



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E
PARASITOLOGIA APLICADAS
CURSO DE MESTRADO

OCORRÊNCIA DE *Acinetobacter baumannii* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS
EM PNEUMONIAS ASSOCIADAS A VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UMA UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS MISTA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
BRASILEIRO: FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICO.

Munick Paula Guimarães

Uberlândia, 2011.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E
PARASITOLOGIA APLICADAS
CURSO DE MESTRADO

**OCORRÊNCIA DE *Acinetobacter baumannii* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS
EM PNEUMONIAS ASSOCIADAS A VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UMA UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS MISTA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
BRASILEIRO: FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICO.**

Dissertação apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-Graduação em
Imunologia e Parasitologia Aplicadas
como requisito parcial a obtenção do
título de Mestre

Munick Paula Guimarães

Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho
(Orientador)

Uberlândia, 2011.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- G963o Guimarães, Munick Paula, 1986-
Ocorrência de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos em pneumonias associadas a ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva de adultos mista de um hospital universitário brasileiro [manuscrito] : fatores de risco e prognóstico / Munick Paula Guimarães. - 2011.
52 f. : il.

Orientador: Paulo Pinto Gontijo Filho.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Inclui bibliografia.

1. Pneumonia - Teses. 2. Infecção hospitalar - Teses. 3. *Acinetobacter baumannii* - Teses. I. Gontijo Filho, Paulo Pinto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.

CDU: 616.24-002

“À todos aqueles que acreditaram no meu potencial.”

"Só existe dois dias no ano que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer e principalmente viver."

Mahatma Gandhi

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me capacitou a caminhar por este caminho.

Aos meus pais, Eurides e Deolina, por acreditar em meu potencial e pelo amor incondicional.

À minha irmã, Daniella, que mesmo longe, torceu pelo meu sucesