA e colaboradores (2000), pacientes colonizados e a contaminação do ambiente são os maiores reservatórios para infecção por *A. baumannii*, enquanto que a prevenção inadequada e a transmissão cruzada são determinantes para persistência do *A. baumannii*.

Na prática, as infecções por *A. baumannii* estão intimamente associadas aos processos cirúrgicos e ao uso de equipamentos artificiais (BARAN *et al.*, 2008). Particularmente nas UTIs, a manipulação excessiva dos pacientes, a utilização de tubos endotraqueais, cateteres intravasculares e sondas urinárias podem resultar na colonização por bactérias oportunistas como o *A. baumannii*. O tempo de internamento do paciente no hospital; o encaminhamento de outro hospital (GÓMEZ *et al.*, 1999; LEE *et al.*, 2004); a presença e a duração dos procedimentos invasivos; a nutrição enteral (LEE *et al.*, 2004; RODRIGUEZ-BANO *et al.*, 2003); o uso de cateter venoso central, equipamento de monitoramento de pressão cerebral (AYAN *et al.*, 2003), traqueostomia, transfusão sanguínea, trauma com fraturas que necessitem de fixadores (internos ou externos) (FERNANDES, RIBEIRO FILHO e FERNANDES, 2000), cateter urinário (MARAGAKIS *et al.*, 2004), drenagem abdominal, drenagem torácica (RODRIGUEZ-BANO *et al.*, 2004), broncoaspiração e ventilação mecânica (BARAIBAR *et al.*, 1997); bem como a exposição a antibióticos de amplo espectro, tem sido identificados como fatores de risco para infecção por esta bactéria oportunista (BARAN *et al.*, 2008).

Algumas características do paciente devem ser consideradas por estarem relacionadas aos fatores de risco para infecção, por exemplo, tabagismo, alcoolismo, cirrose hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, neoplasia, doença renal, desordens neurológicas, doenças cardiovasculares, hipertensão e imunossupressão (MARAGAKIS *et al.*, 2004; RODRÍGUEZ-BANO e CISNEROS, 2002; RODRIGUEZ-BANO *et al.*, 2003; RODRIGUEZ-BANO *et al.*, 2004).

As infecções clínicas por *A. baumannii* geralmente incluem: pneumonia, meningite, infecções de sítio cirúrgico, endocardites, infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório e infecções intra-abdominais (FERNANDES, RIBEIRO FILHO e FERNANDES, 2000; GÓMEZ *et al.*, 1999; RODRIGUEZ-BANO *et al.*,

2004), entretanto, as manifestações clínicas de bacteremia não são específicas para esta bactéria (LEE S. *et al.*, 2004).

O trato respiratório é o local de maior incidência de infecção por *A. baumannii* multi-resistente (GULATI *et al.*, 2001), sendo a pneumonia a infecção hospitalar mais séria causada por esta bactéria (MONTERO *et al.*, 2002), taxas cruéis de mortalidade são reportadas por pneumonia hospitalar causada por *Acinetobacter spp.* em pacientes dependentes de ventilação mecânica (BERGOGNE-BÉRÉZIN e TOWNER, 1996), daí a importância da análise quanto à utilização e ao tempo de exposição à ventilação mecânica (BARAIBAR *et al.*, 1997; KUO *et al.*, 2004).

A utilização de medidas estratégicas para o controle de surtos é aconselhável podendo ser realizada através do Programa de Controle de Infecções Hospitalares (ANVISA, 1998, AYAN *et al.*, 2003; JAWAD *et al.*, 1998; MMWR, 2004).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Análise dos fatores de risco aos quais os pacientes internados em unidade de terapia intensiva estiveram expostos durante o ano de 2008 no Hospital Universitário Cajuru.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Seleção dos casos de infecções hospitalares ocorridos na UTI.
- Identificação microbiológica dos agentes infecciosos responsáveis pelas infecções hospitalares ocorridas na UTI.
- Determinação do perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* envolvidos nas infecções hospitalares na UTI.
- Análise dos fatores de exposição do paciente na UTI mediante aplicação de instrumento de coleta de dados: questionário pré - determinado e aplicação do sistema APACHE II.
- Determinação dos fatores de risco críticos relevantes e não relevantes envolvidos nas infecções hospitalares da UTI.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HISTÓRICO DO MICRORGANISMO

A história taxonômica do *Acinetobacter spp.* parece confusa devido a mudanças na sua classificação, modificada da família *Neisseriaceae* para família *Moraxellaceae* (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008). As bactérias gram-negativas, não fermentadoras reconhecidas como pertencentes ao gênero *Acinetobacter* eram classificadas previamente com diversas denominações: *Bacterium anitratum*; *Herellea vaginicola*; *Mima polymorpha*; *Achromobacter*; *Alcaligenes*; *Micrococcus calcoaceticus*; *Moraxella glucidolytica* e *Moraxella lowffii*; recentemente houve uma proposta taxonômica para estes organismos com delineamento das espécies e pesquisa de gêneros. Os estudos desenvolvendo taxonomia resultaram numa proposta que membros desse gênero devem ser classificados em uma nova família *Moraxellaceae*, a qual inclui *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter* e organismos relacionados (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

O conceito original do gênero *Acinetobacter* incluía uma coleção heterogênea, imóveis, gram-negativos, oxidase positiva e oxidase negativa, saprófitos que poderiam ser distinguidos de outras bactérias por suas pigmentações. Um amplo estudo nutricional mostrou claramente que os isolados oxidase positiva diferiam dos isolados oxidase negativa (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Devido à insuficiência de critérios para identificação na prática, consideravam-se todos os acinetobacters como membros de uma única espécie; *Acinetobacter calcoaceticus* (GERNER-SMIDT, TJERNBERG, URSING, 1991).

Tradicionalmente, espécies microbianas têm sido consideradas um grupo de microrganismos com alta similaridade em termos de propriedades fenotípicas. No entanto, hoje é aceito que estudos de hibridizações de ácidos nucleicos e seqüenciamento fornecem as melhores avaliações e métodos para designar espécies e determinar relações entre diferentes organismos (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). Utilizando hibridização de DNA foram delineados 12 grupos de DNA (“genoespécies”) de acinetobacters, dos quais dois (DNA grupo 8 e

9) poderiam ser diferenciados utilizando 28 testes fenotípicos. Quatro espécies novas, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii* e *A. junii* foram propostas, e a descrição das espécies já conhecidas, *A. calcoaceticus* e *A. lwoffii*, foram feitas. A espécie *A. radioresistens* foi descrita em 1988 e mais tarde foi demonstrado ser idêntico ao DNA grupo 12 (ANVISA, 2008; GERNER-SMIDT, TJERNBERG, URSING, 1991; GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Em um estudo realizado por hibridização de DNA, incluindo 198 cepas de *Acinetobacter*, verificou-se que a maioria das cepas poderia ser identificada como membros dos grupos de DNA já descritos, apesar de três novos grupos de DNA serem descritos. A classificação dos grupos de DNA feita por Tjernberg e Ursing foi feita de acordo com a classificação já existente de Bouvet e Grimont, e os novos grupos foram numerados de 13 a 15; contudo como não foi possível reproduzir os resultados relativos aos grupos 8 e 9 e o grupo DNA 9 foi omitido. Mais recentemente foram relatados cinco grupos de DNA (nomeados de 13 a 17) por Bouvet and Jeanjean de cepas de *Acinetobacter* proteolíticas (BOUVET, JEANJEAN, 1989; GERNER-SMIDT, TJERNBERG, URSING, 1991).

Recentemente, duas novas espécies foram descritas e denominadas como *A. ursingii* sp. nov. e *A. schindleri* sp. nov. Dentre as espécies descritas, *Acinetobacter baumannii* tem sido a mais encontrada em amostras clínicas, especialmente relacionada as infecções hospitalares (ANVISA, 2008; CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). O *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii* e *A. lwoffii* têm sido encontrados como habitantes naturais da pele ou outros sítios humanos, enquanto que *A. calcoaceticus*, *A. lwoffii* e *A. radioresistens* têm sido encontrados no ambiente. As novas espécies *A. ursingii* sp. nov. e *A. schindleri* sp. nov. têm sido identificadas em amostras clínicas como causadoras de infecções hospitalares, mas em número pouco significativo (ANVISA, 2008).

Um aumento na incidência de microrganismos resistentes, envolvidos em infecções hospitalares durante os anos de 1970, foi seguido pela introdução terapêutica de um novo espectro antimicrobiano em hospitais e subsequente aumento da importância de bacilos gram-negativos estritamente aeróbios incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* e *Acinetobacter* spp (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Hoje, o gênero *Acinetobacter* é definido como um coco-bacilo na fase estacionária de crescimento em meio não seletivo, gram-negativo, estritamente

aeróbio, imóvel, não formador de esporo, não fermentador da glicose, catalase positivo e oxidase negativo - teste que serve para presumir rapidamente e distinguir o *Acinetobacter spp* de outras bactérias não-fermentadoras similares. A maioria pode crescer em meio mineral simples contendo sais de amônia e nitrato e carbono simples e fontes de energia tais como acetato, lactato e piruvato (ANVISA, 2008; BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). Estes microrganismos podem se desenvolver em superfícies, necessitando de poucas condições para seu crescimento, já que utilizam uma larga variedade de substratos como fontes de carbono (ANVISA, 2008).

Esses “novos” patógenos, hoje reconhecidos como *Acinetobacter spp*. possuem um importante papel na colonização e infecção de pacientes admitidos em hospitais. Eles estão envolvidos em uma variedade de infecções hospitalares, incluindo bacteremia, infecções do trato urinário e meningites, mas são agentes predominantes em pneumonias hospitalares, particularmente pneumonias associadas à ventilação mecânica em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Essas infecções são extremamente difíceis de serem tratadas devido a habilidade destes agentes em desenvolver resistência antimicrobiana (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Apesar da preferência das bactérias gram-negativas por ambientes úmidos, o *Acinetobacter sp* pode sobreviver em locais secos, como chão, equipamento de radiografia, colchões, mesas, luvas, termômetros, fluxômetros, traveseiros, materiais de fórmica e prontuários, por até 13 dias (ANVISA, 2008; VILLERS *et al.*, 1998). O *Acinetobacter baumannii* pode apresentar alto grau de hidrofobicidade, com capacidade de aderir a plásticos, inclusive superfícies de cateteres, tubos endotraqueais e outros materiais desse tipo. Também pode ser encontrado em fontes úmidas no ambiente hospitalar, tais como válvulas e circuitos de ventiladores mecânicos, umidificadores e leite humano proveniente de bancos de leite (ANVISA, 2008; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

Aparentemente as roupas de cama apresentam um papel importante na disseminação nosocomial do organismo e na persistência de surtos. Estudos relatam que isolados de *A. baumannii* podem sobreviver em superfícies secas, por tanto tempo quanto o *Staphylococcus aureus*, aproximadamente seis dias. A média de sobrevivência em isolados clínicos da Alemanha foi de 27 dias sendo que alguns chegaram a 33 dias (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008; JAWAD *et al.*, 1998), tempo considerável quando comparado à *Pseudomonas spp.* e *Escherichia coli* que persistem por vinte e quatro horas ou menos. A habilidade de sobrevivência do *Acinetobacter spp* está provavelmente ligada ao fato de este organismo crescer em diferentes temperaturas e Phs variáveis, características que podem explicar os extensos surtos hospitalares (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). JAWAD *et al.* (1998) verificou que não há nenhuma diferença estatística significativa entre o tempo de sobrevivência dos isolados em surtos com os isolados esporádicos encontrados, sugerindo que todos os isolados quando em condições ambientais e oportunidades, permitem causar infecções múltiplas. Essa resistência pode favorecer alguns isolados de *A. baumannii* com vantagem seletiva num local onde há ampla exposição a antimicrobianos, como em UTI.

Um estudo realizado entre as espécies de *Acinetobacter spp.* demonstrou que isolados de *A. baumannii* sobrevivem muito melhor no ambiente do que as outras espécies, tais como, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, podendo esta ser a explicação do porque outras espécies que não o *A. baumannii* estarem raramente implicadas em surtos hospitalares (AGODI *et al.*, 2006; JAWAD *et al.*, 1998). Na prática, a dificuldade de distinguir fenotipicamente o *Acinetobacter baumannii*, o *Acinetobacter calcoaceticus* e outras geno-espécies, têm levado a utilização do nome complexo *A. baumannii* - *A. calcoaceticus*, correspondendo este a aproximadamente 75% das infecções hospitalares (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

A colonização muitas vezes precede a ocorrência de infecção, especialmente em pacientes hospitalizados, debilitados e submetidos a procedimentos invasivos. O *Acinetobacter sp* é relativamente não virulento e, até que se saiba melhor, não possui toxinas específicas ou habilidade em sobreviver intracelularmente. A colonização da pele e mucosas é mais comum do que a infecção, e a invasão de tecidos é limitada, quando as defesas do hospedeiro estão intactas. Pacientes hospitalizados, debilitados, submetidos a procedimentos

invasivos e terapêutica antimicrobiana de amplo espectro, especialmente os internados em UTIs, são os hospedeiros ideais para as infecções por *Acinetobacter sp* (ANVISA, 2008).

Altas taxas de colonização da pele, trato respiratório e digestivo tem sido observadas durante os surtos. A orofaringe é um dos sítios predominantes de colonização do *A. baumannii* em pacientes hospitalizados. Mucinas presentes na cavidade oral são o primeiro sítio de ligação do microrganismo e, portanto podem funcionar como receptores de aderência bacteriana (KOELEMAN *et al.*, 2001). Em particular surtos envolvendo ventilação mecânica em pacientes de UTI são associados com alta taxa de colonização do trato respiratório o que indica contaminação do equipamento de terapia respiratória como possível fonte do surto. Pacientes com freqüente colonização da pele durante surto representam um papel importante na subsequente contaminação das mãos contribuindo para persistência dos surtos (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; WEIST *et al.*, 2002). O estudo realizado no período de janeiro a maio de 1995, no qual nas primeiras 48 horas de admissão o paciente era submetido à coleta de swabs axilar, faringeal e retal e semanalmente durante a permanência na UTI, demonstrou que 66% dos pacientes tiveram colonização por *A. baumannii* nas três regiões, sendo 19% durante as primeiras 48 horas e 77% na primeira semana. Ao longo da admissão, as taxas de detecção de *A. baumannii* foram 75% para região axilar e faringeal e 77% para retal, assim, concluiu-se que o corpo do paciente era o maior reservatório para infecção de *A. baumannii* envolvido em surtos hospitalares (AVATS *et al.*, 1997).

O *Acinetobacter spp.* pode fazer parte da microbiota da pele, mas em pacientes hospitalizados ela é maior, especialmente durante os surtos hospitalares (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). O aumento da colonização da pele é observado em uma a duas semanas após a admissão de pacientes colonizados ou infectados, respectivamente (JAWAD *et al.*, 1998).

O intestino humano não constitui um importante reservatório comunitário para o *A. baumannii*, sendo que esta baixa taxa de isolamento na comunidade contrasta com taxas de colonização fecal em pacientes hospitalizados em UTI (DIJKSHOOM, 2005), nos quais a colonização do trato gastrointestinal tem sido reportada como o maior reservatório de isolados resistentes (AVATS *et al.*, 1997; BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). Um estudo revelou a presença de *A. baumannii* em alimentos, como frutas e verduras, sugerindo que o alimento

hospitalar pode ser uma fonte para colonização do trato digestório (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Para URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL (2003), o trato gastrointestinal raramente tem sido implicado como um dos principais sítios de colonização de *Acinetobacter*, e se este é documentado durante um surto, a descolonização seletiva com polimixina B ou aminoglicosídeos poderia ser testada, determinando o valor da descontaminação seletiva do trato digestivo como uma medida de controle adicional em surtos.

A respeito das considerações clínicas e dados epidemiológicos das infecções hospitalares por *A. baumannii*, os fatores específicos de virulência e mecanismos de patogenicidade deste organismo ainda tem que ser esclarecidos (CHOI *et al.*, 2005). Em relação às infecções adquiridas na comunidade por *A. baumannii* estas não podem ser negligenciadas, tendo sido reportado pneumonia, meningite, celulites e bacteremia primária (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

O estudo de DIJKSHOOM (2005) investigou a possibilidade da pele humana na comunidade ser um reservatório de *A. baumannii*; no entanto a pele não apresentou colonização em indivíduos não-hospitalizados, exceto por alguns ambientes específicos. A presença de *Acinetobacter* tem sido demonstrada em piolhos e pulgas, e até mesmo em artrópodes e estes podem ser vetores na transmissão de infecções adquiridas na comunidade, particularmente em pacientes com tratamento domiciliar (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008; JOLY-GUILLOU, 2005).

É muito difícil explicar o modo de aquisição do *A. baumannii* na UTI por ele estar amplamente distribuído e pela sua capacidade imensa de colonização (PRASHANTH, BADRINATH, 2006). Fatores do hospedeiro, como idade, doença de base, certos tratamentos com antimicrobianos, corticóides ou outros agentes supressores, irradiação e quebra nos mecanismos primários de defesa causados por fatores como cirurgias, anestesia, trauma (com a utilização de fixação interna ou externa) e procedimentos invasivos podem tornar os pacientes mais suscetíveis à infecção. (ANVISA, 2008; AYAN *et al.*, 2003)

Os pacientes geralmente se tornam infectados após uma colonização inicial e o número de pacientes colonizados tem sido descrito como o principal fator de risco para aquisição do microrganismo por outros pacientes admitidos na mesma

unidade (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002), enquanto que a prevenção inadequada da transmissão cruzada é o principal determinante da persistência do *A. baumannii* (AGODI *et al.*, 2006; CORBELLA, *et al.*, 2000). Este processo é influenciado por vários fatores de risco que pré-dispõem uma infecção severa causada por *Acinetobacter sp*, particularmente em UTIs, tais como múltiplas manipulações após as cirurgias, uso de tubos endotraqueais e intravasculares e cateteres urinários, procedimentos que podem predispor a colonização por bactérias oportunistas como o *Acinetobacter* (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). A presença e a duração de procedimentos invasivos, como também a exposição a antibióticos de amplo espectro têm sido identificados como os fatores de risco mais importantes para a aquisição de *Acinetobacter* (BARAN *et al.*, 2008).

Tendo em vista que a principal forma de transmissão de microrganismos nos hospitais, dentre eles o *Acinetobacter sp*, ocorre por contato, define-se que a transmissão por contato direto envolve um contato direto de superfícies corporais e transferência física de microrganismos entre um hospedeiro suscetível e uma pessoa infectada ou colonizada, como a que ocorre quando uma pessoa muda um paciente de decúbito, realiza um banho no leito ou executa outras atividades de cuidados com pacientes que requeiram contato pessoal direto. Transmissão por contato direto pode também ocorrer entre dois pacientes com um servindo de fonte do agente infeccioso e o outro como hospedeiro suscetível. A transmissão por contato indireto envolve o contato de um hospedeiro suscetível com um objeto inanimado contaminado, como instrumentos contaminados, agulhas, ou coberturas de curativos, ou mãos contaminadas que não foram higienizadas e luvas que não foram trocadas (ANVISA, 2008). A prevenção inadequada da transmissão cruzada determina a presença do *A. baumannii* precocemente durante a admissão na UTI (CORBELLA *et al.*, 2000).

Em comparação com outros gêneros de bacilos gram-negativos, *Acinetobacter* é reconhecido por sobreviver muito melhor em mãos ou em superfícies secas, quando testado sob condições ambientais hospitalares. A pele de pacientes e da equipe de saúde está envolvida na transmissão do microrganismo e através de tipagem molecular é possível identificar o foco de epidemia na pele de pacientes colonizados (JAWAD *et al.*, 1998).

As discrepâncias observadas entre a colonização em pacientes não-hospitalizados e hospitalizados sugerem que a colonização em pacientes hospitalizados deriva de reações cruzadas e do ambiente hospitalar mais do que das fontes endógenas do paciente (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). Outras fontes de microrganismos infectantes podem ser a microbiota endógena dos próprios pacientes, a qual pode ser difícil de controlar, e objetos do ambiente inanimado que tenham sido contaminados, incluindo equipamentos e medicamentos (ANVISA, 2008). A contaminação persistente do ambiente é observada por até 13 dias após a alta do paciente (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

A utilização de antibióticos provavelmente altera a microbiota normal e resulta em uma seleção de microrganismos resistentes como o *Acinetobacter spp* (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). Quando comparada a sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* da Austrália e América do Norte com os isolados da Europa e América do Sul verificou-se diferenças na sensibilidade, da mesma forma que ha diferenças na terapia antimicrobiana utilizada (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Os antibiogramas utilizados para determinar a sensibilidade a antibióticos de determinados isolados podem ser baseados na concentração mínima inibitória (MICs) e nas zonas dos discos de difusão; os resultados são expressos em sensíveis, intermediários e resistentes. Os antibiogramas devem ser interpretados com cautela, pois existem relatos de cepas que modificam sua sensibilidade durante o episódio de infecção (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

A resistência a antibióticos é o maior fator de risco no comportamento epidemiológico do *A. baumannii* (KATSARAGAKIS *et al.*, 2008). O uso generalizado de antibióticos de amplo-espectro como cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e imipenem tem sido associado especificamente com epidemias de *A. baumannii* (PODNOS *et al.*, 2001). A utilização prévia de fluoroquinolonas é um fator de risco independente para infecções por *A. baumannii* e a pressão de seleção causada pelo uso indiscriminado foi responsável pela persistência de isolados multi-resistentes ao longo dos anos. O paralelismo entre a quantidade de fluoroquinolonas prescritas e o número de casos de infecção por *A. baumannii* mostra claramente um gradiente de dose-resposta: quanto maior o consumo de fluoroquinolonas, mais forte a pressão de seleção (VILLERS *et al.*, 1998).

Isolados de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos têm surgido e se disseminado rapidamente em UTIs. O aparecimento da resistência não se deu pela seleção de mutantes resistentes a carbapenêmicos, mas sim pela introdução de dois novos clones diferentes responsáveis por surtos. Em alguns casos a exposição aos carbapenêmicos determina uma vantagem seletiva na colonização de isolados de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos em comparação com os sensíveis a carbapenêmicos e tanto o paciente infectado quanto colonizado pode transmitir o microrganismo resistente a carbapenêmicos a outros pacientes, funcionários ou a superfícies do ambiente (ANVISA, 2008; CORBELLA *et al.*, 2000).

Para BARAN *et al.* (2008), os fatores de risco significantes para infecção por *A. baumannii* resistente a imipenem foram pacientes pertencentes ao sexo feminino, com longo tempo de internação, internamento em UTI, cirurgia de emergência, nutrição parenteral, cateter venoso central, tubo endotraqueal, cateter urinário, sonda nasogástrica, uso de antibióticos prévios, e particularmente administração prévia de carbapenêmicos. Em outro estudo com isolados de *A. baumannii* pan-resistentes, HSUEH *et al.* (2002) verificou que a duração média do internamento em UTI antes do isolamento do microrganismo era de 19 dias, colaborando com BARAN *et al.* (2008), quanto ao tempo de internamento em UTI como fator de risco para infecção.

Devido a esta alta capacidade de resistência a antibióticos, esta bactéria já foi comparada com o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), tendo recebido o termo “gram-negativo MRSA” (JOLY-GUILLOU, 2005).

Os aspectos clínicos de *A. baumannii* não estão muito bem esclarecidos em relação aos aspectos epidemiológicos, mas sabe-se que um grande número destas infecções ocorre durante os surtos hospitalares, porque os isolados de *A. baumannii* têm capacidade de espalhar-se pelo ambiente hospitalar rapidamente (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002; KOELEMEN *et al.*, 2001).

Em relação às infecções causadas por *A. baumannii*, a bacteremia, a infecção de trato respiratório e a infecção de ferida cirúrgica, são as mais significativas, sendo o trato respiratório a principal fonte primária para infecções como bacteremia ou meningite (GULATI *et al.*, 2001). Os fatores de risco independentes para bacteremia por *A. baumannii* são procedimentos invasivos e o uso de antibióticos de amplo-espectro (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). Em se tratando de infecções secundárias endógenas, as mais importantes são as

infecções do trato respiratório superior e inferior, como pneumonia, bronquite distal e sinusite, e o principal fator de risco associado a tais infecções é o tempo prolongado de permanência em UTI (GARROUSTE-ORGEAS, 1996). JOLY-GUILLOU (2005) demonstrou um aumento significativo de 0,64% para 6,4% na incidência de pneumonia hospitalar causada por *Acinetobacter* entre 1976 e 1990.

Os equipamentos respiratórios são responsáveis pela persistência de surtos como um resultado de descontaminação inadequada durante o uso pelo paciente, tornando-se assim reservatórios de organismos, principalmente em UTIs (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Existem poucos relatos de pneumonia comunitária causada por *A. baumannii*, porém os pacientes reportados com pneumonia comunitária possuem prognósticos muito piores do que aqueles com pneumonia causada por outro patógeno, e um dos fatores de risco encontrado na comunidade para esta infecção foi o consumo excessivo de álcool (ANSTEY *et al.*, 2002; WANG *et al.*, 2002).

As infecções por *A. baumannii*, particularmente pneumonia, em pacientes internados em UTI, aumentam a mortalidade e prolongam o tempo de internamento desses pacientes (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). A bacteremia por *A. baumannii* está associada a uma elevada e cruel taxa de mortalidade, mas é difícil distinguir morbidade e mortalidade atribuível ao *A. baumannii* devido às comorbidades geralmente apresentadas pelos pacientes (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002; GULATI *et al.*, 2001). Dados publicados sugerem que a cruel taxa de mortalidade corresponde de 20 a 60% (JOLY-GUILLOU, 2005; PODNOS *et al.*, 2001).

Métodos de genotipagem para identificação desses organismos têm sido muito apreciados epidemiologicamente, sendo o sistema de biotipagem muito útil (BOUVET, GRIMONT, 1987; TOWNER, 1997). O sistema de biotipagem compreende cinco testes, podendo dividir isolados de *A. baumannii* em dezenove biotipos. Novas identificações moleculares e métodos de tipagem para os membros do gênero *Acinetobacter* tem sido desenvolvidos, e estas devem ser formas científicas de propor estudos epidemiológicos e de tipagem genômica das cepas envolvidas em surtos de infecção hospitalar. Po exemplo, a análise da proteína do envelope celular através de eletroforese e a análise de plasmídeos tem sido útil para traçar especificamente as cepas envolvidas nos surtos hospitalares (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

As impressões digitais baseadas na amplificação de seqüências de DNA por primers específicos têm sido utilizada para incrementar a tipagem de microrganismos. A análise por eletroforese em gel do comprimento dos fragmentos de restrição gerados a partir do DNA cromossômico intacto tem sido utilizada para comparar as impressões digitais obtidas a partir das cepas de *Acinetobacter spp.* Estes estudos têm indicado um considerável polimorfismo do DNA em espécies genômicas clinicamente importantes, como é o caso do *A. baumannii*, sendo de extrema utilidade para informações epidemiológicas (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Técnicas baseadas em reação em cadeia da polimerase (PCR) são amplamente empregadas para estudos de surtos ocorridos em períodos curtos, mas existem poucos dados sobre a eficácia e estabilidade destas abordagens quando aplicadas durante surtos ocorridos em longo intervalo de tempo. Na maioria das investigações, a técnica de PCR realizada com primers selecionados arbitrariamente tem sido utilizada com um método com bom poder discriminatório (AYAN *et al.*, 2003).

Análises moleculares demonstraram que infecções hospitalares causadas por *A. baumannii* no âmbito hospitalar podem ser tanto por clones esporádicos como endêmicos; e os fatores de risco para aquisição desses clones esporádicos ou epidêmicos pode ser diferente e as UTIs são as áreas mais freqüentemente afetadas (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). Verificou-se também que o *A. baumannii* pode transmitir os fatores de virulência para outros organismos como *E.coli* e *Proteus*, tornando seus tratamentos mais difíceis (PODNOS *et al.*, 2001).

Estudos baseados na taxonomia prévia e estudos de identificação menos fidedignos devem ser interpretados com precaução e podem explicar os diferentes resultados de estudos realizados, sendo que a epidemiologia e as implicações clínicas de *A. baumannii* são muito diferentes de outras espécies de *Acinetobacter* (RODRIGUEZ-BANO *et al.*, 2003).

3.3 INFECÇÃO NOSOCOMIAL

Espécies de *Acinetobacter* têm emergido como importantes patógenos hospitalares e o *A. baumannii* tem se mostrado um dos patógenos gram-negativos mais difíceis de serem tratados, freqüentemente multi-resistentes e acometendo principalmente pacientes críticos associados com alto risco de vida (BROWN, YOUNG, AMYES, 2005; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003). O *A. baumannii* tem uma importância clínica devido à tendência de transmissão cruzada, particularmente em UTI, onde numerosos surtos são encontrados (PRASHANTH, BADRINATH, 2006).

A colonização desenvolve-se rapidamente, mais freqüentemente na primeira semana após o *A. baumannii* ter sido isolado de um sítio clínico, e é persistente em 58% dos pacientes (DY *et al.*, 1999). Como outros microrganismos considerados de baixa virulência, é difícil distinguir colonização de infecção, sendo que os estudos de bacteremia proporcionam uma informação útil das características clínicas das infecções por *A. baumannii* (RODRIGUEZ-BANO *et al.*, 2003).

O *Acinetobacter baumannii* é reconhecido como a espécie do gênero *Acinetobacter* de maior importância clínica, tem sido isolado de diferentes tipos de infecções oportunistas, incluindo septicemia, pneumonia, endocardite, meningite, peritonite em pacientes submetidos à diálise peritoneal, infecção de pele e tecidos, e infecção do trato urinário. O trato respiratório inferior e o trato urinário possuem uma particular importância nas UTIs, estando provavelmente relacionados aos procedimentos invasivos utilizados nestas unidades (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; TOWNER, 1997). Na prática clínica, as infecções por *A. baumannii* estão intimamente associadas com cirurgias e com o uso de equipamentos artificiais (JOLY-GUILLOU, 2005).

Algumas infecções invasivas causadas por *A. baumannii* em pacientes em pós-operatório neurocirúrgico internados em UTI foram estudadas, e o trato respiratório foi o sítio primário de infecção mais comum em pacientes com bacteremia e meningite. A idade, gênero e internamento pré-operatório não apresentaram valores significativos como fatores de risco; o internamento pós-operatório e a mortalidade foram altamente significativos em pacientes com infecções invasivas (GULATI *et al.*, 2001).

Pacientes internados desenvolvem infecção do trato urinário mais freqüentemente que pacientes comunitários, tendo em vista as condições gerais do paciente hospitalizado e a alta probabilidade de instrumentação do trato urinário, que são os maiores contribuintes para estas infecções (ANVISA, 2004). Em pacientes idosos, acima de 65 anos de idade, com cateteres urinários permanentes e internados em UTI, a prevalência de infecções hospitalares é de aproximadamente 30% (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; CISNEROS *et al.*, 2005).

As infecções hospitalares localizadas no trato respiratório inferior têm grande importância pela freqüência com que ocorrem e pela morbidade associada. As pneumonias mais freqüentes são aquelas associadas à ventilação mecânica através de entubação orotraqueal ou traqueostomia; nesta situação a incidência de infecção é 7 a 21 vezes maior do que aquela dos pacientes sem respirador. A prevalência de pneumonias varia entre 10 e 65% com 13 a 55% de casos fatais (ANVISA, 2004). Análises multivariadas identificaram a ventilação mecânica como o maior fator de risco para infecção pulmonar causada por *A. baumannii* em UTI (ZARRILLI *et al.*, 2004). Dados sugerem claramente que a pneumonia hospitalar emerge de uma complicação proeminente da ventilação mecânica (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; PRASHANTH, BADRINATH, 2006).

Os fatores suspeitos para identificar um aumento no risco de pneumonia ou colonização do trato respiratório inferior em pacientes de UTIs incluem idade avançada, doenças crônicas, imunossupressão, cirurgia, uso de antibióticos, presença de materiais invasivos como tubos endotraqueais e gástricos, e equipamento respiratório (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam doenças crônicas, sendo as mais comuns doença pulmonar crônica obstrutiva, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e neoplasias (RODRIGUEZ-BANO *et al.*, 2003).

Para JOLY-GUILLOU (2005), a pneumonia hospitalar e a bacteremia envolvem o crescimento bacteriano no estômago, processo que ocorre sob condições de redução de secreção ácida no estômago, evento observado em muitos pacientes em UTIs.

Em se tratando de infecções de ferida cirúrgica por *A. baumannii*, estas podem ocorrer no período intra-operatório ou pós-operatório. A fonte de bactérias pode incluir sítios colonizados do corpo dos pacientes, como narinas, cavidade oral, trato genital feminino, trato digestivo e pele, bem como a equipe de saúde e o

ambiente hospitalar. A taxa de infecção geralmente varia de acordo com o grau de contaminação do sítio cirúrgico (ANVISA, 2004; PODNOS *et al.*, 2001).

As meningites secundárias são predominantes nas meningites causadas por *Acinetobacter spp.*, porém alguns casos esporádicos de meningite primária tem sido reportados após procedimentos neurocirúrgicos ou traumatismo cerebral. A maioria dos casos ocorre em adultos submetidos à punção lombar, mielografia, ventriculografia e procedimentos neurocirúrgicos. A presença de cateter ventricular por mais de cinco dias também é um fator de risco importante (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

As fontes mais comuns de bacteremia por *A. baumannii* são a utilização de cateter intravascular e o trato respiratório, com altas taxas de bacteremia hospitalar ocorrendo durante a segunda semana de hospitalização, seguido de feridas cirúrgicas, queimaduras e trato urinário e muito raros a partir de endocardites (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). É importante tentar estabelecer a origem da bacteremia, tornando sua eliminação possível. São indicados remoção de cateter intravascular, ou outro corpo estranho e tratamento da fonte de bacteremia sempre que possível. (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002) Alguns fatores de risco específicos para bacteremia por *A. baumannii* em pacientes de UTI são imunossupressão, insuficiência respiratória na admissão na UTI, terapia antimicrobiana prévia, septicemia anterior e elevado índice de procedimentos invasivos, além da execução inadequada de medidas de controle de infecção devido à realização de medidas urgentes (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002; SHIH *et al.*, 2008).

Estudos salientam que a bacteremia por *A. baumannii* resulta em choque séptico em 25 a 30% dos casos, e que a coagulação intravascular disseminada também é comum, podendo chegar a 30% (CISNEROS *et al.*, 1996). As taxas de mortalidade são de aproximadamente 34%, diferentes daquelas causadas por *Acinetobacter* não *baumannii*, que são baixas (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002).

Algumas das bacteremias primárias podem ser secundárias a infecções vasculares relacionadas a cateter não diagnosticadas ou ter a origem intestinal devido à translocação bacteriana. Essa idéia é apoiada pela demonstração de que a colonização do aparelho digestivo por *A. baumannii* é a mais freqüente em pacientes de UTI (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). Inúmeros estudos têm

demonstrado que a colonização prévia do trato gastrointestinal é um importante determinante da aquisição de *A. baumannii* multi-resistente (SHIH *et al.*, 2008).

O *A. baumannii* é uma importante causa de infecções hospitalares em muitos hospitais, demonstrando propensão a desenvolver múltipla resistência rapidamente, causando sérios problemas na terapêutica (BARAN *et al.*, 2008). Existem inúmeras causas para estas infecções e resistência antimicrobiana em UTI: má adesão a medidas de higiene, desinfecção ou esterilização inadequadas de colchões, lençóis, vestuário, dispositivos e equipamentos, umidificadores de ar, tempo prolongado com cateter central, periférico e urinário, sondas nasogástricas, isolamento ineficiente de pacientes infectados, superlotação, uso prolongado de ventilação mecânica e hospitalização e uso inapropriado de medicamentos (D'AGATA, THAYER, SCHAFFNER, 2000; KATSARAGAKIS *et al.*, 2008; MAHGOUB, S.; AHMED, J.; GLATT, A. E., 2002).

Em uma análise realizada por AYAN *et al.* (2003) foram observadas infecções por *A. baumannii* em pacientes com doenças de base que foram tratados com antibióticos de amplo espectro por períodos prolongados. Todos os pacientes da UTI com infecção foram submetidos a pelo menos um procedimento invasivo, como ventilação mecânica, sonda urinária, inserção de tubo torácico, cistectomia, lobectomia ou ressecção do cólon. Muitos desses pacientes apresentavam uma ou mais doenças de base, como câncer, AVC, pneumonia aspirativa, infecção de ferida cirúrgica, miastenia gravis e pneumotórax. A severidade da doença e o tempo de permanência na UTI também estão associados com a aquisição de *A. baumannii*, demonstrando assim a necessidade da implementação de medidas de controle para limitar a transmissão de *A. baumannii* (SHIH *et al.*, 2008).

O aumento da colonização tem ocorrido provavelmente devido ao excesso de uso de antibióticos de amplo espectro, e quando as infecções causadas por *Acinetobacter* tornam-se aparentes, o número de pacientes colonizados é provavelmente muito alto, sendo tarde para precauções de prevenção de surtos (JOLY-GUILLOU, 2005). Assim, a transmissão cruzada entre pacientes, a colonização transitória nas mãos dos profissionais da saúde e em superfícies inanimadas, são os maiores contribuintes das infecções por *A. baumannii* em surtos hospitalares (D'AGATA, THAYER, SCHAFFNER, 2000).

A realização de 20 estudos caso-controle com análise multivariada demonstrou o uso de antibióticos como fator de risco mais comum para infecção por

A. baumannii (CISNEROS *et al.*, 2005). A terapia antimicrobiana com carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração é implicada como a mais comum seguida da utilização de fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e metronidazol (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002; GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008; SHIH *et al.*, 2008).

Inúmeros surtos provocados por um único clone de *A. baumannii* já foram notificados, mas a transferência inter-hospitais de clones predominantemente críticos de *A. baumannii* multi-resistente tem sido documentada e a situação na maioria dos centros pode ser descrita como endêmica (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

A análise dos fatores de risco para multi-resistencia revelou uma associação significativa com o número de antibióticos utilizados previamente, a exposição prévia a aminoglicosídeos, choque séptico prévio e re-operação (SMOLYAKOV *et al.*, 2003; TACCONELLI *et al.*, 2008). O índice APACHE II, um sistema de classificação do prognóstico que determina a mortalidade estimada em pacientes graves, também é reconhecida como um fator de risco para infecção ou colonização por *A. baumannii* resistente (KATSARAGAKIS *et al.*, 2008).

Os fatores mais comuns associados com surtos de *A. baumannii* multi-resistente foram: equipamento respiratório contaminado, acesso central, ventilação mecânica, recente hospitalização, cateter urinário, uso prévio de antibióticos de amplo espectro, tempo de permanência longo em UTI, técnicas inadequadas de lavagem de mãos, cirurgia recente e idade avançada (JOLY-GUILLOU, 2005; PODNOS *et al.*, 2001). Em recentes estudos 67-93% dos pacientes com infecção por *A. baumannii* multi-resistente estavam em ventilação e 74-96% tinham acesso central (PODNOS *et al.*, 2001).

Estudos falharam em encontrar um foco ambiental responsável pelas infecções por *A. baumannii* em UTI, indicando que os pacientes são um reservatório em potencial (AGUSTÍ *et al.*, 2002; MENDES *et al.*, 2005). Um estudo caso-controle em UTI demonstrou que pacientes que desenvolveram infecção por *A. baumannii* multi-resistente foram expostos significativamente a um grande número de pacientes que tiveram infecção por *A. baumannii* multi-resistente em relação aos controles (D'AGATA, THAYER, SCHAFFNER, 2000).

O estudo de relação clonal de isolados de *A. baumannii* resistente ao imipenem por PFGE indicaram uma grande variabilidade clonal. Os fatores de risco

independentes para aquisição de *A. baumannii* resistente ao imipenem compreenderam: hospitais com mais de 500 leitos, antibioticoterapia prévia (exposição prévia ao imipenem ou cefalosporinas de terceira geração), cateter urinário e realização de cirurgia (CISNEROS *et al.*, 2005).

A comparação dos pacientes com infecção por *A. baumannii* com aqueles com infecção por outro microrganismo revelou que as infecções por *A. baumannii* estão associadas com alta morbidade e mortalidade (PRASHANTH, BADRINATH, 2006; KATSARAGAKIS *et al.*, 2008). A mortalidade em UTI obtida por GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU (2008) foi de 10 a 43% em pacientes com infecção por *A. baumannii* e de 7,8 a 23% em pacientes sem infecção por *A. baumannii*.

Outra comparação, feita por SHIH *et al.* (2008) verificou que pacientes com *A. baumannii* multi-resistente apresentam tempo de permanência no hospital e UTI maiores do que aqueles com infecção por *A. baumannii* sensíveis. Da mesma forma que as taxas de mortalidade e custos hospitalares são maiores para aqueles com *A. baumannii* multi-resistente em relação aos sensíveis.

O estudo de RODRIGUEZ-BANO *et al.* (2003) resultou em 78% de infecção por *A. baumannii* multi-resistente com mortalidade de 53,4% e LEVIN *et al.* (2003) obtiveram uma mortalidade de 80% nos casos de infecção por *A. baumannii* multi-resistente durante um surto em um hospital brasileiro, no qual somente pacientes com infecção urinária sobreviveram.

RODRIGUEZ-BANO *et al.* (2003) demonstraram uma associação significativa dos seguintes fatores com risco de mortalidade: permanência na UTI, índice de gravidade de Hilf, choque séptico, insuficiência renal, antibioticoterapia inadequada e não retirada de cateter. Algumas variáveis que não se associaram com a mortalidade incluem: idade, gênero, gravidade da doença, internamento prévio, cateter venoso, ventilação mecânica, sonda vesical, sonda nasogástrica, nutrição parenteral, cirurgia e origem da bacteremia.

3.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA

O *A. baumannii* está implicado cada vez mais em infecções hospitalares adquiridas, afetando principalmente pacientes em UTI debilitados, nos quais as infecções estão associadas com altas taxas de mortalidade. Este organismo apresenta uma habilidade espetacular de desenvolver resistência antimicrobiana a múltiplos antibióticos, como β -lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas e apresenta altas proporções de resistência-cruzada a estas drogas (TSAKRIS *et al.*, 2000). As práticas na UTI contribuem para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana em virtude da ampla utilização de antibióticos de espectro ampliado por paciente (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002).

Certas características desses organismos estão relacionadas com a virulência das cepas envolvidas nas infecções, como por exemplo: a presença de cápsula polissacarídea; a adesão às células do epitélio humano; a produção de enzimas que danificam os lipídeos do tecido e o potencial tóxico, através dos componentes lipopolissacarídeos da parede da célula e a presença de lipídeo A. A produção de endotoxinas é provavelmente responsável pelos sintomas da doença observados durante a septicemia por *Acinetobacter spp* (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Vários mecanismos de resistência bacteriana são reconhecidos nestas bactérias e uma terapia combinada geralmente é necessária para um tratamento efetivo das infecções por *Acinetobacter spp.* Essas dificuldades terapêuticas em conjunto com o fato de essas bactérias terem uma capacidade de sobrevivência longa no ambiente hospitalar correspondem a um aumento nas oportunidades de transmissão entre os pacientes, através de reservatórios humanos ou de materiais inanimados (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Quatro processos contribuem para o acúmulo de resistência: primeiro, espécies com resistência inerente são privilegiados; segundo, mutantes resistentes selecionados a partir de isolados suscetíveis; terceiro, disseminação da transferência de genes de resistência através de isolados bacterianos, carreados por plasmídeos, transposons e íntegrans; e, por último, alguns isolados resistentes alcançam espectro epidêmico através dos pacientes, hospitais e países

(LIVERMORE, D.M.; DUDLEY, M.N., 2000).

O aumento da frequência de infecções hospitalares associadas a espécies de *Acinetobacter* e o rápido desenvolvimento de resistência destes organismos, vêm representando um grave problema de saúde pública. O *A. baumannii* tem múltiplos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, e principalmente os relacionados aos carbapenêmicos precisam ser amplamente conhecidos, para que assim, apoiado pelo conhecimento da epidemiologia local das infecções, seja estabelecido o controle deste microrganismo que tem se propagado de modo endêmico (ANVISA, 2008).

Até o início dos anos de 1970, infecções hospitalares por *Acinetobacter spp.* eram tratadas com sucesso com gentamicina, minociclina, ácido nalidíxico, ampicilina ou carbenicilina, tanto como monoterapia ou como terapia combinada, mas o aumento das taxas de resistência começou a ser notificado entre 1971 e 1974. Desde 1975, o aumento das cepas resistentes a antigos antibióticos tem sido notificado, e muitas cepas são resistentes aos níveis clínicos da maioria dos antibióticos utilizados, como aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas de baixo e amplo espectro, cefamicinas, aminoglicosídeos, cloranfenicol e tetraciclina. Para alguns antibióticos relativamente novos, como cefalosporinas de amplo-espectro (cefotaxima, ceftazidima), imipenem, tobramicina, amikacina e fluoroquinolonas, os isolados de *A. baumannii* permanecem relativamente sensíveis, mas a MICs desses antibióticos tem aumentado na última década. Imipenem já foi ativo contra 100% dos isolados de *Acinetobacter spp.*, e alguns relatos indicavam que imipenem e polimixinas eram as únicas drogas ativas contra o *Acinetobacter spp.* Infelizmente, as últimas análises de surtos hospitalares indicam isolados resistentes ao imipenem, que leva a uma preocupação particular quanto ao tratamento dessas infecções (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Durante a última década, o tratamento dessas infecções tem se tornado crítico, em função do surgimento de cepas multi-resistentes associadas à contaminação de equipamentos hospitalares ou contaminação cruzada pelas mãos colonizadas da equipe assistencial. A emergência da resistência aos carbapenêmicos tem limitado as opções terapêuticas para o tratamento dessas infecções a ampicilina-sulbactam e polimixinas. Além disso, alguns estudos têm mostrado que a concentração inibitória mínima da colistina para os isolados de *Acinetobacter sp* resistentes aos carbapenêmicos tem-se elevado, o que representa

uma situação crítica já que as polimixinas representam a última opção terapêutica para o tratamento dessas infecções (ANVISA, 2008). Diferenças na sensibilidade antimicrobiana são observadas em diferentes países, provavelmente como resultado de fatores ambientais e da utilização dos antimicrobianos (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

A emergência de microrganismos multi-resistentes e, ultimamente, os pan-resistentes, nos remetem à reflexão e definições de atitudes em todas as atividades executadas nos ambientes de assistência à saúde ou a eles relacionados. Os avanços tecnológicos e o uso de antimicrobianos proporcionam redução da mortalidade porém, como consequência, um aumento da morbidade e da resistência bacteriana (AVISA, 2008).

As diferenças nos padrões de resistência entre os isolados de *A. baumannii* encontrados podem ocorrer devido a diferentes padrões de uso de antimicrobianos e diferentes situações epidemiológicas, incluindo políticas para medidas de controle, enfatizando a importância da vigilância para determinar a terapêutica mais adequada para as infecções por *A. baumannii* (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). Existem diferenças nas cepas resistentes isoladas de diferentes países, diferentes hospitais no mesmo país ou diferentes enfermarias no mesmo hospital; no entanto, a tendência para crescente resistência nesta espécie é indiscutível (FALAGAS *et al.*, 2007).

Em três hospitais locais de São Paulo, 46 isolados de *A. baumannii* foram submetidos à análise de DNA cromossomal através de eletroforese em campo pulsado (PFGE), foram analisadas a sensibilidade em relação a fluoroquinolonas, carbapenêmicos, polimixina B e ampicilina/sulbactam por método de microdiluição, disco difusão e E-teste. Isolados com idênticos padrões; padrão B, susceptíveis a apenas carbapenêmicos, polimixina B e ampicilina/sulbactam foram encontrados nos três hospitais. Isolados com padrão A, eram susceptíveis a apenas polimixina B e ampicilina/sulbactam e foram encontrados em dois hospitais. Os resultados propuseram uma transmissão inter-hospitais de isolados epidêmicos de *A. baumannii* multi-resistentes em São Paulo, sendo que o isolado estando uma vez no hospital pode se disseminar se tornando o responsável por surtos hospitalares em diferentes hospitais (SADER, *et al.*, 1996).

ZARRILLI *et al.* (2004) demonstraram que a aquisição de *A. baumannii* aumenta com a utilização de cefalosporinas de amplo espectro e aminoglicosídeos.

Além disso, terapia prévia com aminoglicosídeos tem sido identificada como um fator de risco para septicemia por *A. baumannii* multi-resistente, enquanto que a utilização prévia de ciprofloxacina e ceftriaxona fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

O surpreendente aumento da resistência a carbapenêmicos é particularmente interessante, levando-se em conta que esta classe de antimicrobianos era considerada a mais potente para muitos microrganismos. (FALAGAS *et al.*, 2007) O aparecimento da resistência ao imipenem seguiu o aumento do uso de antimicrobianos para tratar as infecções hospitalares causadas por *Acinetobacter spp* (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). Há um aumento na proporção de isolados com resistência ao imipenem e piperaciclina-tazobactam, e a proporção de isolados com multi-resistência (resistente a ceftazidima, ciprofloxacina e amicacina) aumentou consideravelmente (FALAGAS *et al.*, 2007). Sabe-se também que quase todas as infecções hospitalares por *Acinetobacter* exibem resistência a ceftazidima antes de progredir para resistência a carbapenêmicos (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

A ocorrência de infecções hospitalares por *A. baumannii* resistente a imipenem está fortemente relacionada com o tempo de permanência na UTI e é favorecida pela prévia utilização de antibióticos (BARAN *et al.*, 2008; FALAGAS *et al.*, 2007). O *Acinetobacter baumannii* sensível ao imipenem reduziu de 98,1 para 64,1% em um período de 10 anos, enquanto que a sensibilidade a ciprofloxacina reduziu de 50,5 a 13,1% no mesmo período de tempo, demonstrando a importância quanto a resistência do *A. baumannii* no ambiente hospitalar (SIMHON *et al.*, 2001).

A disseminação de carbapenamases é responsável pelo aumento das cepas de *A. baumannii* resistentes ao imipenem (FALAGAS *et al.*, 2007). A resistência a carbapenêmicos mediada por β -lactamases tem sido reportada com um aumento freqüente em isolados clínicos. A descoberta de β -lactamases classe D em isolados clínicos com habilidade de hidrolisar carbapenêmicos tem sido descoberta e muitas metalo- β -lactamases classes B de Ambler como famílias IMP e VIM têm sido identificadas, predominantemente em isolados da Ásia e sul da Europa. Estudos com OXA-51 concluíram que esta é pertencente a um novo subgrupo da classe D carbapenamase emergindo em *A. baumannii*, demonstrando que a incidência de isolados resistentes a carbapenêmicos continua aumentando, o que terá um terrível

impacto nas opções terapêuticas futuras para infecções causadas por este patógeno (BROWN, YOUNG, AMYES, 2005).

A resistência é uma significativa causa de excesso de morbidade, mortalidade e custos (FALAGAS *et al.*, 2007; LIVERMORE, 2003), e nem a complexa terapia combinada nem o tratamento com polimixina B é garantia de sucesso (BROWN, YOUNG, AMYES, 2005).

O desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos por *A. baumannii* parece ser imparável e a redução das possibilidades terapêuticas resulta no aumento da mortalidade por tratamentos antimicrobianos inadequados (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). Assim, o desenvolvimento de novos antibióticos, com atividade contra isolados resistentes de *A. baumannii* tem se tornado o maior desafio da medicina moderna (FALAGAS *et al.*, 2007).

O CA(1-8)M(1-18) (cecropin A-melittin hybrid) mostrou atividade contra membros da família *Enterobacteriaceae in vitro*, e foi testado com sucesso em isolados de *A. baumannii* com diferentes padrões de resistência a antibióticos, contribuindo assim como uma boa alternativa para polimixina B contra *Acinetobacter*, porque ele é ativo e apresenta pouca citotoxicidade em modelos animais; além disso sua atividade bactericida é mais rápida que da polimixina B. Isolados de *A. baumannii* também foram suscetíveis a peptídeos como cecropin P1 e rBPI21, apoiando os antibióticos peptídicos como alternativa de medicamento contra o *Acinetobacter* como alternativa para o previsível aparecimento de resistência contra polimixina B (SAUGAR *et al.*, 2002).

A escolha do tratamento antimicrobiano deve considerar a história do paciente, a síndrome clínica e os testes de sensibilidade aos antimicrobianos e o risco de resistência às vezes é reduzido com o uso combinado de medicamentos (ANVISA, 2008; LIVERMORE, DUDLEY, 2000).

3.5 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

O gênero *Acinetobacter* apresenta uma propensão a desenvolver resistência bacteriana rapidamente, característica que contrasta com as bactérias clínicas mais tradicionais que exigem mais tempo para adquirir mecanismos

altamente eficazes de resistência em resposta à introdução de estratégias terapêuticas modernas. Podem ser sua capacidade de responder rapidamente ao desafio a antibióticos juntamente com o amplo uso de antibióticos em ambiente hospitalar os responsáveis pelo sucesso do *Acinetobacter spp* como patógeno nosocomial (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

A transferência de DNA pela bactéria é crucial para disseminação da resistência, sendo mais freqüente via plasmídeos; no interior dos plasmídeos os genes de resistência são carregados pelos transposons, que pode ser determinante entre mais ou menos promiscuidade plasmidial, ou dentro ou fora do cromossomo. Alguns transposons são diretamente transmissíveis entre bactérias, particularmente em espécies gram positivas. Genes de resistência também podem ser transferidos por bacteriófagos lisogênicos (MAHGOUB, AHMED, GLATT, 2002). Apenas a conjugação demonstrou desempenhar um papel importante e significativo na transferência de genes de resistência à antibióticos entre os membros desse gênero. Plasmídeos e transposons desempenham um papel importante nos organismos procariotos e o *Acinetobacter spp* não parece ser uma exceção (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Os transposons provavelmente desempenham um papel importante em conjugação com integrinas, no sentido de estabelecer um novo pool de genes; embora os plasmídeos transferidos sejam instáveis, há relatos demonstrando transposons localizados no cromossomo transportando múltiplos genes de resistência aos antibióticos em isolados clínicos (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Os íntegrans são sistemas de recombinação natural que facilitam a aquisição e expressão de determinantes de resistência por trás de um único promotor. São elementos genéticos constituídos por um gene que codifica uma integrase (*intI*) acompanhada por uma recombinação de sítio, *attI*, onde genes móveis, compreendendo a resistência aos antibióticos, podem ser inseridos ou excisados por um mecanismo de recombinação sítio-específico. Eles são amplamente distribuídos entre bactérias gram-negativas, freqüentemente ocorrendo dentro de plasmídeos e transposons, e são particularmente importantes na disseminação de genes de resistência para sulfonamidas (*sul1*) e estreptomicina (*aadA3*). Outros genes freqüentemente localizados em íntegrans incluem toda a variedade OXA, PSE, VIM, e IMP β -lactamases e muitas enzimas modificadoras de

aminoglicosídeos (LIVERMORE, 2003; ZARRILLI *et al.*, 2004). Os íntegrans são estruturas genéticas capazes de integrar genes cassetes individuais codificando genes de resistência a antibióticos, o gene cassete *bla*IMP-1, por exemplo, foi encontrado inserido em três diferentes classes de íntegrans (NORDMANN, POIREL, 2002).

Diversas classes de íntegrans têm sido descritas com base na seqüência do gene integrase, onde os íntegrans da classe 1 são os mais comuns e amplamente distribuídos entre as bactérias gram-negativas. A presença de íntegrans tipo 1 e 2 já foi descrita em isolados de *A. baumannii* de origem clínica e ambiental, mas estudos de tipagem molecular têm mostrado que eles correspondem a genes de resistência antimicrobiana muitas vezes associados a isolados epidêmicos. Nas epidemias, isolados de *A. baumannii* contém significativamente mais íntegrans do que isolados não envolvidos em epidemia (AGODI *et al.*, 2006; ZARRILLI *et al.*, 2004). O íntegron classe 1 presente em quatro diferentes isolados de *A. baumannii* foi associado significativamente com isolados implicados em episódios de transmissão cruzada. Além disso, o mesmo íntegron foi detectado em duas amostras geneticamente distintas, responsáveis por infecções recorrentes no mesmo paciente sugerindo a transferência horizontal de genes *in vivo* (AGODI *et al.*, 2006).

A descrição dos mecanismos de resistência inclui: alteração nas proteínas de membrana externa (OMPs – porinas) e proteínas de ligação a penicilinas (PBPs); aumento na atividade das bombas de efluxo e hidrólise por β -lactamases (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Nos últimos anos, isolados de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos estão sendo notificados mundialmente. A perda de porinas, proteínas de ligação a penicilinas com afinidade reduzida e diferentes β -lactamases classes de B e D têm sido associadas com essa resistência em isolados clínicos (BOU *et al.*, 2000). Importantes surtos por *A. baumannii* resistente ao imipenem ocorrem devido à perda de porinas. Há relatos de isolados de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos com redução na expressão de 47, 44 e 37 kDa de OMPs com aumento na expressão de AmpC. Isolados da Espanha, com perda de 22 e 33kDa de OMPs combinada com a produção de OXA-24 resultou em resistência a carbapenêmicos. A redução na expressão de PBP2 foi descrita em isolados de *A. baumannii* da Espanha com resistência a carbapenêmicos (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Os mecanismos de resistência aos carbapenêmicos são múltiplos, como a produção de oxacilinas e ausência de proteínas de ligação a penicilinas, sendo estes mais frequentemente observados. Estudos adicionais com mutantes isogênicos, com a expressão de mecanismos individuais ou em conjunto (duplos ou triplos mutantes), devem ser desenvolvidos para entender o papel exato do mecanismo que leva a resistência do *A. baumannii* aos carbapenêmicos (FERNANDEZ-CUENCA *et al.*, 2003).

Estudos demonstram que a proteína de membrana externa (Omp38) pode atuar como um fator de virulência em potencial induzindo apoptose de células epiteliais em estados iniciais da infecção por *A. baumannii*. No entanto, pouco se sabe sobre os fatores bacterianos e mecanismos moleculares de apoptose. Como a apoptose de células hospedeiras é altamente regulada, a elucidação dos mecanismos associados com a apoptose de células epiteliais deve ser a chave para compreensão da patogenicidade das infecções iniciais de *A. baumannii* (CHOI *et al.*, 2005).

As Omps de bactérias gram-negativas são conhecidas por serem importantes na adaptação bacteriana e patogenicidade para as células hospedeiras. As porinas desempenham uma variedade de papéis dependente da espécie bacteriana, incluindo a manutenção da integridade da estrutura celular, conjugação bacteriana e resistência antimicrobiana ligada a bacteriófago, e formação de poros para permitir a penetração de pequenas moléculas (CHOI *et al.*, 2005).

Muitas estruturas de superfície bacteriana como a presença de cápsulas polissacarídeas e fímbrias facilitam a colonização em tecidos do corpo. A maioria dos isolados de *A. baumannii* possui cápsulas e fímbrias e as propriedades adesivas do *A. baumannii* que devem ser mediadas por cápsulas ou fímbrias parecem desempenhar um papel importante no comportamento epidemiológico destes isolados. A aderência em células epiteliais e mucinas, mediada ou não por fímbrias ou cápsula de polissacarídeos, é um fator conhecido, que tem um papel importante na colonização de tecidos de pacientes suscetíveis (KOELEMAN *et al.*, 2001).

Por outro lado, JOLY-GUILLOU (2005) afirma que nenhum fator de aderência específica, como fímbrias, tem sido descritas no *Acinetobacter*, mas sabe-se, que sob condições de deficiência de ferro, o crescimento bacteriano pode ser acompanhado pela produção de receptores e sideróforos catecóis regulados pelo

ferro, que irá favorecer o crescimento bacteriano e a expressão de fatores de virulência.

Os lipopolissacarídeos estão envolvidos na resistência ao complemento no soro humano e agem em sinergia com a cápsula exopolissacarídea. O lipopolissacarídeo O e o polissacarídeo capsular estão ambos envolvidos nesse fenômeno. O polissacarídeo capsular é conhecido por bloquear o acesso do sistema complemento à parede da célula microbiana e para prevenir o desencadeamento da via alternativa de ativação do complemento, como demonstrado em modelos experimentais de infecções com gram-negativos. A produção de exopolissacarídeos por bactérias patogênicas é o maior fator de virulência e aproximadamente 30% dos isolados de *Acinetobacter* produzem exopolissacarídeos. Esses lipopolissacarídeos foram responsáveis pela toxicidade letal durante um estudo de septicemia por *Acinetobacter* em ratos (JOLY-GUILLOU, 2005). Sabe-se também que o mecanismo de resistência a colistina reside em modificações dos lipopolissacarídeos do *A. baumannii* (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Nas bactérias gram-negativas, a redução da permeabilidade da membrana externa e bombas de efluxo de multidrogas permitem uma importante contribuição para resistência intrínseca. Bombas de efluxo têm sido caracterizadas em *A. baumannii*. As bombas de aminoglicosídeos, cefotaxime, tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim e fluoroquinolonas com a expressão de oxacilinasas que hidrolisam carbapenênicos podem conferir um alto nível de resistência a carbapenênicos (BOU, OLIVER, MARTINEZ-BELTRAN, 2000).

A resistência a aminoglicosídeos é mediada por fosfotransferases aminoglicosídeos, acetiltransferases e adeniltransferases em conjunto com bombas de efluxo. A resistência a quinolonas ocorre pela presença da mutação em ambas *gyrA* e *parC* juntamente com a bomba de efluxo. A resistência a tetraciclina ocorre por dois mecanismos diferentes de resistência, as quais são bombas de efluxo específicas mediadas por transposons e por proteção de proteínas ribossômicas (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Os relatos da presença de carbapenemases têm aumentado nos últimos anos. Este grupo fenotípico de enzimas é uma mistura de β -lactamases pertencentes à classe molecular A de Ambler (penicilinasas), classe B (metalo-enzimas) e classe D (oxacilinasas). Estas enzimas têm em comum a propensão de hidrólise, pelo menos parcialmente, do imipenem ou meropenem junto com

penicilinas ou cefalosporinas (LEVIN *et al.*, 2003; NORDMANN, POIREL, 2002). A aquisição de carbapenemases classe B tem sido encontrada em *Acinetobacter*, *P.aeruginosa* e *Enterobacterias*, enquanto que a classe D tem sido encontrada somente em *Acinetobacter spp* e a classe A em poucos isolados de *Enterobacterias* (LIVERMORE, WOODFORD, 2000).

Diferentes mecanismos estão envolvidos com a resistência aos β -lactâmicos, como produção de β -lactamases codificadas por cromossomo ou por plasmídios, baixa permeabilidade da membrana externa, perda de porinas, alterações nos sítios de ligação e bombas de efluxo (ANVISA, 2008; BOU *et al.*, 2000). A contribuição das β -lactamases cromossomais parece ser importante na expressão da resistência dos β -lactâmicos, mas pode trabalhar em conjunto com a redução da permeabilidade e alteração das proteínas de ligação das penicilinas, que já podem conferir alguma resistência. A aquisição do plasmídeo penicilinase não codificado não parece ter sido de extrema importância em longo prazo na resistência aos β -lactâmicos (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; MAHGOUB, AHMED, GLATT, 2002).

As cefalosporinases cromossomais (enzimas AmpC) são comuns em isolados de *A. baumannii*. Análise filogenética sugere que essas enzimas distinguem-se da família β -lactamase, chamadas “Cefalosporinases derivadas de *Acinetobacter*”. Essas enzimas hidrolizam penicilinas tanto quanto cefalosporinas de amplo espectro. Em adição com a AmpC, β -lactamases classe A (tipo TEM-1 e tipo SHV) tem sido isoladas tanto quanto ESBLs, como PER-1 e VEB-1, e a presença de ESBLs é complicada com a presença simultânea de enzimas AmpC (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996). De acordo com FERNANDEZ-CUENCA *et al.* (2003) a atividade da cefalosporinase, definida como hidrólise da cefaloridina, não está significativamente relacionada com a MICs do imipenem e meropenem, sugerindo que a expressão do AmpC não está, por si só, contribuindo com a resistência aos carbapenêmicos.

Embora muitos isolados de *Acinetobacter* sejam sensíveis a uma ampla variedade de antimicrobianos, aqueles que causam surtos de infecções hospitalares são geralmente sensíveis a ceftazidima, cefepime, sulbactam, imipenem, meropenem, amicacina, polimixina B, e colistina (polimixina E). No entanto, o aumento no uso de cefalosporinas e carbapenêmicos tem selecionado a produção de enzimas tipo AmpC, mutações nas porinas, OXA e metalo- β -lactamases,

reduzindo a eficiência de todos os β -lactâmicos (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

O aumento no uso de cefalosporinas e carbapenêmicos tem selecionado a hiperprodução de enzimas AmpC mais mutação nas porinas e produção de OXA e metalo- β -lactamases reduzindo assim a eficiência de todos os β -lactâmicos (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

As oxacilinas são enzimas pertencentes a β -lactamases classe molecular D e estão incluídas no segundo grupo de classificação de Bush *et al.* Do ponto de vista bioquímico essas enzimas são caracterizadas por sua atividade hidrolítica para isoxazolina, penicilinas e meticilina. Vinte e três oxacilinas foram caracterizadas, e várias delas são derivadas da OXA-2, OXA-3, e OXA-10, e são produzidas predominantemente em *Pseudomonas aeruginosa*. Elas hidrolisam cefalosporinas de amplo espectro e aztreonam e são consideradas β -lactamases classe D de amplo espectro (BOU, OLIVER, MARTINEZ-BELTRAN, 2000).

Existem três modelos previstos, ainda não comprovados, para explicar a origem de β -lactamase classe D hidrolítica. A primeira, uma cepa (ou cepas) de *Acinetobacter spp* pode ter adquirido um gene da enzima que desde então se modificou por mutações. Segundo, pode haver genes relacionados que se propagaram separadamente e repetidamente a partir de fontes desconhecidas do organismo. Em terceiro, enzimas OXA com capacidade hidrolítica a carbapenêmicos já existiam em um subconjunto de isolados que estão agora sendo selecionados. Qualquer que seja a origem dessa enzima ela representa uma preocupação crescente, em que os problemas são agravados com a presença de multi-resistência e a capacidade de causar surtos hospitalares (CISNEROS, J.M. *et al.*, 2005).

A OXA- β -lactamase classe D que inativa carbapenêmicos é descrita em isolados de *A. baumannii*. A primeira descrição foi da OXA-23, uma enzima plasmidial inicialmente chamada de ARI-1 (*Acinetobacter* resistente ao imipenem) (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008). A OXA-23 foi descoberta em um isolado clínico resistente ao imipenem e a todas as classes de cefalosporinas e penicilinas em 1985, antes mesmo do imipenem ser usado (BROWN, YOUNG, AMYES, 2005; PATON *et al.*, 1993). Os representantes mais comuns das OXA- β -lactamases classe D são OXA-1,-2 e -10, que apresentam atividade carbapenamase (LIVERMORE, WOODFORD, 2000).

O perfil de hidrólise das oxacilinas é muito similar. Elas hidrolizam imipenem e meropenem rapidamente, mas com menos eficiência que as metalo- β -lactamases, e não hidrolizam cefalosporinas de espectro estendido e aztreonam. Sua atividade é inibida por ácido clavulânico, uma propriedade comum das oxacilinas, exceto pela OXA-23, que é resistente ao ácido clavulânico. OXA-24 e OXA-27 hidrolizam benzilpenicilinas e cefaloridina, enquanto que a hidrólise de oxacilina e cloxacilina não é detectável. (NORDMANN, POIREL, 2002; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003) A atividade carbapenamase de OXA contra cefalosporinas oximino-aminotiazol é fraca; mas o tazobactam e o clavulanato são inibidores progressivos (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; LIVERMORE, WOODFORD, 2000).

Os carbapenêmicos se tornaram a droga de escolha contra as infecções por *Acinetobacter spp* em muitos centros, mas estão sendo lentamente comprometidos (DALLA-COSTA *et al.*, 2003). A resistência específica aos carbapenêmicos está relacionada à perda de porinas, mas de forma mais significativa, à produção de β -lactamases da classe B (metalo- β -lactamases) e da classe D (carbapenemases - oxacilinas) de Ambler, incluindo OXA-23 (ARI-1), OXA-24, OXA-25, OXA-26 e OXA-27 (AFZAL-SHAH, WOODFORD, LIVERMORE, 2001; ANVISA, 2008; LIVERMORE, WOODFORD, 2000).

Com exceção da OXA-23, que é codificada por plasmídeo, a carbapenamase classe D descrita em *A. baumannii* é reportada tendo localização cromossomal. Isto é incomum, uma vez que genes convencionais β -lactamases classe D em *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* são amplamente transferidos por plasmídeos, freqüentemente com gene cassete de íntegrans que facilita a transferência (BROWN, YOUNG, AMYES, 2005).

A concentração inibitória mínima para OXA carbapenamase produzida por isolados de *Acinetobacter* é alta, e as possíveis explicações são que os isolados são impermeáveis ou a enzima tem aumentado a atividade em condições periplasmáticas ou a hidrólise torna-se eficaz por alta afinidade (LIVERMORE, WOODFORD, 2000). A incidência da carbapenamase classe D em *Acinetobacter* vem aumentando e agora é uma preocupação importante porque a OXA-23 tem se mostrado geneticamente relacionada com a resistência a carbapenêmicos isolados do Brasil, não havendo conhecimento dos mecanismos específicos envolvidos na resistência (BROWN, YOUNG, AMYES, 2005; GALES *et al.*, 2003). A resistência ao

imipenem atribuída a β -lactamase OXA-23 também foi demonstrada como sendo transferível até mesmo para o *A. junii* (DONALD *et al.*, 2000).

Experimentos confirmaram a presença da clássica enzima OXA-23 e do gene *bla*OXA-23, em isolados resistentes a carbapenêmicos enquanto que o gene *bla*OXA-23 não foi encontrado nos isolados sensíveis aos carbapenêmicos (DALLA-COSTA *et al.*, 2003). O gene codifica uma estrutura protéica de 273 aminoácidos que está relacionado com a OXA β -lactamases classe D, no qual um ponto de mutação foi identificado em sítio conservado, também conhecido como função ativa do sítio (DONALD *et al.*, 2000).

Experimentos de clonagem identificaram uma β -lactamase classe D, OXA-24, codificada no DNA cromossômico de isolados de *A. baumannii* resistentes a imipenem e meropenem que tem atividade hidrolítica contra carbapenêmicos. Sendo assim, o gene OXA-24 pode ser usado como marcador em surtos. Além disso, o perfil da membrana externa desses isolados mostrou uma redução na expressão de duas porinas em 22 e 33 kDa quando comparados geneticamente com isolados geneticamente relacionados de *A. baumannii* sensíveis a imipenem e meropenem. A redução dessas duas porinas e a presença deste derivado OXA- β -lactamase estão envolvidas na resistência a carbapenêmicos e a epidemias hospitalares com *A. baumannii* (BOU, G. *et al.*, 2000). A enzima β -lactamase OXA-24 hidrolisa benzilpenicilina e cefaloridina, mas não possui atividade contra oxacilina, cloxacilina e metilicina. A atividade enzimática foi inibida por íons cloreto e por tazobactam. Comparações demonstraram homologia da OXA-24 β -lactamase com OXA-10, OXA-7, OXA-11 e OXA-5 β -lactamase, permitindo assim a inclusão da OXA-24 no grupo I (BOU, OLIVER, MARTINEZ-BELTRAN, 2000).

Isolados de *A. baumannii* da Espanha e Bélgica possuíam uma β -lactamase classe D com atividade contra carbapenêmicos, designadas OXA-25 e OXA-26 respectivamente, e tanto uma quanto outra possuía homologia com a enzima OXA-24 encontrada na Espanha. Em Singapura outra β -lactamase classe D foi encontrada, OXA-27, com homologia a OXA-24, OXA-25 e OXA-26, mas principalmente com a OXA-23, descrita previamente em isolados da Escócia. A presença de *A. baumannii* com a enzima OXA-23 foi detectada no Brasil 14 anos depois da primeira enzima ser identificada na Escócia (DALLA-COSTA, L.M. *et al.*, 2003).

Uma nova carbapenamase, OXA-51, geneticamente distinta de isolados de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos foi isolada na Argentina. A presença de OXA-51 em diferentes clones de *A. baumannii* obtidos de três hospitais de Buenos Aires indica uma transferência horizontal do gene codificado. Nenhuma das cefalosporinas é hidrolisada pela OXA-51, com exceção da cefaloridina. Uma lenta hidrólise de imipenem por OXA-51 foi detectada, mas não para o meropenem, e isso também foi demonstrado com OXA-23 e OXA-40. A enzima OXA-40 é codificada por um gene localizado no cromossomo, e não há evidências que sugiram associação com íntegrans (BROWN, YOUNG, AMYES, 2005). Isolados de *A. baumannii* com OXA-40 e OXA-58 juntas são responsáveis por significantes surtos nos EUA (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Nos isolados de *A. baumannii* que contêm metalo-enzimas classe B mediada por plasmídeo todos os antibióticos β -lactâmicos, exceto aztreonam, são hidrolizados. A resistência foi atribuída primariamente a β -lactamases cromossomais e a mutação nas proteínas porinas, sendo que sua atividade não pode ser neutralizada por inibidores de β -lactamase (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003; WALSH, 2007). Os genes metalo- β -lactamase estão freqüentemente associados com genes de resistência a aminoglicosídeos, comprometendo os regimes de terapêutica. Podem ser encontrados em genes cassette carregados por íntegrans classe 1 que, por sua vez, são encaixadas dentro dos transposons. A disseminação dos genes metalo- β -lactamase é caracterizada pela propagação de *bla*VIM-2, o qual acredita-se ter se originado em Portugal em 1995 e hoje está presente em 20 países (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008; WALSH, 2007).

No *A. baumannii*, metalo- β -lactamases do tipo IMP (IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6 e IMP-11) tem sido descritas no Japão e Hong-Kong, enquanto que VIM-2 na Coréia e uma nova metalo- β -lactamase, SIM-1, em Seoul (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008). As três enzimas IMP (IMP-1, IMP-2 e IMP-3) têm uma ampla atividade contra β -lactâmicos exceto monobactâmicos. IMP-1 é relativamente mais ativa contra carbenicilina do que ampicilina, enquanto que IMP-2 e IMP-3 possuem a mesma atividade contra ambas (LIVERMORE, WOODFORD, 2000).

Os primeiros relatos do aparecimento de IMP de isolados clínicos de *A. baumannii* no Brasil ocorreram em um hospital universitário. A cepa A3227 foi

isolada a partir de amostra de secreção traqueal de um paciente masculino, que desenvolveu pneumonia hospitalar durante o internamento no Hospital São Paulo. A cepa era altamente resistente a imipenem e meropenem, a cefalosporinas de espectro estendido (ceftazidima, cefepime). Em contrapartida, o isolado era sensível a aztreonam, gentamicina e ciprofloxacina e apresentava resistência intermediária a ampicilina/sulbactam e amicacina (GALES *et al.*, 2003).

Tem havido um aumento no número de relatos de organismos gram-negativos capazes de carregar genes de resistência a carbapenêmicos transferíveis, *blaIMP*. A maioria destes isolados produzem uma metalo- β -lactamase IMP-1. Variedades de IMP-1, como IMP-2 até 9, têm sido descritas em diversas espécies no mundo todo. A respeito dessas enzimas, um perfil muito amplo de substrato, incluindo cefalosporinas de espectro estendido (cefotaxima, ceftazidima, cefepime) e carbapenêmicos (imipenem, meropenem, panipenem) tem sido observado. Essas enzimas comumente não apresentam atividade contra monobactâmicos, característica observada na cepa A3227. Seria necessário saber se a cepa A3227 carrega a variação do gene *blaIMP* e se o gene está inserido no cromossomo bacteriano ou é carregado por plasmídeo. A disseminação dessa metalo-enzima pode trazer conseqüências desastrosas na terapia de infecções hospitalares sérias especialmente se for causada por isolados produtores de AmpC sendo a maioria resistente a polimixinas (GALES *et al.*, 2003; NORDMANN, POIREL, 2002).

O gene *blaIMP-1* ocorre freqüentemente como um cassete em íntegrans classe 1; *blaIMP-2* foi encontrado no íntegron, e uma localização genética similar aparece para *blaIMP-3*. Íntegrans podem ser inseridos em plasmídeos, e a transferência de IMP-1 tem sido vista em *P. aeruginosa*, *S. marcescens* e *K. pneumoniae*. A transferência de β -lactamases IMP-2 não tem sido reportada e a descoberta de IMP-3 em múltiplas genoespécies de *Acinetobacter* em Hong Kong demonstra transferência horizontal (LIVERMORE, WOODFORD, 2000; NORDMANN, POIREL, 2002).

Através do método de PCR foi possível demonstrar, em isolados de *Acinetobacter*, na Itália, a presença do gene codificado, IMP-2. Uma terceira variação, designada IMP-3, também foi identificada em inúmeros isolados de *Acinetobacter* (LIVERMORE, WOODFORD, 2000). A IMP-4 tem sido caracterizada de isolados de *Acinetobacter* resistentes a maioria dos β -lactâmicos (NORDMANN, POIREL, 2002).

As metalo-enzimas da família VIM têm uma homologia inferior a 40% com

as enzimas tipo IMP, mas ambas as famílias possuem atividade similar. Como as enzimas IMP, VIM-1 e VIM-2 podem ser expressas por um gene cassete com íntegrans. VIM-2 foi associada com plasmídeo não-conjugativo enquanto que VIM-1 não foi associada com DNA extra-cromossomal (LIVERMORE, WOODFORD, 2000).

Estudos identificaram atividade de cefalosporinases em 98% de isolados clínicos de *A. baumannii*, levando a crer que esta é a β -lactamase predominante na espécie. Quatro enzimas identificadas como cefalosporinases, denominadas ACE-1 a ACE-4, possuem pequena atividade contra penicilinas e nenhuma atividade contra aztreonam ou cefalosporinas de amplo-espectro (ceftazidima ou cefotaxima) (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Os aminoglicosídeos são utilizados amplamente para o tratamento de infecções por *Acinetobacter spp.* e o aumento do número de isolados resistentes tem sido reportado desde o final dos anos 70. Três tipos de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos foram identificadas, em adição, alguns isolados possuem mais de um gene de resistência a aminoglicosídeos. Ambos, plasmídeo e transposon, têm sido demonstrados em genes de resistência a aminoglicosídeos (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

A importância clínica do *Acinetobacter spp.* aumentou ao mesmo tempo que a dependência crescente pelas fluoroquinolonas para o tratamento de infecções graves. A resistência bacteriana pelas fluoroquinolonas desenvolve-se facilmente, e conforme outros relatos, a resistência tem sido atribuída a alterações na estrutura das subunidades de DNA girase, geralmente em mutações em *gyrA*. Os isolados de *Acinetobacter* são menos permeáveis a agentes antibacterianos que outros organismos gram-negativos, assim a resistência a fluoroquinolonas pode ser atribuída a mudanças na membrana externa que resultem na redução da permeabilidade (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Altos níveis de resistência a trimetoprim têm sido notificados e os genes para esta resistência estão freqüentemente associados com múltiplos outros genes de resistência em estruturas de transposons e plasmídeos conjugativos. Similarmente, o gene cloranfenicol acetiltransferase 1 (CAT 1) tem sido associado com DNA plasmidial e cromossomal, sugerindo que o gene CAT1 pode ser um transposon codificado e pode ter melhorado seu potencial de sobrevivência (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

Nos isolados de *A. baumannii* envolvidos em um prolongado surto hospitalar com resistência a todos os β -lactâmicos testados, o elevado nível de resistência aos β -lactâmicos não foi restaurado com ácido clavulânico, sulbactam ou tazobactam (BOU, OLIVER, MARTINEZ-BELTRAN, 2000) e métodos de tipagem molecular demonstraram que o aparecimento rápido de *A. baumannii* pan-resistente foi causado menos provavelmente pela aquisição de diferentes mecanismos de resistência preexistentes em múltiplos clones do que pela introdução de um novo clone (HSUEH *et al.*, 2002).

Quatro diferentes sinais moleculares de quorumsensing têm sido encontrados em isolados clínicos de *Acinetobacter*, com atividade máxima na fase estacionária de crescimento. Quorumsensing deve ser o mecanismo central para auto-indução de fatores múltiplos de virulência em patógenos oportunistas como o *Acinetobacter*, e esse processo pode ser estudado para implicações clínicas (JOLY-GUILLOU, 2005).

O conhecimento sobre os mecanismos de resistência poderia contribuir para uma melhor compreensão da resistência que está emergindo e do cenário epidemiológico, o qual poderia guiar os serviços de controle de infecção implementando medidas para evitar a propagação de isolados resistentes a carbapenêmicos entre os pacientes (GALES *et al.*, 2003).

3.6 TERAPIA

Infecções por *A. baumannii* estão associadas com alta mortalidade e os casos de pneumonia e bacteremia tratados inapropriadamente estão associados com essa mortalidade, portanto o tratamento deve ser considerado cuidadosamente (VILA, PACHON, 2008).

Há infecções causadas por *A. baumannii* resistente a todos os antimicrobianos comercialmente disponíveis (aminoglicosídeos, cefalosporinas, quinolonas e imipenem), o que se tornou um importante problema terapêutico (LEVIN *et al.*, 2003). Na prática, recomenda-se que todos os testes de disco difusão sensíveis sejam confirmados por testes de MIC utilizando métodos descritos pela CLSI (GALES, REIS, JONES, 2001).

Previamente, quinolonas apresentavam uma boa atividade contra isolados de *Acinetobacter* mesmo quando comparadas com cefalosporinas de amplo espectro e aminoglicosídeos. No entanto, a resistência contra este antibiótico surgiu rapidamente. A pressão de seleção causada pela utilização de fluoroquinolonas foi muito mais forte quando os agentes antimicrobianos foram administrados por via intravenosa do que quando foram administrados por via oral. Os resultados sugerem que as fluoroquinolonas devem ser utilizadas com cautela intravenosamente ou que a utilização de fluoroquinolonas deve ser interrompida em unidades onde os bacilos gram-negativos resistentes a fluoroquinolonas são prevalentes (VILA *et al.*, 2002). Verificou-se que a incidência de infecções por *A. baumannii* reduziram em UTI após a implementação de uma política que proíbe a utilização de fluoroquinolonas na terapia antimicrobiana empírica e permitiu sua utilização somente para o tratamento de infecções microbiologicamente documentadas (VILLERS *et al.*, 1998). Infecções por *A. baumannii* multi-resistentes são usualmente tratadas com imipenem, sulbactam ou colistina, mas dados mostram um aumento na resistência para os dois primeiros agente antimicrobianos. É necessário encontrar tratamentos alternativos e novas fluoroquinolonas podem ser uma opção terapêutica para infecções severas causadas por *A. baumannii* multi-resistente. A clinafloxacina tem demonstrado boa atividade contra *A. baumannii*, podendo ser uma alternativa para o tratamento dessas infecções (VILA *et al.*, 2002).

A rifampicina é um antimicrobiano que muitas vezes demonstra atividade *in vitro* contra *Acinetobacter*, mas, se usada como monoterapia, ocorre resistência durante o tratamento. Assim, se empregada, deve ser em associação com outro fármaco ativo e infelizmente só está disponível para uso oral (ANVISA, 2008). Esses relatos apóiam a terapia combinada para infecções por *Acinetobacter* multi-resistente podendo ser mais efetiva que a monoterapia e prevenindo a seleção de maior resistência. Rifampicina com imipenem ou rifampicina com ticarcilina-clavulanato-sulbactam tem mostrado eficácia *in vivo* através de experimentos (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003). Outros estudos mostraram que a rifampicina associada com a colistina ou sulbactam, fazem sinergismo contra isolados de *A. baumannii* multi-resistentes, e sugerem essa combinação como uma terapia eficaz para pacientes com infecções severas causadas por esses isolados (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002).

Para muitos isolados, a tetraciclina pode ser uma opção de tratamento viável baseada em sua atividade *in vitro* e em animais experimentais com pneumonia por *A. baumannii*, assim a utilização de doxiciclina e minociclina pode ser uma opção para pneumonia associada à ventilação mecânica. (WOOD *et al.*, 2003) A doxiciclina é um antibiótico para o qual os *Acinetobacter* freqüentemente mostram sensibilidade *in vitro*, e há alguns relatos de uso clínico com bons resultados. No entanto, esse antimicrobiano só está disponível, na apresentação para uso oral (drágeas ou comprimidos solúveis), podendo ter a biodisponibilidade diminuída em pacientes graves (ANVISA, 2008).

A tigeciclina é uma nova glicilciclina com atividade contra gram-positivos e gram-negativos, incluindo o *Acinetobacter*. Uma vantagem no uso da tigeciclina é que ela não necessita de ajuste de dose baseada na idade, insuficiência renal grave e hemodiálise (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008). Entretanto, não há ensaios clínicos controlados documentando o benefício e a segurança do uso de tigeciclina em infecções causadas por *Acinetobacter sp.* multi-resistente ou pan-resistente (ANVISA, 2008).

Inibidores da β -lactamase são β -lactâmicos designados para limitar a ação destrutiva das β -lactamases mais ativas contra os compostos β -lactâmicos ativos e usualmente sem atividade antimicrobiana. No entanto, há muitos relatos da atividade *in vitro* de sulbactam associado ou não com ampicilina contra *Acinetobacter*. Tazobactam ou clavulanato em combinação com ticarcilina tem mostrado boa atividade *in vitro* (LEVIN *et al.*, 2003). Uma combinação “não-clássica” de antibióticos; como ticarcilina com ácido clavulânico ou sulbactam; tem se mostrado promissores no tratamento de infecções sistêmicas causadas por isolados multi-resistentes (TOWNER, 1997).

Muito pouco da maioria dos antibióticos são realmente efetivos para o tratamento de infecção hospitalar severa causada por *Acinetobacter spp.*, particularmente nos pacientes de UTI. Antibióticos β -lactâmicos eram utilizados após teste de sensibilidade *in vitro*. Ticarcilina, freqüentemente combinada com sulbactam, ceftazidima ou imipenem, pode ser útil. Aminoglicosídeos podem ser utilizados com sucesso em combinação com um efetivo β -lactâmico e outras combinações de β -lactâmicos com fluoroquinolonas ou rifampicina têm sido propostas (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996).

O sulbactam é um β -lactâmico com propriedades similares a das aminopenicilinas, mas possui atividade antimicrobiana limitada, mesmo sendo ativo contra espécies de *Acinetobacter* (LEVIN *et al.*, 2003).

Os únicos antimicrobianos para os quais há literatura sugerindo eficácia semelhante à dos carbapenêmicos em infecções graves por *Acinetobacter* sp são sulbactam e as polimixinas (colistina e polimixina B). Pela notória maior toxicidade e por terem atividade também contra *Pseudomonas* multi-resistente, as polimixinas devem ser reservadas como a última opção. O sulbactam pode ser utilizado sozinho com segurança em terapia alternativa ao imipenem, sem risco de vida, diversificando a política de antibióticos no tratamento de isolados resistentes a carbapenêmicos, como foi demonstrado em modelos experimentais com pneumonia (CORBELLA *et al.*, 1998; LEVIN *et al.*, 2003). Assim, se o *Acinetobacter* for sensível ao sulbactam, o tratamento preferido é com ampicilina-sulbactam ou amoxicilina-sulbactam em altas doses (ANVISA, 2008; CISNEROS *et al.*, 1996; GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008). O tratamento realizado em estudo com ampicilina/sulbactam e imipenem demonstrou eficácia de 87,5 e 83% respectivamente (CISNEROS *et al.*, 1996).

Estudos comparando o uso de ampicilina/sulbactam com imipenem/cilastatina para tratamento de pneumonia associada à ventilação mecânica por *Acinetobacter* concluíram que ambas são efetivas, com eficácia foi de 93 e 83% respectivamente, corroborando com outro estudo que demonstrou que ampicilina/sulbactam e imipenem obtiveram eficácia de 87,5 e 83% respectivamente (CISNEROS *et al.*, 1996; CORBELLA *et al.*, 1998; LEVIN *et al.*, 2003; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003). Estudos também concluíram que a combinação de sulbactam e meropenem demonstra sinergismo ou sinergismo parcial para maioria dos isolados de *A. baumannii* (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

O tratamento de escolha para bacteremia por *A. baumannii* não está bem definido. O tratamento usual é com β -lactâmicos ativos sozinhos ou em associação com aminoglicosídeos, similar ao tratamento da bacteremia causada por outros bacilos gram-negativos. Antes de iniciar o tratamento é importante uma avaliação clínica do paciente a fim de eliminar as possibilidades de uma pseudobacteremia, evitando um tratamento desnecessário. A eficácia do sulbactam em infecções experimentais causadas por *A. baumannii* sensíveis foi similar ao do imipenem. Além

disso, o sulbactam tem sido efetivo no tratamento de bacteremia com meningite causada por *A. baumannii* multi-resistente (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002).

Os carbapenêmicos possuem um amplo espectro e são usualmente os antibióticos de escolha para o tratamento de infecções severas causadas por *A. baumannii*. O uso de imipenem era considerado o “gold standard” na terapia de infecções severas, no entanto relatos de isolados imipenem-resistentes têm aumentado continuamente em poucos anos, e freqüentemente apresentam multi-resistência (BARAN *et al.*, 2008; LIVERMORE, WOODFORD, 2000; MOTAOUAKKIL *et al.*, 2006). Os relatos de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos tem se acumulado de toda parte do mundo, incluindo Argentina, Bélgica, Brasil, Cuba, Inglaterra, Singapura, Espanha e outros (CORBELLA *et al.*, 2000).

Nos últimos relatos, isolados de *A. baumannii* multi-resistente tratados com combinações de imipenem mais amicacina ou tobramicina tiveram uma atividade bactericida melhor do que imipenem-sulbactam e diferentemente de outros relatos, combinações testada de imipenem acrescido de amicacina, ciprofloxacina e ampicilina-sulbactam, exibiram fraca atividade contra os isolados pan-resistentes de *A. baumannii* (HSUEH *et al.*, 2002).

CISNERO e RODRIGUEZ-BANO (2002) demonstraram que imipenem utilizado como monoterapia é tão eficaz quanto à terapia de imipenem com amicacina para o tratamento de pneumonias resultando numa cura de 83% dos casos.

Doripenem, um novo carbapenêmico que é estável na presença de dehidropeptidase I renal não requerendo co-administração de um inibidor relevante, é também ativo *in vitro* contra isolados de *A. baumannii* carbapenamase negativos, incluindo alguns isolados resistentes a antigos carbapenêmicos. No entanto, experiências clínicas ainda não foram realizadas e o uso inapropriado e indiscriminado também pode levar a resistência como em outros antibióticos (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

As polimixinas são um grupo de peptídios policatiônicos naturalmente sintetizados por *Bacillus polymyxa*. Os membros desta classe (colistina e polimixina B) atuam principalmente sobre a parede celular das bactérias gram-negativas, levando a mudanças rápidas na permeabilidade da membrana citoplasmática resultando em morte celular. Essas drogas atravessam a membrana externa por competição de cátions bivalentes e atravessam não covalentemente a ponte

adjacente de componentes polissacarídeos. Em seguida, a membrana externa torna-se distorcida e mais permeável. Das cinco polimixinas reconhecidas (A a E), somente a polimixina B e E (colistina) tem utilização terapêutica (GALES, REIS, JONES, 2001).

A colistina foi introduzida inicialmente em 1952 e foi utilizada até o início dos anos de 1980 para tratar infecções causadas por microrganismos gram-negativos. Ela foi abandonada, principalmente devido sua toxicidade, quando cefalosporinas de segunda e terceira geração tornaram-se disponíveis. No início do século XXI, o aumento na prevalência de organismos gram-negativos multi-resistentes reacendeu o interesse pela colistina. Ela tem sido utilizada como último recurso em pacientes com sérias infecções e demonstra eficácia aceitável no tratamento (KALLEL *et al.*, 2006), porém raramente penetra a barreira hemato-encefálica (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002).

Duas formas de colistina estão disponíveis comercialmente: sulfato de colistina como tabletes ou xarope para descontaminação intestinal e como pó utilizado topicamente para o tratamento de infecções cutâneas e colistina metanesulfonato (CMS), também sob os nomes colistimetato de sódio, colistimetanosulfato pentassódico ou colistina sulfonil metato (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

A polimixina B e colistina exibem um espectro de ação quase idênticos com atividade excelente contra *P.aeruginosa* e *A. baumannii*. Em contrapartida, oferecem uma atividade limitada contra alguns bacilos não-fermentadores como a *Burkholderia cepacia* (GALES, REIS, JONES, 2001). Ambas são drogas nefrotóxicas, neurotóxicas e com capacidade de causar bloqueio neuro-muscular (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002).

A colistina é conhecida particularmente por sua nefrotoxicidade, no entanto, dados recentes sugerem que colistina é segura e efetiva no tratamento de infecções hospitalares causadas por *A. baumannii* e *P.aeruginosa* multi-resistentes (KALLEL *et al.*, 2006). Avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, de toxicidade e resposta clínica ao regime parenteral de polimixinas parecem justificadas (GALES, REIS, JONES, 2001). Para sua utilização é necessário ajustar as doses para pacientes com função renal alterada e monitorá-los de perto (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002). Dados recentes indicam que a toxicidade relacionada à colistina pode ser menos proeminente do que se pensava, sendo uma alternativa

adequada em casos esporádicos de infecção hospitalar causada por *A. baumannii* multi-resistente (MOTAOUAKKIL *et al.*, 2006).

O tratamento das infecções clínicas causadas por *A. baumannii* está comprometido pela multi-resistência a antibióticos usualmente utilizados como β -lactâmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e cefalosporinas; tendo como alternativa o uso de colistina e polimixina B (BOU *et al.*, 2000; CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002; LEVIN *et al.*, 2003; ZARRILLI *et al.*, 2004). Esta realidade demonstra a necessidade de encontrar alternativas terapêuticas além da colistina para o tratamento das infecções causadas por *A. baumannii* (BARAN *et al.*, 2008; VILA *et al.*, 2002). A atividade *in vitro* da colistina tem um aumento significativo na presença de rifampicina, e esta combinação pode ser proposta para administração *in vivo* (MOTAOUAKKIL *et al.*, 2006).

Em 1992, isolados de *A. baumannii* multi-resistente sensíveis somente a imipenem, sulbactam e colistina foram encontrados, e mesmo com a introdução de um programa de controle intensivo o surto persistiu e um novo clone de *A. baumannii* surgiu sensível somente a colistina. Como o trato digestivo havia se mostrado o maior reservatório para infecção em UTI foi sugerida uma descontaminação seletiva efetiva do trato digestivo como um instrumento a mais para ajudar a controlar os surtos. Essa descontaminação seletiva do trato digestivo consiste na combinação de polimixina E e tobramicina administrados via oral, quatro vezes ao dia, juntamente com a aplicação de ambos os antibióticos nas margens da gengiva e orofaringe, quatro vezes ao dia, iniciado no dia da detecção da colonização fecal e mantido até a alta do paciente da UTI (AGUSTÍ *et al.*, 2002). A profilaxia com antibióticos tópicos ou sistêmicos pode reduzir a infecção do trato respiratório e a mortalidade em pacientes críticos (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

A pneumonia é a infecção hospitalar mais séria causada por *A. baumannii* multi-resistente, a polimixina aerossol e colistina aerossol podem ser usadas para prevenir infecções do trato respiratório em pacientes com ventilação mecânica e pacientes com fibrose cística, porém o monitoramento é necessário devido à possibilidade de insuficiência respiratória, além do aumento da resistência bacteriana intrínseca (MONTERO *et al.*, 2002; MOTAOUAKKIL *et al.*, 2006; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

Com a resistência emergente de bacilos gram-negativos, tem havido uma necessidade de utilização de polimixinas via parenteral associada com a necessidade de um método com respostas clínicas confiáveis (AYAN *et al.*, 2003; GALES, REIS, JONES, 2001; SAUGAR *et al.*, 2002). A utilização intravenosa de colistina é uma promessa para o tratamento de *A. baumannii* multi-resistente (PODNOS *et al.*, 2001), mas resistência a este agente antimicrobiano já tem sido notificada (MATTHAIYOU *et al.*, 2008). Um estudo da MIC da colistina com isolados clínicos de *Acinetobacter* indicaram a presença de poucos isolados resistentes e outros estudos reportam a resistência a polimixina B durante o uso como monoterapia. A possibilidade de terapia combinada para infecção por *A. baumannii* multi-resistente ser mais efetiva que a monoterapia na prevenção da seleção de isolados resistentes é suportada através de estudos que demonstram que isolados de *A. baumannii* com alta resistência podem ser inibidos *in vitro* pela combinação de dois agentes antimicrobianos (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003; SMOLYAKOV *et al.*, 2003). Se a redução da sensibilidade à polimixinas correlacionar-se com uma má resposta clínica, o resultado pode ser desastroso, não deixando nenhuma droga eficaz no tratamento de infecções sérias causadas por isolados multi-resistentes de *Acinetobacter spp* (GALES, REIS, JONES, 2001).

Um estudo sugeriu que os fatores de risco associados com os isolados resistentes a colistina foram: idade, tempo de permanência na UTI, procedimentos cirúrgicos, uso de colistina, uso de monobactâmicos, tempo de uso de colistina, tempo de uso de agentes antifúngicos. Sendo que o único fator de risco independente foi o uso de colistina. Assim é possível concluir que patógenos resistentes a colistina têm sido associados ao uso inapropriado de colistina (MATTHAIYOU *et al.*, 2008).

Para manter a eficácia da colistina e seu potencial contra isolados de *A. baumannii* multiresistentes ela não deve ser utilizada casualmente, mas somente sob restritas indicações como nas infecções severas provado *in vitro* ser o único antibiótico com atividade (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

3.7 PREVENÇÃO

A vigilância epidemiológica é um elemento crítico essencial para um programa de controle de infecção bem sucedido especialmente recomendado para UTI, a fim de aumentar a consciência e de identificar áreas a serem melhoradas (AGODI *et al.*, 2006). Os programas de vigilância são viáveis e oferecem importantes informações sobre a tendência da bactéria de adquirir resistência, pela localização geográfica e tipo da doença na comunidade e hospitais. As vigilâncias em UTIs oferecem aparentemente uma única oportunidade de detectar a bactéria resistente em emergência usando agentes sentinelas, especialmente nas unidades com alta densidade no uso de antimicrobianos (MENDES *et al.*, 2005).

Muitos isolados de *A. baumannii* têm sido obtidos do ambiente hospitalar e a transmissão cruzada por esta rota é uma das mais importantes na manutenção dos surtos hospitalares. Como parte de estratégias de controle de surtos, medidas padrão de controle de infecção, especialmente desinfecção das mãos após contato com os pacientes, limpeza e desinfecção das superfícies dos quartos e equipamentos, e educação continuada da equipe de saúde são todas necessárias (AYAN *et al.*, 2003). Isto é, a transmissão cruzada pode ocorrer por descontaminação inadequada de equipamentos, da má higiene das mãos, da falha na troca das luvas entre contatos com diferentes pacientes e da limpeza insuficiente das áreas clínicas (AGODI *et al.*, 2006).

As medidas de controle inicial devem compreender isolamento do paciente colonizado ou infectado para limitar a disseminação do surto no ambiente (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; DY *et al.*, 1999). A implementação das precauções padrão é a estratégia seguinte para o sucesso na prevenção de infecções cruzadas: higienização de mãos; sendo esta a mais simples, menos dispendiosa e mais relevante medida de precaução no combate a disseminação de agentes infecciosos, cuidados no descarte de artigos perfurocortantes; uso de EPI (Equipamentos de Proteção Individual) conforme risco de contato de material biológico com o profissional de saúde; cuidados com artigos, roupas, equipamentos e superfícies. Os aventais também devem ser usados pela equipe durante os cuidados com pacientes infectados com microrganismos epidemiologicamente importantes para reduzir a oportunidade de transmissão de patógenos, dos

pacientes ou de itens em seu ambiente, a outros pacientes ou outros ambientes; quando os aventais são usados com este propósito, eles devem ser removidos antes da saída do quarto do paciente (ANVISA, 2008). O controle no uso de antimicrobianos é parte importante nas medidas de prevenção contra infecção por *Acinetobacter spp* (BERGOGNE-BÉRÉZIN, TOWNER, 1996; DY *et al.*, 1999; JAWAD *et al.*, 1998).

O programa de controle e prevenção de infecções em UTIs é muito importante na redução da incidência, na prevenção de multi-resistência microbiana, na redução de custos hospitalares e na melhora do prognóstico dos pacientes (KATSARAGAKIS *et al.*, 2008). É de extrema importância o hospital ser capaz de identificar os pacientes com altos riscos de aquisição de *A.baumannii* resistente e iniciar rapidamente intervenção, isolamento e tratamento adequado (MAHGOUN, AHMED, GLATT, 2002). Isto é, uma rápida e confiável detecção de isolados de *A. baumannii* com potencial epidêmico em laboratório de microbiologia clínica é importante para medidas de controle antecipado da instituição (KOELEMAN *et al.*, 2001), considerando que esses isolados são de fácil propagação e podem persistir por muito tempo no ambiente hospitalar (PODNOS *et al.*, 2001).

Culturas de vigilância visando identificar a presença da bactéria entre profissionais de saúde podem ser realizadas eventualmente como parte da estratégia de investigação de surtos, enquanto que as culturas de vigilância em ambiente somente devem ser realizadas em situações de surtos hospitalares visando identificar potenciais focos de disseminação ambientais (ANVISA, 2008; D'AGATA, THAYER, SCHAFFNER, 2000).

Uma vez detectada uma área específica do hospital contaminada vários níveis de intervenção devem ser realizadas para reduzir a incidência e prevalência das infecções por *A. baumannii* multi-resistente (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003). A descontaminação ambiental com hipoclorito tem sido reportada como de grande importância para o controle dos surtos (GIAMARELLOU, ANTONIADOU, KANELLAKOPOULOU, 2008).

Em pacientes com isolados clínicos de *A. baumannii*, colonização gastrointestinal e de pele devem ser apurados e então monitorados para mudar padrões de suscetibilidade (DY *et al.*, 1999). A descontaminação seletiva do trato digestivo pode ser considerada uma medida adicional no controle de *A. baumannii* (CORBELLA *et al.*, 2000), porém estratégias diretas contra a colonização do trato

digestivo, poderão ser ineficientes se a colonização da pele for um fator importante na transmissão nosocomial (DY *et al.*, 1999).

AGUSTÍ *et al.* (2002), demonstrou que o efeito da descontaminação seletiva do trato digestivo foi significativo na redução de amostras clínicas faringianas e fecais positivas, reduzindo o reservatório de *A. baumannii* no trato digestivo. Em contraste, a colonização cutânea nos pacientes não sofreu efeito com a descontaminação seletiva do trato digestivo, confirmando a importância da colonização da pele como um habitat natural na epidemiologia do *A. baumannii*.

Como as colonizações podem ser seguidas por infecções invasivas (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002), a erradicação deste patógeno requer a implantação de práticas rigorosas de controle de infecção e terapia antimicrobiana efetiva. Uma política de redução de uso de antimicrobianos pode resultar em uma redução de custos em antibióticos e redução das infecções hospitalares por microrganismos resistentes (KATSARAGAKIS, *et al.*, 2008).

Estudos têm mostrado que profilaxia antibacteriana com agentes tópicos ou sistêmicos pode diminuir infecções do trato respiratório e mortalidade em pacientes críticos. Polimixina e colistina em aerossol foram utilizadas para prevenir infecções do trato respiratório causadas por *P.aeruginosa* em pacientes com ventilação mecânica e pacientes com fibrose cística. Infecções e colonizações foram eliminadas por intensas medidas de controle para infecção, e com utilização de polimixina B em feridas. Estas podem ser opções para reduzir a colonização e a infecção por *A. baumannii* multi-resistente (CISNEROS, RODRIGUEZ-BANO, 2002; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

A emergência do *Acinetobacter* sp resistente a carbapenêmicos impõe um rigor à adesão às precauções padrão como medidas básicas de prevenção de transmissão de microrganismos multi-resistentes e da adoção das precauções de contato como ampliação e reforço neste bloqueio. Rotineiramente, para identificação de possíveis portadores do *Acinetobacter* sp. resistente aos carbapenêmicos que provenham de outras instituições, recomenda-se a coleta de *swabs* a todos os pacientes que tenham hospitalização prévia nos últimos 90 dias oriundos de outros hospitais, serviços de hemodiálise e clínicas geriátricas. Até que se tornem conhecidos os resultados dos exames bacteriológicos, estes pacientes devem permanecer submetidos a medidas de precauções de contato para a assistência. As precauções podem ser descontinuadas caso os resultados sejam negativos

(ANVISA, 2008). A restrição no uso de cefalosporinas de última geração, aminoglicosídeos, carbapenêmicos e o cumprimento de um rigoroso protocolo de medidas básicas podem ter um forte impacto sobre os surtos causados por *A. baumannii* embora a resistência ao carbapenêmico não possa ser eliminada (CORBELLA *et al.*, 2000; SMOLYAKOV *et al.*, 2003; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

Algumas medidas de controle intensivas já implantadas e que obtiveram sucesso foram à limpeza profunda de todos os objetos e materiais da UTI, pintura nova na unidade, instruções de técnicas de lavagem das mãos e troca de luvas para todos os membros da unidade, isolamento de pacientes colonizados e infectados, e educação continuada para todos que obtiverem cultura das mãos positiva (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003). Outras medidas adotadas com sucesso iniciaram com o isolamento com restrição de contato (incluindo batas, luvas e meticulosa técnica de limpeza das mãos com álcool gel). Limpeza do equipamento de cada quarto e esterilização do equipamento de ventilação mecânica. Cada paciente com seus próprios equipamentos (como estetoscópio e equipamento ventilação). Re-educação da equipe de saúde, médicos e visitantes da UTI ressaltando a gravidade do problema e as medidas de barreira, as precauções de isolamento e a lavagem das mãos como as melhores medidas para parar a transmissão entre pacientes. Culturas do ambiente foram freqüentemente obtidas para pesquisa de *A. baumannii* multi-resistente (PODNOS *et al.*, 2001).

A natureza clonal e a propagação de muitos focos de *A. baumannii* multi-resistente, requerem estreita colaboração entre controle de infecção, cuidados intensivos, microbiologia, farmácia e limpeza (URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 LOCAL DE PESQUISA

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Cajuru, um hospital terciário de referência no atendimento em emergência e trauma, sendo um dos maiores na região sul do Brasil.

Neste hospital são encontrados os serviços de pediatria, neurologia, neurocirurgia, dermatologia, clínica médica, cirurgia geral, urologia, nefrologia, otorrinolaringologia, cirurgia plástica, cirurgia do crânio maxilo facial, pneumologia, geriatria, cirurgia pediátrica, cirurgia vascular, cirurgia torácica, anestesiologia, radiologia, oftalmologia, broncoscopia, colonoscopia, endoscopia digestiva e outros.

O hospital realizou uma média anual entre os anos de 2006 e 2007 de 16434 internamentos, sendo composto por 287 leitos, dos quais 31 são referentes às três UTIs, as quais apresentaram uma média anual no mesmo período de 1223 internamentos.

4.2 DELINEAMENTO

Análise prospectiva de uma série de casos de infecções hospitalares causadas por *A.baumannii* e outros microrganismos, ocorrido em UTI no período de 1° de janeiro a 31 de dezembro de 2008.

4.3 SELEÇÃO DOS CASOS EM ESTUDO

A seleção dos pacientes com infecção hospitalar foi baseada na classificação determinada pela ANVISA (1998) em que as infecções hospitalares são todas as infecções clínicas adquiridas após 72 horas de internamento do paciente e que não estão relacionadas com a internação do paciente.

4.4 ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO

A coleta de material biológico foi realizada em pacientes com suspeita médica de infecção hospitalar na UTI.

O isolamento e identificação dos microrganismos a partir das fontes de cultura foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas, Setor de Microbiologia do Hospital Universitário Cajuru.

A identificação dos isolados de *P. aeruginosa* e *Staphylococcus spp* foi realizada por método manual e a identificação dos isolados de *A. baumannii* foi realizada por método manual e confirmada por método automatizado.

A determinação do perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* seguiu as normas determinadas pela CLSI e estes foram classificados em sensíveis, quando sensíveis a mais de dois antibióticos testados, multi-resistente (MR), quando sensíveis a apenas dois antimicrobianos testados, e pan-resistente (PAN), quando sensíveis a apenas um antimicrobiano testado.

4.4.1 Método Manual

O método manual incluiu o isolamento e a identificação de *P. aeruginosa*, *Staphylococcus spp* e *A. baumannii*.

O isolamento da *P. aeruginosa* foi realizado em ágar MacConkey e a identificação feita através de bacterioscopia com coloração Gram e das provas bioquímicas: oxidase, motilidade, OFG, crescimento a 42° C, gelatina, esculina, polimixina, lisina e arginina.

O isolamento do *Staphylococcus spp* foi feito em ágar Sangue e a identificação feita através de bacterioscopia com coloração Gram e das provas bioquímicas: catalase, motilidade, NaCl 5%, oxidase e aerobiose estrita. A identificação dos isolados de *S. aureus* foi feita através das provas bioquímicas de coagulase, DNase, PYR, novobiocina, uréia e polimixina.

O isolamento do *A. baumannii* foi realizado em ágar MacConkey e a identificação feita através de bacterioscopia com coloração Gram e das provas bioquímicas: oxidase, motilidade, OFG, crescimento a 42° C, citrato, gelatina e malonato. A identificação das espécies de *Acinetobacter spp* foi baseada nas provas de OF-glicose, crescimento a 42° C, citrato, gelatina, hemólise em ágar Sangue, oxidase, motilidade e malonato.

O perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* foi determinado pelo método de Kirby-Bauer, em ágar Mueller-Hinton, com a utilização dos discos de ceftazidima, imipenem, meropenem, amicacina, gentamicina, ampicilina/sulbactam, cefepima, ciprofloxicina, sulfametoxazol/trimetropim, tigeciclina, aztreonam e polimixina B. A interpretação dos isolados sensíveis, intermediários e resistentes foi baseada nos critérios determinados pelo CLSI.

4.4.2 Método Automatizado

O sistema automatizado foi realizado para confirmação do método manual e compreendeu a utilização do equipamento VITEK 120, dedicado a identificação de bactérias e leveduras e a testes de sensibilidade a bactérias não fastidiosas (FIG. 1).

Para o controle de qualidade da identificação de microrganismos gram-negativos utilizou-se cepas padrão de *A.baumannii* ATCC19606, *P.aeruginosa* ATCC 27853 e *K.pneumoniae* ATCC 13883.

O sistema VITEK 120 necessita de duas a dezoito horas para identificação e determinação do perfil de sensibilidade das cepas de *A.baumannii*.

As provas realizadas para identificação compreendem: DP300, p-cumárico, controle do crescimento, acetamida, esculina, indican vegetal (indoxil-beta-D-glucosídeo), uréia, citrato, malonato, triptofano, polimixina B, glucose, lactose, maltose, manitol, xilose (oxidativa), rafinose, sorbitol, sacarose, inositol, adonitol, ramnose, L-arabinose, glucose (fermentativa), H₂S, fermentação de ONPG (O-nitrofenil-beta-D-galacto-piranosido), controle de bases de descarboxilase (lisina, ornitina e arginina) (FIG. 2).

O perfil de sensibilidade é feito testando: amoxicilina/ác.clavulânico, ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefepima, cefmetazol, cefotetan, cefpodoxima, ciprofloxacina, imipenem, levofloxacina, lomefloxacina, meropenem, minociclina, norfloxacina, ofloxacina, piperacilina/tazobactam e ticarcilina/ác.clavulânico.



FIGURA 1 – EQUIPAMENTO VITEK 120
FONTE – Laboratório de Análises Clínicas do HUC

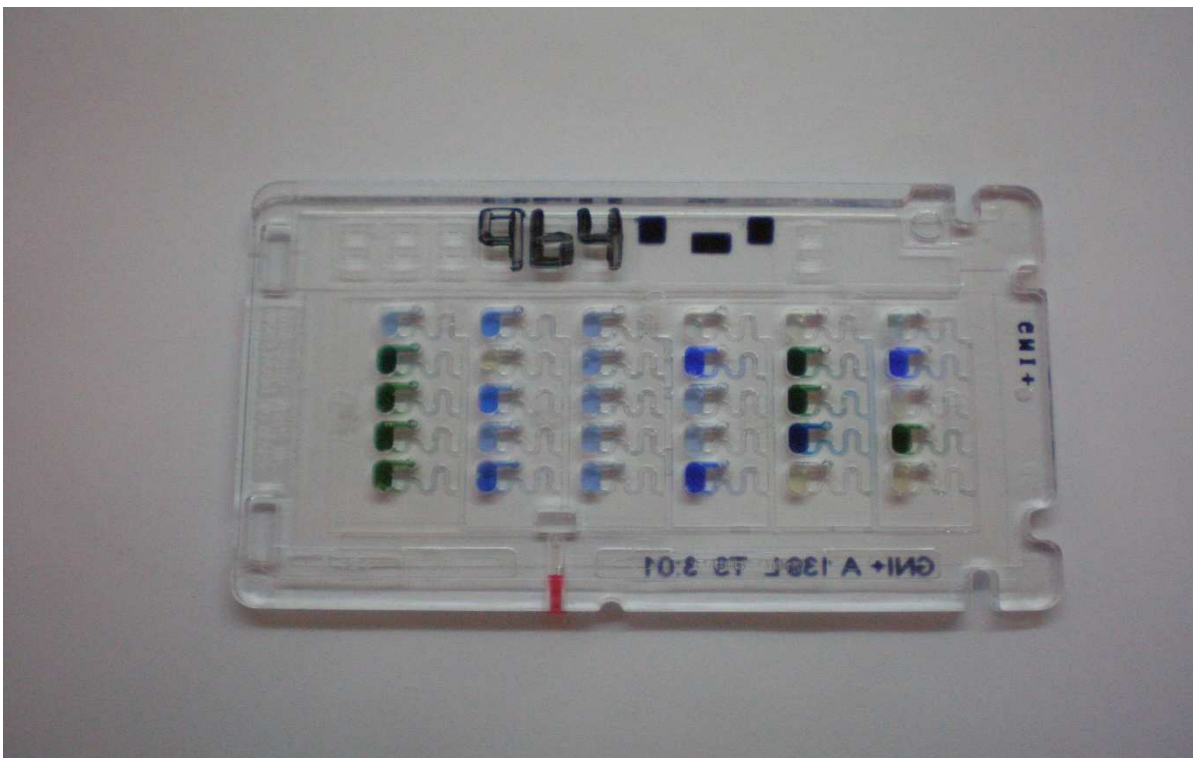


FIGURA 2 - SISTEMA DE IDENTIFICAÇÃO VITEK 120
FONTE – Laboratório de Análises Clínicas do HUC

4.5 APLICAÇÕES DE INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

4.5.1 Protocolo de Pesquisa

A análise dos fatores de exposição dos pacientes compreendeu a utilização de um protocolo de pesquisa pré-determinado desenvolvido junto ao serviço de controle de infecções relacionadas à saúde, aplicado a todos os pacientes com infecção hospitalar internados na UTI através de busca ativa utilizando-se prontuários médicos e fichas de notificação do serviço de controle de infecção relacionada à saúde.

As variáveis em estudo presentes no protocolo de pesquisa compreenderam: idade, gênero, internamento prévio, número de dias de internamento em UTI antes de isolar o microrganismo, perfil de sensibilidade antimicrobiana dos isolados de *A. baumannii*, diagnóstico de internamento (trauma, cirúrgico e clínico), presença de co-morbidade (diabetes, hipertensão, cardiopatia e neoplasia), fonte de cultura positiva, utilização de procedimento invasivo prévio (entubação, ventilação mecânica, cateter venoso central e cateter urinário), antibiótico terapia prévia, realização de procedimento cirúrgico prévio e mortalidade (ANEXO 1).

4.5.2 Sistema APACHE II

Foi utilizado o sistema de classificação de prognóstico que calcula mediante um sistema de pontuação a mortalidade estimada denominado índice APACHE II (ANEXO 2).

O índice APACHE II foi aplicado através de um formulário eletrônico on-line, disponível em www.medicinaintensiva.com.br/ApacheScore. Este formulário é composto por variáveis as quais são atribuídos valores (pontos) de acordo com o quadro clínico do paciente. Essas variáveis são: temperatura (°C), pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória, Ph e HCO₃ arterial, nível sérico

de sódio, potássio e creatinina, hematócrito, número total de leucócitos, escala de Glasgow (escala de coma) e realização de cirurgia.

A aplicação do sistema APACHE II foi feita após a admissão imediata do paciente na UTI para classificação da gravidade da doença e cálculo da mortalidade estimada no momento do internamento na unidade.

4.6 DETERMINAÇÃO DOS FATORES RISCO

A análise estatística foi realizada para analisar a relevância dos fatores críticos aos quais os pacientes estiveram expostos e assim determinar quais fatores eram relevantes e não relevantes como fatores de risco (TABELA 1).

Para comparação entre os fatores relevantes e não relevantes foi feita uma análise de freqüências aplicando o teste de qui-quadrado. Para comparação entre médias de internamento foi realizado o teste t para amostras independentes.

As análises foram realizadas em planilha do Excel (Microsoft) ou pelo pacote estatístico Statistica 8.0 (StatSoft).

TABELA 1 – COMPARAÇÃO DOS FATORES DE RISCO RELEVANTES E NÃO RELEVANTES

FATORES CRÍTICOS	RELEVANTE	NÃO RELEVANTE
Idade		
Gênero		
Internamento prévio		
Dias na UTI antes da infecção hospitalar		
Perfil sensibilidade de <i>A. baumannii</i>		
Diagnóstico de internamento		
Co-morbidade		
Fonte de cultura positiva		
Utilização de procedimento invasivo prévio		
Antibióticoterapia prévia		
Procedimento cirúrgico prévio		
APACHE II		

FONTE – O autor

5 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os pacientes internados na UTI com manifestações clínicas de infecção e suspeita de infecção hospitalar foram submetidos a coleta de material biológico de acordo com a suspeita da infecção, assim as fontes de cultura positiva demonstraram o local da infecção. Na TABELA 2 é possível verificar que a maioria das fontes de cultura positiva correspondeu ao aspirado traqueal, 76,8%, e também ao lavado brônquico alveolar confirmando o quadro clínico de pneumonia que foi a infecção hospitalar predominante seguida de septicemia, confirmada através de hemocultura e cultura de ponta de cateter; infecções de pele, confirmada através de cultura de ferida cirúrgica e secreção de abscesso; e meningite secundária, confirmada através de cultura do líquido cefaloraquidiano.

TABELA 2 – FONTE DE CULTURA POSITIVA DE MICRORGANISMOS ISOLADOS

Fonte de Cultura	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	SCN
Aspirado traqueal	69	14	1	0
LBA	4	1	0	0
Hemocultura	5	0	0	3
Ferida Cirúrgica	2	2	0	0
Ponta de Cateter	2	0	0	3
Urina	0	0	0	0
Cateter Uretral	0	0	0	0
Secreção Abscesso	1	0	0	0
LCR	2	0	0	0
Secreção Uretral	0	0	0	0

FONTE – O autor

LEGENDA –SCN: *Staphylococcus coagulase negativa*, LBA: lavado brônquico alveolar LCR: líquido cefaloraquidiano

No período em estudo ocorreram 108 casos de infecções hospitalares nas três UTIs, sendo que o total de internamento no mesmo período foi de 1089 pacientes, levando a uma taxa anual de infecção hospitalar de 9,92%. Dos casos ocorridos, 85 deles corresponderam a infecções por *A. baumannii*, enquanto que os outros 23 ocorreram por outros microrganismos, sendo o principal deles *P. aeruginosa* (TABELA 3).

TABELA 3 – MICRORGANISMOS CAUSADORES DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Microrganismo	Nº Infecções Hospitalares
<i>A. baumannii</i>	85
<i>P. aeruginosa</i>	17
<i>S. aureus</i>	1
SCN	6

FONTE – O autor

LEGENDA - SCN: *Staphylococcus coagulase negativa*

A identificação dos isolados de *P. aeruginosa* envolvidos nas infecções hospitalares foi realizada através do isolamento do microrganismo em ágar MacConkey com posterior realização de provas bioquímicas, conforme descrito na TABELA 4.

TABELA 4 – PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA *P. aeruginosa*

MacConkey	Oxidase	Motilidade	OFG	Cresc. 42° C	Gelatina	Esculina	Polimixina	Lisina	Arginina
P	P	P	O	P	P	N	S	N	P

FONTE - Detecção e Identificação de Bactérias de Interesse Médico Módulo V, ANVISA, 2004

LEGENDA – P: positivo; N: negativo; S: sensível

A identificação dos isolados de *Staphylococcus spp* envolvidos nas infecções hospitalares foi realizada através do isolamento do microrganismo em ágar Sangue e de provas bioquímicas (TABELA 5). A identificação da espécie *Staphylococcus aureus* foi baseada nas provas bioquímicas descritas na TABELA 6, e todas as outras espécies de *Staphylococcus* foram denominadas *Staphylococcus coagulase negativa*.

TABELA 5 – PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA *Staphylococcus spp*

Catalase	Motilidade	NaCl 5%	Oxidase	Aeróbio Estrito
POS	NEG	POS	NEG	NEG

FONTE - Detecção e Identificação de Bactérias de Interesse Médico Módulo V, ANVISA, 2004

LEGENDA – POS: positivo; NEG: negativo

TABELA 6 – PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA *Staphylococcus aureus*

Espécie	Coagulase	DNase	PYR	Novobiocina	Uréia	Polimixina
<i>S. aureus</i>	P	P	N	S	V	R

FONTE - Detecção e Identificação de Bactérias de Interesse Médico Módulo V, ANVISA, 2004

LEGENDA – P: positivo; N: negativo; S: sensível; R: resistente; V: variável

O isolamento do *Acinetobacter spp* foi feito em ágar MacConkey (FIG. 3) e a realização das provas bioquímicas para identificação compreendeu: oxidase, motilidade, oxidação fermentação da glicose de Leifson (OFG), crescimento a 42°C, citrato, gelatina e malonato como mostra a TABELA 7.

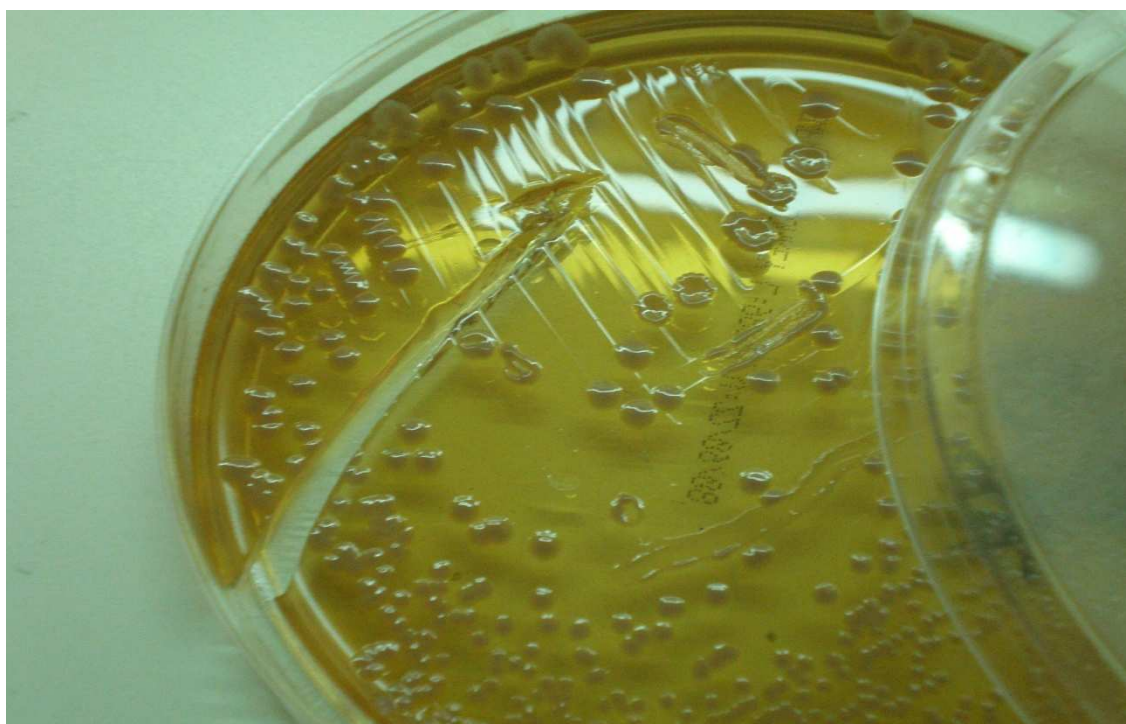


FIGURA 3 - ISOLAMENTO DE *A. baumannii* EM AGAR MACCONKEY

FONTE – Laboratório de Análises Clínicas do HUC

TABELA 7 - PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA *Acinetobacter spp*

Oxidase	Motilidade	OFG	Cresc. 42°C	Citrato	Gelatina	Malonato
NEG	NEG	O	POS	POS	NEG	POS

FONTE - Detecção e Identificação de Bactérias de Interesse Médico Módulo V, ANVISA, 2004

LEGENDA – O: oxidativo; POS: positivo; NEG: negativo

A diferenciação entre as espécies de *Acinetobacter spp* identificadas a partir das provas bioquímicas foi feita de acordo com a TABELA 8.

TABELA 8 - PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA PARA ESPÉCIES DE *Acinetobacter*

FONTE - Detecção e Identificação de Bactérias de Interesse Médico Módulo V, ANVISA, 2004

	OFG	Cresc. 42°C	Citrato	Gelatina	Hemólise	Oxidase	Motilidade	Malonato
<i>A. baumannii</i>	O	P	P	N	N	N	N	P
<i>A. calcoaceticus</i>	I	N	P	N	N	N	N	P
<i>A. haemolyticus</i>	I/O	N	P	P	P	N	N	N
<i>A. Iwoffii</i>	I	N	N	N	N	N	N	N

LEGENDA – O: oxidativo; I: inerte; I/O: inerte/oxidativo; P: positivo; N: negativo

A ausência de hemólise dos isolados de *A. baumannii* em ágar Sangue é demonstrada na FIG. 4.

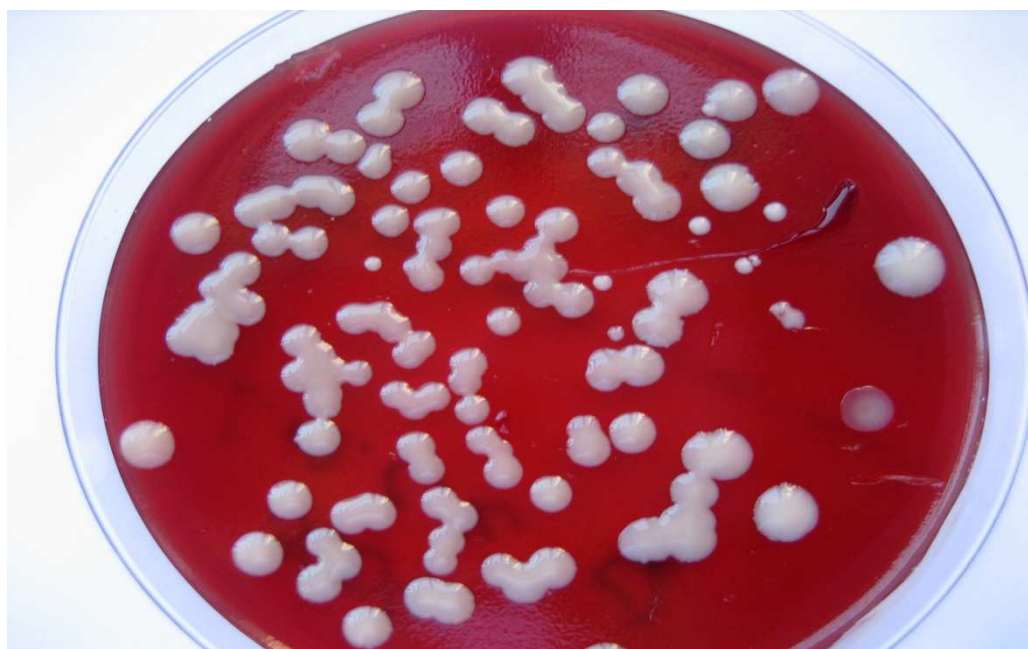


FIGURA 4 - CRESCIMENTO DE *A. baumannii* EM ÁGAR SANGUE
 FONTE – Laboratório de Análises Clínicas do HUC

O perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* foi determinado com a utilização dos discos de ceftazidima, imipenem, meropenem, amicacina, gentamicina, ampicilina/sulbactam, cefepima, ciprofloxicina, sulfametoxazol/trimetropim, tigeciclina, aztreonam e polimixina B em ágar Mueller-Hinton. A interpretação dos isolados sensíveis, intermediários e resistentes foi baseada nos critérios determinados pelo CLSI (TABELA 9).

TABELA 9 – PADRÕES INTERPRETATIVOS DOS DIÂMETROS DOS HALOS DE INIBIÇÃO PARA *Acinetobacter spp*

AGENTE ANTIMICROBIANO	DISCO	HALO DE INIBIÇÃO (mm)		
		R	I	S
Amicacina	30µg	≤14	15-16	≥17
Ampicilina-sulbactam	10/10 µg	≤11	12-14	≥15
Aztreonam	30µg	≤15	16-21	≥22
Cefepima	30µg	≤14	15-17	≥18
Ceftazidima	30µg	≤17	18-20	≥21
Ciprofloxacina	5µg	≤15	16-20	≥21
Gentamicina	10µg	≤12	13-14	≥15
Imipenem	10µg	≤13	14-15	≥16
Meropenem	10µg	≤15	16-19	≥20
Polimixina B	30unid	≤14	15-17	≥18
Sulfazotrim	23,75/1,25µg	≤10	11-15	≥16
Tigeciclina	30µg	≤14	15-18	≥19

FONTE - Normas de Desempenho para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana:15º Suplemento Informativo, ANVISA, 2005

LEGENDA – R: resistente, I: intermediário, S: sensível

Através da análise do perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* foi possível determinar a frequência dessas infecções baseada no perfil de sensibilidade (TABELA 10). Dos 85 casos ocorridos em 2008, 30,5% corresponderam a isolados sensíveis, 29,4% a multi-resistentes e 41,2% a isolados pan-resistentes, os quais eram sensíveis apenas a polimixina B (FIG. 5).

TABELA 10 – PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS ISOLADOS DE *A. baumannii*

Perfil de Sensibilidade	Nº casos	Frequencia (%)
Sensível	26	30,5
Multi-reistente	25	29,4
Pan-resistente	34	41,2

FONTE – O autor

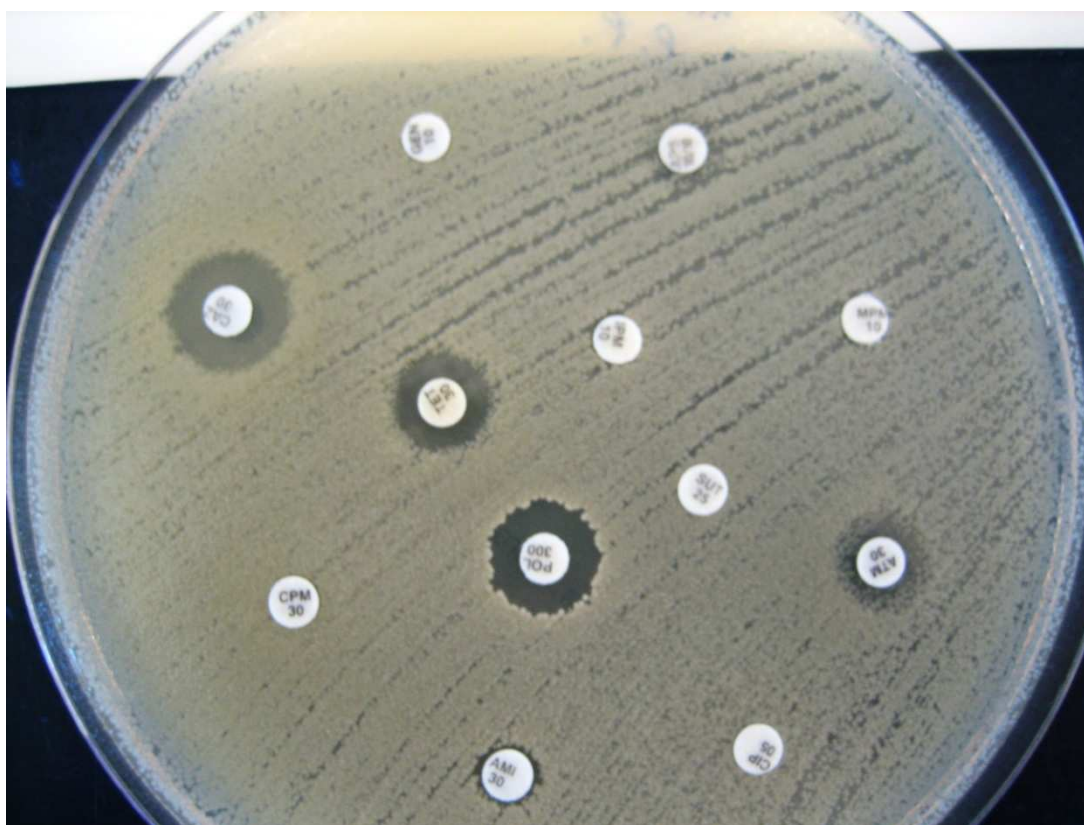


FIGURA 5 - ANTIBIOGRAMA REALIZADO PELO MÉTODO DE KIRBY-BAUER MOSTRANDO UM ISOLADO DE *A. baumannii* PAN-RESISTENTE
FONTE: Laboratório de Análises Clínicas do HUC

A idade dos pacientes variou de 7 a 83 anos com média de 47,2 anos, não havendo diferenças na média de idade quando comparado as infecções causadas por *A. baumannii* e aquelas por outros microrganismos. O mesmo foi observado em relação ao gênero do paciente, no qual 69,4% e 73,9% dos pacientes pertenciam ao gênero masculino nas infecções causadas por *A. baumannii* e por outro microrganismo respectivamente.

A realização de internamento prévio é descrita por muitos autores como relevante nas infecções hospitalares, mas os resultados obtidos vão contra esta afirmação; apenas 23,1% dos pacientes apresentaram internamento prévio.

O diagnóstico de internamento foi analisado e comparado entre os agentes causadores de infecção hospitalar e o resultado obtido foi predominantemente por diagnóstico em trauma, seguido de clínico, cirúrgico geral e cirúrgico neurológico, como mostra o GRÁFICO 1.

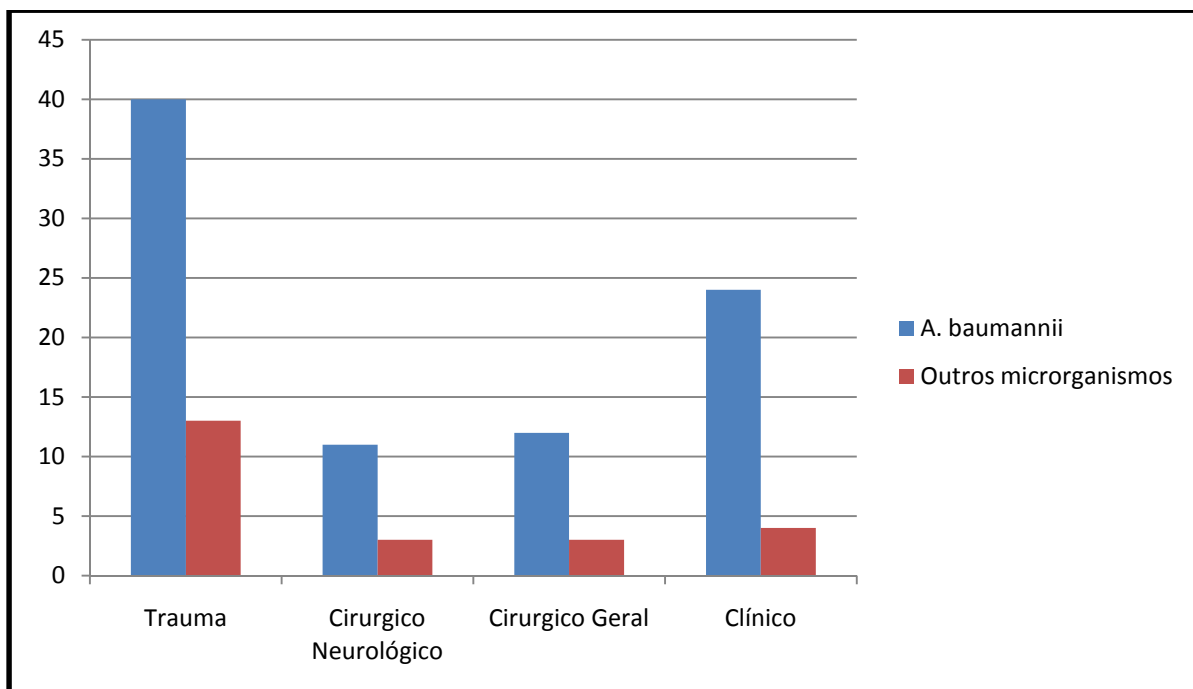


GRÁFICO 1 - FREQUÊNCIA (%) DAS INFECÇÕES HOSPITALARES POR *A. baumannii* E OUTROS MICRORGANISMOS EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO DE INTERNAMENTO
FONTE – O autor

Em relação ao período de ocorrência das infecções hospitalares, observou-se uma frequência maior nos casos de infecções por *A.baumannii* no mês de janeiro, entre os meses de abril e junho e outubro. O mês de janeiro corresponde ao período de entrada de novos residentes médicos e o período entre os meses de abril e junho corresponde a um aumento na média de internamentos na UTI levando a crer que a entrada de uma nova equipe de saúde na unidade e o aumento no internamento de pacientes na unidade interferiu diretamente nos índices de infecção hospitalar (GRÁFICO 2).

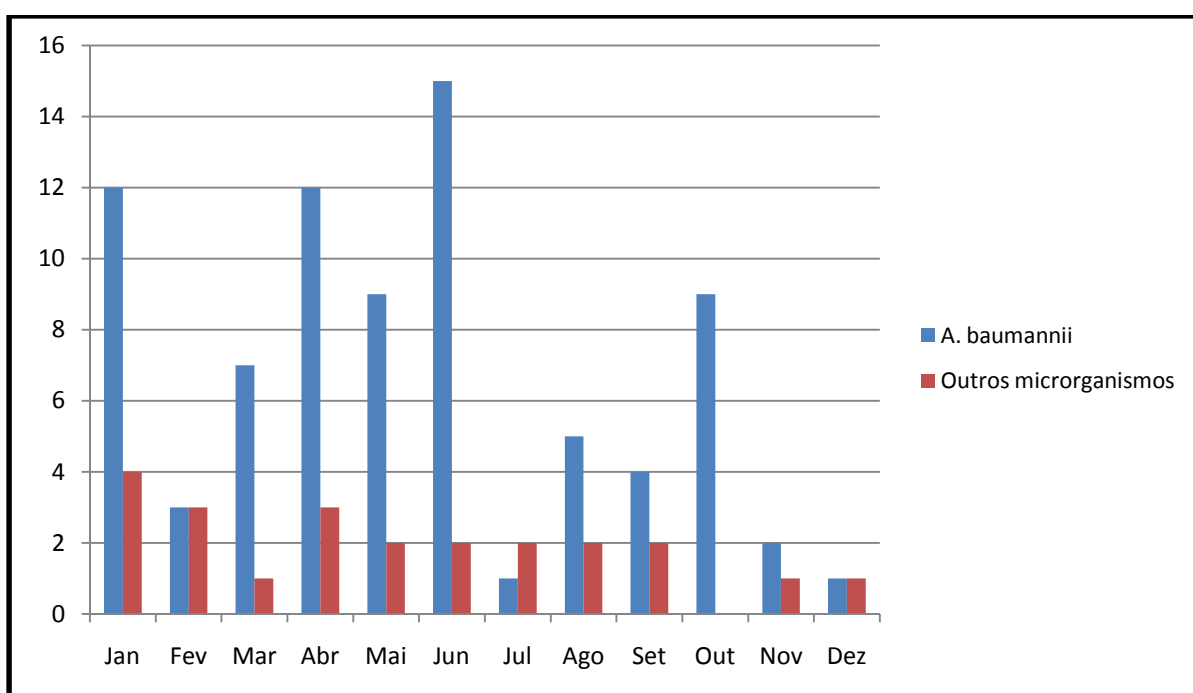


GRÁFICO 2 - FREQUÊNCIA (%) DAS INFECÇÕES HOSPITALARES POR *A. baumannii* E OUTROS MICRORGANISMOS EM RELAÇÃO AO PERÍODO ANUAL
 FONTE – O autor

As co-morbidades pesquisadas nos pacientes foram: diabetes, hipertensão, cardiopatia e neoplasias. Observou-se que 24,7% dos pacientes com infecção por *A. baumannii* apresentavam co-morbidades contra 13,0% dos pacientes com infecção por outro microrganismo. Quando analisada a presença de co-morbidades nos pacientes verificou-se também que os pacientes que apresentavam apenas uma co-morbidade ou a associação de duas ou três co-morbidades eram acometidos por infecções hospitalares por *A. baumannii* e apenas os pacientes diabéticos ou com a associação das três co-morbidades; diabetes, hipertensão e cardiopatia, eram acometidos por outros microrganismos, como mostra o GRÁFICO 3.

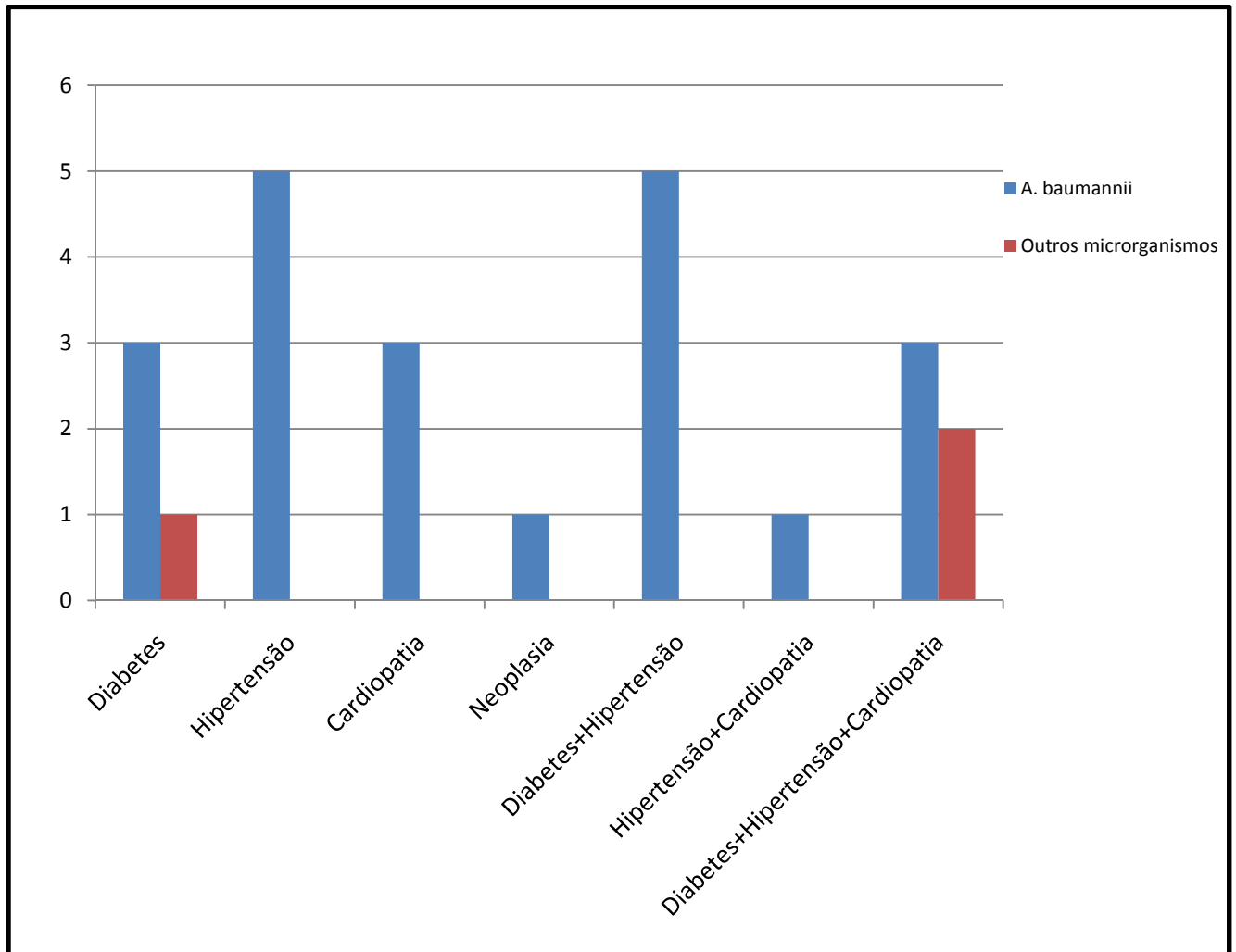


GRÁFICO 3 - FREQUÊNCIA (%) DAS INFECÇÕES HOSPITALARES POR *A. baumannii* E OUTROS MICRORGANISMOS EM RELAÇÃO À CO-MORBIDADES
 FONTE – O autor

O tempo de permanência na UTI em dias antes da ocorrência da infecção hospitalar foi em média 10,2 dias; a utilização de procedimentos invasivos antes da infecção e o tempo de permanência com os mesmos também foram analisados.

Os procedimentos invasivos analisados foram: ventilação mecânica, entubação, cateter urinário e cateter venoso central. A utilização de procedimentos invasivos prévios foi de 100% para todos os casos de infecção hospitalar, sendo que a utilização concomitante dos quatro procedimentos ocorreu em 87% dos casos. A média de permanência com os procedimentos invasivos foi de 23 dias para ventilação mecânica, 24,6 dias para entubação, 20,6 dias para cateter venoso central e 24,4 dias para cateter urinário.

Quanto à utilização de antibioticoterapia prévia, verificou-se que os resultados confirmam que a antibioticoterapia favorece as infecções hospitalares causadas por *A. baumannii*. Os resultados obtidos mostraram que nas infecções por *A. baumannii*, apenas 1% dos pacientes não utilizaram antibióticos antes da infecção, 10% utilizaram um antibiótico, 27% dois, 20% três ou quatro antibióticos. No entanto os resultados obtidos a partir da análise das infecções por outros microrganismos demonstraram que 2% dos pacientes não utilizaram antibióticos, 5% um ou dois antibióticos, 4% três e 6% quatro antibióticos.

Os resultados da antibioticoterapia também foram analisados quanto ao perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii*, deixando claro que quanto maior a exposição a antibióticos maior a probabilidade do isolado se tornar pan-resistente (GRÁFICO 4).

A utilização de antibioticoterapia prévia nos casos de infecção por *A. baumannii* se deu preferencialmente pela combinação de cefalosporinas de terceira geração com carbapenêmicos ou cefalosporinas de terceira geração com glicopeptídeo, mas também foi observada a utilização prévia combinada de cefalosporinas (de primeira, terceira e quarta geração), com quinolonas, penicilina e nitroimidazóis. A utilização de polimixinas só foi verificada nos casos em que o *A. baumannii* apresentava um perfil de sensibilidade pan-resistente, tendo apenas como opção terapêutica a polimixina B.

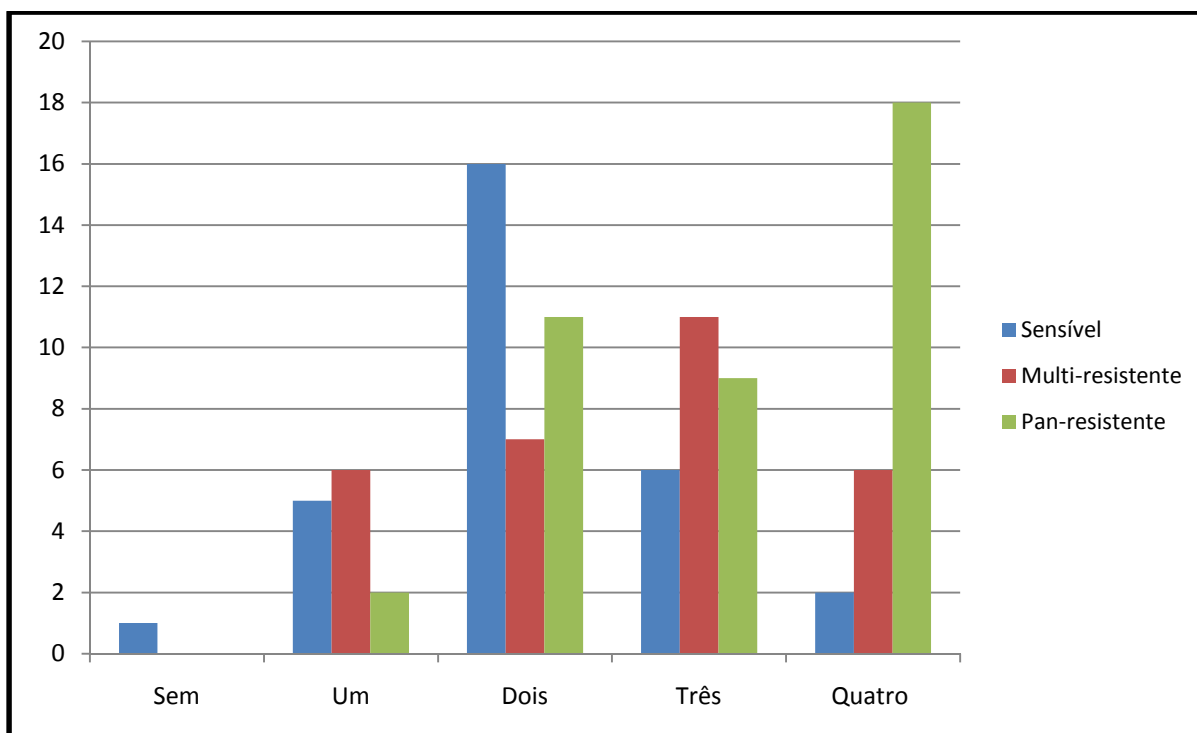


GRÁFICO 4 - FREQUÊNCIA (%) DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS ISOLADOS DE *A. baumannii* EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS
 FONTE – O autor

A realização de procedimento cirúrgico prévio a infecção foi observada em 82% dos casos, sendo que as infecções por *A. baumannii* ocorreram em 62% dos casos contra 20% daquelas ocasionadas por outros microrganismos. Dos procedimentos cirúrgicos prévios envolvendo infecções por *A.baumannii*, cirurgias abdominais e neurológicas apresentaram uma frequência de 26% e 27% respectivamente, ocorrendo em maior quantidade quando comparadas a outras cirurgias realizadas como, torácica, ortopédica, geral e vascular (TABELA 11).

TABELA 11 – PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS PRÉVIOS EM RELAÇÃO AOS MICRORGANISMOS CAUSADORES DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Procedimentos Cirúrgicos	<i>A. baumannii</i>	Outros Microrganismos
Cirurgia Abdominal	25	5
Cirurgia Neurológica	26	11
Cirurgia Torácica	11	3
Cirurgia Ortopédica	6	2
Cirurgia Geral	1	0
Cirurgia da Face	0	0
Cirurgia Vascular	1	1

FONTE: Oautor

Em relação ao desfecho, óbito ou alta do paciente da UTI, 57,6% dos casos de infecção hospitalar por *A. baumannii* foram a óbito, enquanto que os pacientes com infecção por outro microrganismo obtiveram 56,5% de alta (TABELA 12). Nos casos dos óbitos envolvendo as infecções por *A. baumannii*, o perfil de sensibilidade dos isolados correspondeu a 16% de isolados sensíveis, 19% multi-resistentes e 22% pan-resistentes (GRÁFICO 5).

TABELA 12 – DESFECHO EM RELAÇÃO AOS MICRORGANISMOS CAUSADORES DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Desfecho	<i>A.baumannii</i>		Outros Microrganismos	
	Nº casos	Frequencia (%)	Nº casos	Frequencia (%)
Óbito	49	57,6	10	43,5
Alta	36	42,4	13	56,5

FONTE: O autor

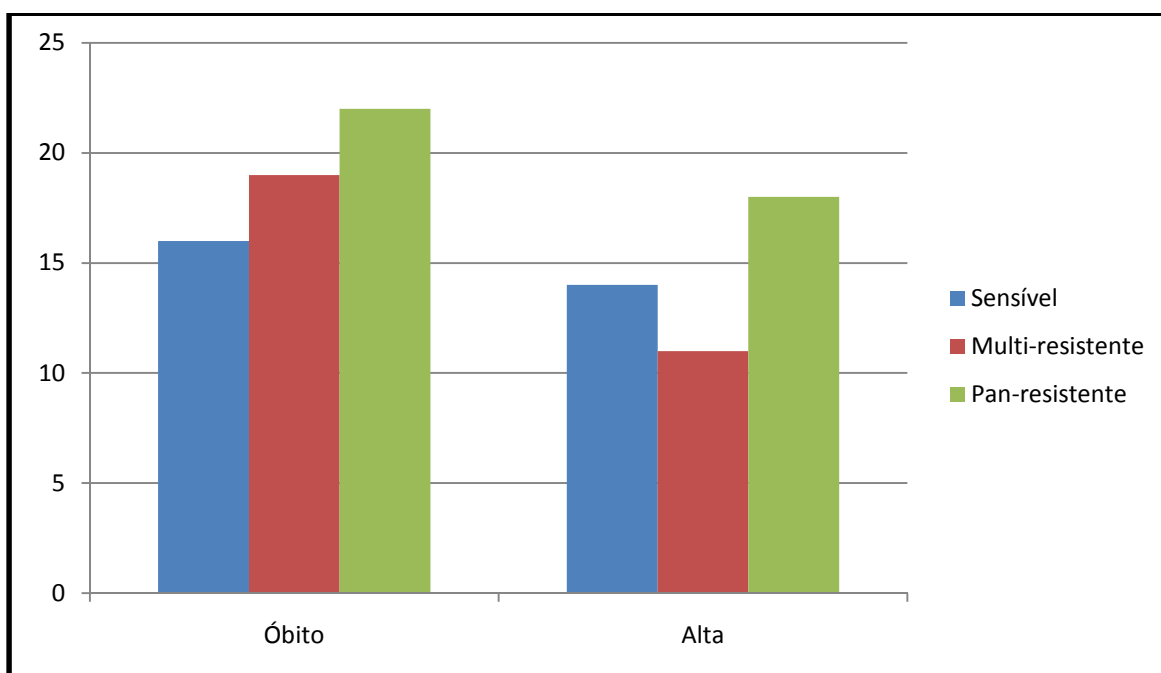


GRÁFICO 5 - FREQUÊNCIA (%) DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS ISOLADOS DE *A. baumannii* EM RELAÇÃO AO DESFECHO

FONTE – O autor

Quanto à análise do índice APACHE II, a média obtida para os pacientes com infecção hospitalar na UTI foi de 23,5, o qual corresponde a 40% de chance de mortalidade para os pacientes sem procedimento operatório e 30% para os pacientes em pós-operatórios.

A análise dos fatores de risco foi feita com base nos resultados obtidos após a aplicação do questionário e determinação dos fatores relevantes e não relevantes como fatores de risco nas infecções hospitalares por *A. baumannii* (TABELA 13).

TABELA 13 – COMPARAÇÃO DOS FATORES DE RISCO RELEVANTES E NÃO RELEVANTES

FATORES CRÍTICOS	RELEVANTE	NÃO RELEVANTE
Idade		X
Gênero		X
Internamento prévio		X
Dias na UTI antes da infecção hospitalar	X	
Perfil sensibilidade de <i>A. baumannii</i>	X	
Diagnóstico de internamento	X	
Co-morbidade	X	
Fonte de cultura positiva	X	
Utilização de procedimento invasivo prévio	X	
Antibióticoterapia prévia	X	
Procedimento cirúrgico prévio	X	
APACHE II	X	

FONTE – O autor

6 DISCUSSÃO

As espécies de *Acinetobacter* têm emergido como importantes patógenos nosocomiais e o *A. baumannii* tem se mostrado um dos patógenos gram-negativos mais difíceis de serem tratados acometendo principalmente pacientes críticos associados com alto risco de vida (BROWN, YOUNG, AMYES, 2005; URBAN, SEGAL-MAURER, RAHAL, 2003). Os resultados obtidos em relação as infecções hospitalares ocasionadas por *A. baumannii* e por outros microrganismos evidenciou a importância do *A. baumannii* como um patógeno nosocomial no hospital em estudo, no qual o *A. baumannii* foi responsável por 78,7% do total de casos de infecções hospitalares ocorridas durante o ano de 2008 nas UTIs.

Em relação à idade e ao gênero dos pacientes acometidos por infecções hospitalares não se observou diferenças entre os microrganismos causadores dessas infecções, corroborando os resultados obtidos por GULATI *et al.* (2001) que também não obtiveram valores significativos para determinar estes como fatores de risco para infecção por *A. baumannii*. O número maior de infecções no gênero masculino em relação ao feminino esteve relacionado também ao fato de que 70,3% dos internamentos na UTI corresponderam ao gênero masculino. O fato do hospital em estudo ser especializado em trauma, com atendimento emergencial na sua maioria, leva a crer que o número maior de atendimentos do gênero masculino está relacionado ao fato de que indivíduos do gênero masculino estão mais expostos a situações de risco e trauma do que aqueles do gênero feminino. Essa afirmação também é comprovada pelo resultado obtido em relação ao diagnóstico de internamento dos pacientes, no qual a maioria dos pacientes com infecção por *A. baumannii*, 40%, e dos pacientes com infecção por outro microrganismo, 13%, foram internados com diagnóstico em trauma.

O internamento prévio recente já foi citado por PODNOS *et al.* (2001) e JOLY-GUILLOU (2005) como fator de risco associado a surtos de *A. baumannii*, mas os valores obtidos em relação ao internamento prévio, 24,7% nos casos de infecção hospitalar por *A. baumannii*, contrariam a afirmação de PODNOS *et al.* e JOLY-GUILLOU.

A entrada de residentes médicos clínicos, cirúrgicos e intensivistas, como nova equipe de saúde, ocorre no mês de janeiro de cada ano, período no qual foi

observado um aumento no número de infecções hospitalares por *A. baumannii* possivelmente pela falta de treinamento desta nova equipe de saúde em relação a precauções padrão na transmissão cruzada. Entre os meses de abril e junho ocorreu um aumento no número de internamentos na UTI, podendo este aumento estar relacionado também ao aumento no número de infecções hospitalares por *A. baumannii* no mesmo período. O mês de outubro também apresentou um aumento no número de infecções hospitalares por *A. baumannii*, mas não houve nenhuma situação conhecida que justificasse este aumento levando apenas a Comissão de Controle de Infecções Hospitalares a reforçar as medidas de precaução envolvendo a transmissão cruzada através de novo treinamento com a unidade.

A situação observada em janeiro e entre os meses de abril e junho está de acordo com as afirmações que sugerem que este microrganismo possui um caráter oportunista, sendo transmitido principalmente por transmissão cruzada entre a equipe de saúde e os pacientes (ANVISA, 2008); assim, quanto maior o fluxo de internamento na unidade, maiores as manipulações entre diferentes pacientes e maiores as chances de disseminação desses patógenos.

Em 1997, AVATS *et al* já notificaram que 77% dos pacientes de UTI eram colonizados por *A. baumannii* na primeira semana de internamento, acreditando que a colonização precede os casos de infecção por *A. baumannii*. O tempo médio de permanência de 10,2 dias na UTI antes da infecção por *A. baumannii* condiz com os resultados obtidos por AVATS, *et al* (1997) se admitirmos a possibilidade desses pacientes já estarem colonizados.

Dos pacientes com infecção por *A. baumannii*, 24,7% apresentaram as comorbidades pesquisadas: diabetes, hipertensão, cardiopatia e neoplasia, demonstrando que o estado crítico dos pacientes internados na UTI os torna alvo de infecções oportunistas como as ocasionadas pelo *A. baumannii*, descritas também por RODRIGUEZ-BANO *et al* (2003) como fatores de risco para infecção por *A. baumannii*. O *A. baumannii* esteve envolvido nas infecções dos pacientes que apresentavam qualquer co-morbidade, indiferente de estarem associadas ou não. Em contrapartida as infecções por outros microrganismos ocorreram em pacientes que apresentaram um grau de debilidade maior em relação às co-morbidades, sendo estes pacientes acometidos pela associação de três co-morbidades ao mesmo tempo, havendo exceção apenas para diabetes a qual ocorreu em menor frequência.

Esta situação nos faz pensar que para o *A. baumannii* o paciente com debilidade causada por qualquer co-morbidade já os torna alvo de infecções por este agente microbiano enquanto que para outros microrganismos há a necessidade de um acometimento maior por parte do paciente para que eles se tornem alvos de possíveis infecções.

Deve-se ressaltar que os valores obtidos em relação às co-morbidades podem não ser fidedignos com a realidade de todos os pacientes envolvidos nessas infecções hospitalares, pois, como se trata de um hospital de referência em emergência e trauma muitos pacientes são internados em estado grave não sendo possível fazer a triagem adequada em relação à presença de doença crônica em todos os casos internados.

As infecções hospitalares ocorridas na UTI foram analisadas quanto à fonte de cultura positiva e tanto as infecções causadas por *A. baumannii* quanto as infecções causadas por outros microrganismos apresentaram como fonte de cultura positiva predominante nas amostras de aspirado traqueal e lavado brônquico alveolar confirmando o quadro clínico de pneumonia hospitalar. Sabe-se que as infecções do trato respiratório inferior têm grande importância pela frequência com que ocorrem e pela morbidade associada. Considerando-se que a incidência de pneumonias é de 7 a 21 vezes maior para os pacientes submetidos à ventilação mecânica (ANVISA, 2004) e que 100% dos pacientes com infecção por *A. baumannii* estiveram sob ventilação mecânica na UTI, não é de surpreender que a maioria dos pacientes tenham sido acometidos por pneumonia hospitalar associada a ventilação mecânica.

Os outros casos de infecções hospitalares causados por *A. baumannii* ocorreram em menor quantidade, mas não em menor gravidade, compreendendo sete casos de septicemia, três casos de infecções de pele e dois casos de meningite secundária.

A utilização de procedimentos invasivos, como entubação, ventilação mecânica, cateter urinário e cateter venoso central, contribui para a aquisição de infecções como pneumonia, infecção urinária, bacteremia, endocardite, septicemia e meningite por *A. baumannii* (JOLY-GUILLOU, 2005). Dos casos de infecções ocorridas observou-se a utilização de procedimentos invasivos em 100% dos casos analisados, sendo que destes 87% estiveram submetidos à utilização dos quatro procedimentos ao mesmo tempo. A média de permanência na utilização de

procedimentos invasivos foi de 23,15 dias, considerando que o *A. baumannii* apresenta alta capacidade de se aderir a superfícies de cateteres, tubos endotraqueais e outros materiais desse tipo, o paciente já diagnosticado com infecção e que permanece utilizando alguns desses procedimentos invasivos torna-se o principal reservatório na disseminação desse microrganismo na unidade. Estes resultados demonstram a importância quanto à análise do tempo de utilização de procedimentos invasivos pelos pacientes (URBAN, SEGAL-MAURER e RAHAL, 2003).

A exposição prévia a antibióticos ocorreu em 99% dos casos de infecção por *A. baumannii* e o número de antibióticos aos quais os pacientes estiveram expostos esteve diretamente relacionado ao perfil de sensibilidade dos isolados de *A. baumannii* causadores de infecção na UTI, onde 30,5% corresponderam a isolados sensíveis, 28,2% a multi-resistentes e 41,3% a pan-resistentes. KATSARAGAKIS *et al* (2008) citaram a resistência a antibióticos como o maior fator de risco no comportamento epidemiológico do *A. baumannii*. Dos isolados de *A. baumannii* a maioria dos isolados sensíveis (16%) corresponderam à pacientes com exposição prévia a dois antibióticos; a maioria dos isolados multi-resistentes (11%) corresponderam à pacientes com exposição prévia a três antibióticos; e a maioria dos isolados pan-resistentes (18%) corresponderam à pacientes com exposição prévia a quatro antibióticos. Com base nessa análise podemos afirmar que quanto maior o número de antibióticos a que o paciente da UTI é exposto, maior a probabilidade de esse paciente adquirir uma infecção por *A. baumannii* pan-resistente, tendo como única opção terapêutica a utilização de polimixina B.

Em relação à terapia antimicrobiana realizada antes das infecções por *A. baumannii* observou-se que 87% dos pacientes fizeram uso de terapia combinada, sendo na sua maioria a combinação por dois antibióticos. Dos antibióticos utilizados, 93% dos pacientes fizeram uso de cefalosporinas, sendo que 30,7% dessas cefalosporinas estavam em associação com penicilina; 20,5% estavam em associação com carbapenêmicos, glicopeptídios ou nitroimidazóis e 9% em associação com quinolonas.

O uso de antibióticos foi demonstrado por CISNEROS, *et al.* (2005) como o fator de risco mais comum para infecção por *A. baumannii*. De acordo com GIAMARELLOU, ANTONIADOU e KANELLAKOPOULOU (2008) e SHIH *et al* (2008) o uso de cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos são implicados como

os fatores de risco mais comuns seguidos pelo uso de quinolonas, aminoglicosídeos e nitrimidazóis.

Os isolados de *A. baumannii* envolvidos em prolongados surtos hospitalares demonstraram resistência a todos os β -lactâmicos testados por BOU, OLIVER, e MARTINEZ-BELTRAN (2000), assim, as infecções hospitalares ocorridas nesse estudo podem ter sido favorecidas pelo número de tratamentos antimicrobianos realizados com β -lactâmicos favorecendo a resistência bacteriana.

A realização de procedimentos cirúrgicos antes das infecções hospitalares foi analisada quanto à frequência com que ocorreram, sendo que dos procedimentos cirúrgicos aos quais os pacientes da UTI com infecção por *A. baumannii* se submeteram, as cirurgias neurológicas foram aquelas que ocorreram com maior frequência, 27%, seguido respectivamente por cirurgias abdominais, torácicas, ortopédicas, gerais e vasculares. Os procedimentos neurocirúrgicos ou traumatismo cerebral foram relatados como fatores de risco em infecções hospitalares causadas por *A. baumannii*, portanto pode-se considerar que as cirurgias neurológicas na unidade em estudo sejam fatores de risco para aquisição de infecção hospitalar por *A. baumannii* devido à frequência com que ocorreram corroborando os dados relatados em 1996 por BERGOGNE-BÉRÉZIN e TOWNER.

Os resultados obtidos em relação à mortalidade dos pacientes que apresentaram infecção hospitalar por *A. baumannii* foram relacionados com o perfil de sensibilidade desses isolados, mostrando um aumento crescente no número de óbitos e em relação ao perfil de sensibilidade, isto é, 16% dos pacientes infectados por *A. baumannii* sensível vieram a óbito, seguido por 19% daqueles infectados por *A. baumannii* multi-resistente e 22% por *A. baumannii* pan-resistente. Esses valores demonstram que a mortalidade é maior conforme o perfil de resistência exibido pelos isolados de *A. baumannii* o que vem de encontro com a afirmação de que quanto maior a resistência apresentada pelo *A. baumannii* menores são as opções terapêuticas para o tratamento das infecções, tendo muitas vezes como alternativa a utilização de colistina e polimixina B, drogas nefrotóxicas, neurotóxicas e capazes de produzir bloqueio neuro-muscular (CISNEROS e RODRIGUEZ-BANO, 2002).

O índice APACHE II obtido com a média dos valores referente aos pacientes internados na UTI e que desenvolveram algum tipo de infecção hospitalar foi de 23,5. Esse sistema de classificação do prognóstico que determina a mortalidade estimada em pacientes graves foi citado por KATSARAGAKIS (2008)

como um fator de risco para infecção ou colonização por *A. baumannii*. Isto é, o índice pode variar de 0 a 100, e quanto maiores os valores maiores as estimativas de mortalidade. De acordo com o valor obtido nesse estudo, os pacientes que não realizaram nenhum procedimento cirúrgico possuíam um valor estimado de 40% para mortalidade contra 30% daqueles pacientes em pós-operatório. Porém, 53,6% dos pacientes com infecção hospitalar que realizaram algum tipo de procedimento cirúrgico vieram a óbito, uma porcentagem muito maior daquela estimada pelo sistema APACHE II, o que nos leva a crer que a infecção hospitalar adquirida pelo paciente após a admissão deste na UTI esteve relacionada com o desfecho obtido, pois o sistema APACHE II analisou a mortalidade estimada dos pacientes graves no momento do internamento na UTI onde estes ainda não haviam adquirido a infecção.

Baseando-se nos fatores críticos de exposição dos pacientes com infecção hospitalar internados na UTI podemos concluir que os fatores críticos relevantes como fatores de risco envolvidos nas infecções hospitalares por *A. baumannii* compreenderam: o número de dias de internamento na UTI antes do diagnóstico de infecção; a utilização de procedimentos invasivos prévios e o tempo de permanência com os mesmos; e as fontes de cultura positiva, estando estes relacionados a presença de colonização prévia dos pacientes e/ou equipamentos médicos possibilitando assim a disseminação na unidade através da transmissão cruzada. A relação da antibioticoterapia prévia e o perfil de sensibilidade também se apresentaram como fatores críticos por estarem relacionados entre si e por estarem diretamente relacionados ao índice de mortalidade na unidade, isto é, a realização de antibioticoterapia prévia e o número de antibióticos utilizados são responsáveis pela seleção de isolados de *A. baumannii* resistentes, estes isolados por sua vez estão relacionados ao índice de mortalidade, quanto maior o perfil de resistência dos isolados maiores as dificuldades terapêuticas e maiores as chances do paciente vir a óbito.

Outros fatores críticos relacionados compreendem o diagnóstico de internamento, a presença de co-morbidades, a realização de procedimentos cirúrgicos prévios e o índice APACHE II. Assim, quanto maior a gravidade do paciente no momento do internamento e a necessidade deste ser submetido a procedimentos cirúrgicos, maiores os índices de gravidade e mortalidade estimada pelo índice APACHE II. A presença de co-morbidades adicionaria gravidade ao

quadro do paciente e também debilidade do sistema de defesa deste paciente tornando-o alvo das infecções oportunistas de fácil disseminação, como é o caso das infecções por *A. baumannii*.

7 CONCLUSÃO

O *A. baumannii* se confirmou como o patógeno gram-negativo de maior ocorrência em UTI e a análise dos fatores de risco associados as infecções hospitalares por este patógeno não revelou uma única fonte responsável pelas contaminações, podendo assim estar relacionado às condições do paciente, à resistência bacteriana e principalmente à transmissão cruzada entre equipe de saúde e pacientes, os quais se apresentaram como um reservatório em potencial das infecções.

Existem inúmeras causas atribuídas as infecções nosocomiais e resistência antimicrobiana por *A. baumannii* em UTI e as principais encontradas neste estudo foram: má adesão as medidas de higiene, isolamento ineficiente de pacientes infectados, superlotação, tempo prolongado com cateter central, urinário e ventilação mecânica , hospitalização prolongada e uso inapropriado de antimicrobianos de amplo espectro. A emergência de microrganismos multi-resistentes e pan-resistentes, nos remetem à reflexão e a definições de atitudes em todas as atividades executadas nos ambientes de assistência à saúde e neste caso, especialmente na UTI.

Os programas de vigilância oferecem aparentemente uma única oportunidade de detectar a bactéria resistente em emergência, especialmente nas unidades com alta densidade no uso de antimicrobianos, como é o caso da UTI.

É de suma importância o hospital em estudo ser capaz de identificar os pacientes com altos riscos de aquisição de infecções por *A. baumannii* resistente e iniciar rapidamente a intervenção, isolamento e tratamento adequado destes pacientes. A implantação de novos protocolos com medidas imprescindíveis incluindo: isolamento dos pacientes; desinfecção de superfícies secas e de equipamentos médicos da unidade; protocolos rigorosos de desinfecção das mãos, especialmente após o contato com pacientes; culturas de vigilância visando identificar a presença da bactéria entre os profissionais da saúde e uma política de redução de uso de antimicrobianos, pode resultar em uma redução de custos em antibióticos e redução das infecções hospitalares por microrganismos resistentes, como o *A. baumannii* pan-resistente. Assim, a vigilância epidemiológica é um elemento crítico essencial para um programa de controle de infecção bem sucedido,

especialmente na UTI, a fim de aumentar a consciência e identificar áreas a serem melhoradas.

Concluindo, os resultados encontrados neste estudo acrescentaram contribuições importantes aos conhecimentos existentes em relação as infecções hospitalares causadas por *A. baumannii* para o hospital em estudo.

REFERÊNCIAS

AFZAL-SHAH, M.; WOODFORD, N.; LIVERMORE, D. M. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, Molecular Class D β -Lactamases Associated with Carbapenem Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 2, p. 583-588, 2001.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998. D.O.U. 13 de maio de 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/2616_98.htm

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Manual de Orientação para Controle da Disseminação de *Acinetobacter sp.* Resistente a Carbapenêmicos no Município de Porto Alegre**, p.1-43, 2008.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico: Norma Aprovada**. ANVISA-NCCLS, 6. ed. vol. 23, n. 2, 2003.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Principais Síndromes Infeciosas, Módulo I**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Detecção e Identificação de Bactérias de Interesse Médico, Módulo V**. 2004.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Normas de Desempenho para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana: 15o Suplemento Informativo**. v.25, n.1, p.1-177, 2005.

AGODI, A. *et al.* Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. **Clinical Microbiology and Infection**, v.12, n.3, p.241-247, 2006.

AGUSTÍ, C. *et al.* Short-term effect of the application of selective decontamination of the digestive tract on different body site reservoir ICU patients colonized by multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 49, p. 205-208, 2002.

ANSTEY, N. M. *et al.* 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. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n.2, p. 685-686, 2002.

AVATS, J. *et al.* Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. **Journal of Hospital Infection**, v.37, n.4, p.287-295, 1997.

AYAN, M. *et al.* Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. **Journal of Hospital Infection**, v.54, p.39-45, 2003.

BARAIBAR, J. *et al.* Risk Factors for Infection by *Acinetobacter baumannii* in Intubated Patients With Nosocomial Pneumonia. **Clinical investigations in Critical Care**, v.112, n.4, p.1050-1054, 1997.

BARAN, G. *et al.* Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 12, p. 16-21, 2008.

BERGOGNE-BÉRÉZIN, E. ; TOWNER, K. J. *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 9, n. 2, p. 148-165, 1996.

BOU, G. *et al.* 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. **Journal of Clinical Microbiology**, v.38, n.9, p.3299-3305, 2000.

BOU, G.; OLIVER, A.; MARTINEZ-BELTRAN, J. OXA-24, a Novel Class D β -Lactamase with Carbapenemase Activity in an *Acinetobacter baumannii* Clinical Strain. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, n.6, p.1556-1561, 2000.

BOUVET, P. J.; GRIMONT, P.A. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. **Annales de L Institute Pasteur Microbiology**, v.138, n.5, p.569-578, 1987.

BOUVET, P. J.; JEANJEAN, S. Delineation of new proteolytic genomic species in the genus *Acinetobacter*. **Research in Microbiology**, v.140, n.4-5, p.291-299, 1989.

BROWN, S.; YOUNG, H. K.; AMYES, S. G. B. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. **Clinical Microbiology and Infection**, v.11, n.1, p.15-23, 2005.

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

CISNEROS, J. M. *et al.* Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. **Clinical Microbiology and Infection**, v.11, n.11, p. 874–879, 2005.

CISNEROS, J. M. *et al.* Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. **Clinical Infection Diseases**, v.22, n.6, p. 1026-1032, 1996.

CISNEROS, J. M.; RODRIGUEZ-BANO, J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. **Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 8, n. 11, p. 687-693, 2002.

CORBELLA, X. *et al.* Emergence and Rapid Spread of Carbapenem Resistance during a Large and Sustained Hospital Outbreak of Multiresistant *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 11, p. 4086-4095, 2000.

CORBELLA, X. *et al.* Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.42, p.793-802, 1998.

D'AGATA, E. M. C.; THAYER, V.; SCHAFFNER, W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.21, n.9, p.588-591, 2000.

DALLA-COSTA, L. M. *et al.* Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Enzyme in Curitiba, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v.41, n.7, p.3403-3406, 2003.

DIJKSHOOM, L. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. **Clinical Microbiology and Infection**, v.11, n.4, 2005.

DONALD, H. M. *et al.* Sequence Analysis of ARI-1, a Novel OXA β -Lactamase, Responsible for Imipenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, n.1, p.196-199, 2000.

DY, M. E. *et al.* The Emergence of Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii*: clinical and Infection Control Implications. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.20, n.8, p.565-567, 1999.

FALAGAS, M. E. *et al.* Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from hospitalised patients in Greece and treatment implications. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 13, p. 816-819, 2007.

FERNANDEZ-CUENCA, F. *et al.* Relationship between β -lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, p. 565-574, 2003.

FERNANDES, A. T.; RIBEIRO FILHO, N.; FERNANDES, M. O. V. **Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde**. 1ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

GALES, A. C.; REIS, A. O.; JONES, R. N. Contemporary Assessment of Antimicrobial Susceptibility Testing Methods for Polymyxin B and Colistin: Review of Available Interpretative Criteria and Quality Control Guidelines. **Journal of Clinical Microbiology**, v.39, n.1, p. 183-190, 2001.

GALES, A. C. *et al.* Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.45, n.1, p.77-79, 2003.

GARMENDIA, J. L. G. *et al.* Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. **Clinical Infection Diseases**, v.33, n.7, p.939-946, 2001.

GARROUSTE-ORGEAS, M. Secondary carriage with multi-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in an adult ICU population: relationship with nosocomial infections and mortality. **Journal of Hospital Infection**, v.34, p.279-289, 1996.

GERNER-SMIDT, P.; TJERNBERG, I.; URSING, J. Reliability of Phenotypic Tests for Identification of *Acinetobacter* Species. **Journal of Clinical Microbiology**, v.29, n.2, p.277-282, 1991.

GIAMARELLOU, H.; ANTONIADOU, A.; KANELLAKOPOULOU, K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health?. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 32, p.106-119, 2008.

GÓMEZ, E. *et al.* Six-Year Prospective Study of Risk and Prognostic Factors in Patients with Nosocomial Sepsis Caused by *Acinetobacter baumannii*. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.18, n.5, p.358-361, 1999.

GULATI, S. *et al.* Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ICU. **Journal Article Neurology India**, v. 49, n. 2, p. 134-7, 2001.

HSUEH, P. *et al.* Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Causing Nosocomial Infections in a University Hospital, Taiwan. **Emerging Infectious Diseases**, v.8, n.8, p.827-832, 2002.

JAWAD, A. *et al.* Survival of *Acinetobacter baumannii* on Dry Surfaces: Comparison of Outbreak and Sporadic Isolates. **Journal of Clinical Microbiology**, v.36, n.7, p.1938-1941, 1998.

JOLY-GUILLOU, M. L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. **Clinical Microbiology and Infection**, v.11, n.11, p.868-873, 2005.

KALLEL, H. *et al.* Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.28, p.366-369, 2006.

KATSARAGAKIS, S. *et al.* *Acinetobacter baumannii* Infections in a Surgical Intensive Care Unit: Predictors of Multi-drug Resistance. **World Journal of Surgery**, v.32, p.1194-1202, 2008.

KOELEMAN, J. G. M. *et al.* Antibiotic Resistance is a Major Risk Factor for Epidemic Behavior of *Acinetobacter baumannii*. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.22, n.5, p.284-288, 2001.

KUO, L. *et al.* Dissemination of a Clone of Unusual Phenotype of Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* at a University Hospital in Taiwan. **Journal of Clinical Microbiology**, v.42, n.4, p.1759-1763, 2004.

LEE, S. *et al.* Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*; a Case-Control Study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, n.1, p.224-228, 2004.

LEVIN, A. S. *et al.* Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.21, n.1, p.58-62, 2003.

LIVERMORE, D. M. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. **Clinical Infectious Diseases**, v.36, p.11-23, 2003.

LIVERMORE, D. M.; DUDLEY, M. N. Antimicrobials: better use, better drugs, or both?. **Current Opinion in Microbiology**, v.3, n.5, p.487-488, 2000.

LIVERMORE, D. M.; WOODFORD, N. Carbapenemases: a problem in waiting?. **Current Opinion in Microbiology**, v.3, n.5, p.489-495, 2000.

MAHGOUB, S.; AHMED, J.; GLATT, A. E. Underlying characteristics of patients harboring highly resistant *Acinetobacter baumannii*. **American Journal of Infection Control**, v.30, n.7, p. 386-390, 2002.

MARAGAKIS, L. L. *et al.* Na Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Associated With Pulsatile Lavage Wound Treatment. **Journal of the American Medical Association**, v.292, n.24, p.3006-3011, 2004.

MATTHAIYOU, D. K. *et al.* Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. **Critical Care Medicine**, v.36, n.7, p.2224, 2008.

MMWR. *Acinetobacter baumannii* Infections Among Patients at Military Medical Facilities Treating Injured U.S. **Service Members**, 2002-2004. v.53, n.45, p.1063-1066, 2004.

MENDES, C. *et al.* Antimicrobial Susceptibility in Intensive Care Units: MYSTIC Program Brazil 2002. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n.1, p. 44-51, 2005.

MONTERO, A. *et al.* Efficacy of Colistin versus β -Lactams, Aminoglycosides, and Rifampin as Monotherapy in a Mouse Model of Pneumonia Caused by Multiresistant *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 1946-1952, 2002.

MOTAOUAKKIL, S. *et al.* Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Infection**, v.53, p.274-278, 2006.

NORDMANN, P.; POIREL, L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. **Clinical Microbiology and Infection**, v.8, n.6, p.321-331, 2002.

PATON, R. *et al.* ARI 1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.2, n.2, p.81-87, 1993.

PODNOS, Y. D. *et al.* Eradication of Multi-drug Resistant *Acinetobacter* from an Intensive Care Unit. **Surgical Infections**, v.2, n.4, p.297-301, 2001.

PRASHANTH, K.; BADRINATH, S. Nosocomial infections due to *Acinetobacter* species: Clinical findings, risk and prognostic factors. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 24, n.1, p.39-44, 2006.

RODRÍGUEZ-BANO, J. ; CISNEROS, J. M. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. **Clinical Microbiology and Infection**, v.8, n.11, p.687-693, 2002.

RODRIGUEZ-BANO, J. *et al.* Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas. **Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica**, v.21, n.5, p.242-247, 2003.

RODRIGUEZ-BANO, J. *et al.* Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. **Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica**, v.21, n.5, p.221-223, 2003.

RODRIGUEZ-BANO, J. *et al.* Clinical Features and Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection in Spanish Hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.25, n.10, p.819-824, 2004.

SADER, H. S. *et al.* Use of macrorestriction analysis to demonstrate interhospital spread of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in São Paulo, Brazil. **Clinical Infection Diseases**, v.23, n.3, p.631-634, 1996.

SAUGAR, J. M. *et al.* Activities of Polymyxin B and Cecropin A-Melittin Peptide CA(1-8)M(1-18) against a Multiresistant Strain of *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46, n. 3, p. 875-878, 2002.

SHIH, M. *et al.* Risk factors of multidrug resistance in nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. **The Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v.41, p.118-123, 2008.

SIMHON, A. *et al.* *Acinetobacter baumannii* at a Tertiary-Care Teaching Hospital in Jerusalem, Israel. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n.1, p. 389-391, 2001.

SMOLYAKOV, R. *et al.* Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. **Journal of Hospital Infection**, v.54, p.32-38, 2003.

TACCONELLI, E. *et al.* Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.62, p.1130-1137, 2008.

TOWNER, K. J. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. Proceedings of a symposium held on 4-5 November 1996 at Eilat, Israel. **Journal of Medical Microbiology**, v.46, n.9, p.721-746, 1997.

TSAKRIS, A. *et al.* Pseudo-Outbreak of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Resulting from False Susceptibility Testing by a Rapid Automated System. **Journal of Clinical Microbiology**, v.38, n.9, p.3505-3507, 2000.

URBAN,C. ; SEGAL-MAURER, S. ; RAHAL, J. J. Considerations in Control and Treatment of Nosocomial Infections Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. **Clinical Infectious Diseases**, v.36, p. 1268-1274, 2003.

VILA, J. *et al.* Activity of clinafloxacin, compared with six other quinolones, against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 49, p. 471-477, 2002.

VILA, J.; PACHON, J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v.9, n.4, p.587-599, 2008.

VILLERS, D. *et al.* Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Infections: Microbiological and Clinical Epidemiology. v. 129, n.3, p. 182-189, 1998.

WALSH, T. R. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. **Clinical Microbiology and Infection**, v.13, n.1, p.113, 2007.

WANG, J. *et al.* Community-Acquired *Acinetobacter baumannii* Bacteremia in Adult Patients in Taiwan. **Journal of Clinical Microbiology**, v.40, n.4, p.1526-1529, 2002.

WEIST, K. *et al.* How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.23, n.3, p.127-132, 2002.

WOOD, G. C. *et al.* Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated Pneumonia. **Intensive Care Medicine**, v.29, p.2072-2076, 2003.

ZARRILLI, R. *et al.* Molecular Epidemiology of Sequential Outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit Shows the Emergence of Carbapenem Resistance. **Journal of Clinical Microbiology**, v.42, n.3, p.946-953, 2004.

ANEXOS

1 - Protocolo de Pesquisa.....	100
2 - Sistema de Pontuação de Mortalidade Estimada (APACHE II).....	103
3 - Documento de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	104

Protocolo de Pesquisa

Identificação: RG

1. (1) *A. baumannii* () (2) outros ()

2. Idade:

3. Gênero: M() F()

4. Internamento Prévio: S() N()

5. Data de Internamento:

6. Data da cultura positiva:

7. Número de Dias na UTI antes de isolar o germe:

8. Microrganismo:

8.1 Se *A. baumannii*:

1. Sensível () 2. MR () 3. PAN ()

9. Diagnóstico:

1. Trauma () 2. Cirúrgico () 3. Clínico ()

Se CIRURGICO: 1. Ortopédico () 2. Neurológico () 3. Geral ()

10. Co-morbidade: S() N()

10.1 Se SIM:

- 1 Diabetes ()
- 2 Hipertensão ()
- 3 Cardiopatia ()
- 4 Neoplasia ()

11. Fonte de Cultura Positiva:

- 1 Aspirado ()
- 2 Lavado Brônquico ()
- 3 Hemocultura ()
- 4 Ferida Cirúrgica ()
- 5 Ponta de Cateter ()
- 6 Urina ()
- 7 Cateter Uretral ()
- 8 Secreção Abscesso ()
- 9 LCR ()
- 10 Secreção Uretral ()

12. Procedimento Invasivo antes da Infecção:

- 1. V.M: **12.1** D.I. (/ /) D.R. (/ /) N^o dias:
- 2. ENT: **12.2** D.I. (/ /) D.R. (/ /) N^o dias:
- 3. CVC: **12.3** D.I. (/ /) D.R. (/ /) N^o dias:
- 4. SVD: **12.4** D.I. (/ /) D.R. (/ /) N^o dias:

13. Uso de Antibióticos Prévios: S() N()

13.1 Se SIM:

- | | | |
|----|---------------------------|-----|
| 1 | Cefepime | () |
| 2 | Cefazolina | () |
| 3 | Ceftriaxona | () |
| 4 | Imipenem | () |
| 5 | Meropenem | () |
| 6 | Clindamicina | () |
| 7 | Piperacicina + Tazobactam | () |
| 8 | Ciprofloxacina | () |
| 9 | Vancomicina | () |
| 10 | Polimixina B | () |
| 11 | Metronidazol | () |

14. Procedimento Cirúrgico Prévio: S() N()

14.1 Se SIM:

- | | | |
|---|----------------------|-----|
| 1 | Cirurgia Abdominal | () |
| 2 | Cirurgia Neurológica | () |
| 3 | Cirurgia Torácica | () |
| 4 | Cirurgia Ortopédica | () |
| 5 | Cirurgia Geral | () |
| 6 | Cirurgia Face | () |
| 7 | Cirurgia Vascular | () |

15. Desfecho:

- | | | |
|---|-------|-----|
| 1 | Óbito | () |
| 2 | Alta | () |



Paciente:

RG:

(anexar no prontuário)

Temperatura (Graus C)	36-38.4 (0 points)	▼
Pressão Arterial Média (mmHg)	70-109 (0 points)	▼ PAM (clique)
Frequência cardíaca	70-109 (0 points)	▼
Frequência respiratória	12-24 (0 points)	▼
A-aPO₂ (FIO₂ > 50%) ou PaO₂ (FIO₂ < 50%)	< 200 or PaO ₂ > 70 (0 points)	▼ GradienteA-a (clique)
pH ou HCO₃ - Arterial	7.33-7.49 ; 32-40.9 (0 points)	▼
Na⁺ sérico (meq/l)	130-149 (0 points)	▼
K⁺ sérica (meq/l)	3.5-5.4 (0 points)	▼
Creatinina sérica com ou sem IRA	0.6-1.4 (0 points)	▼
Hematocrito	30-45.9 (0 points)	▼
Leucócitos (10³/Egl)	3-14.9 (0 points)	▼
Glasgow - Escala de Coma	15	coloque o valor correspondente (0 a 15)
Idade (anos)	< 44 (0 points)	▼
Doenças crônicas	Se há presença de: 1) biopsia hepática com cirrose 2) ICC classe III 3) DPOC severa (Hypercapnia, O ₂ dependente, hipertensão pulmonar) 4) doenças crônicas ou 5) Imunocomprometido	
	<input checked="" type="radio"/> Nenhum (0 pontos)	
	<input type="radio"/> Não-cirúrgico (5 pontos)	
	<input type="radio"/> Cirurgia de urgência (5 pontos)	
	<input type="radio"/> Cirurgia eletiva (2 pontos)	

Total de pontos :

0-4 pontos : 4% não-op, 1% pós-op
5-9 pontos : 8% não-op, 3% pós-op
10-14 pontos : 15% não-op, 7% pós-op
15-19 pontos : 24% não-op, 12% pós-op
20-24 pontos : 40% não-op, 30% pós-op
25-29 pontos : 55% não-op, 35% pós-op
30-34 pontos : 73% ambos
35-100 points : 85% não-op, 88% pós-op



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
Núcleo de Bioética
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Parecer Nº **0001773/08**

Protocolo CEP Nº **2391**

Título do projeto **Fatores de risco para infecção por Acinetobacter baumannii em pacientes internados em unidade de terapia intensiva**

Grupo **III**
Versão **1**

Protocolo CONEP **0187.0.084.000-08**

Pesquisador responsável **Franciele de Medeiros Yabumoto**

Instituição

Objetivos

Fazer análise prospectiva dos casos de infecção por acinetobacter baumannii e classificação dos fatores de risco aos quais os pacientes da UTI estão expostos.

Comentários

O projeto tem sua relevância em uma proposta de projeto para isolamento de pacientes expostos aos fatores detectados.

Considerações

Projeto adequado na sua proposta, objetivos e métodos.

Termo de consentimento livre e esclarecido

Adequado.

Conclusões

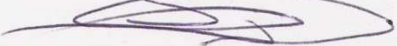
Aprovado.

Devido ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, de acordo com as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e demais relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos, em reunião realizada no dia: **02/07/2008**, manifesta-se por considerar o projeto **Aprovado**.

Situação Aprovado

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 196/96, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas. Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEP em qualquer tempo.

Curitiba, 02 de Julho de 2008.


Prof. Dr. Sergio Surugi de Siqueira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
PUCPR





Ministério da Educação e Desporto
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETORES DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS e da SAÚDE
Departamentos de Patologia Básica e Patologia Médica
Pós-graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia

TERMO DE APROVAÇÃO

“Fatores de risco para infecção por *Acinetobacter baumannii* em pacientes internados em unidade de terapia intensiva”

por

FRANCIELE DE MEDEIROS YABUMOTO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, pela Comissão formada pelos professores:

Prof.ª. Dr.ª. Cristina Leise Bastos Monteiro (Orientadora e Presidente)

Prof.ª. Dr.ª Ida Cristina Gubert (Membro Titular)

Prof.ª. Dr.ª. Márcia Regina Beux (Membro Titular)

Prof.ª. Dr.ª. Kazuo Ishida do Nascimento (Membro Titular)

Curitiba, 1º de abril de 2009

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](#)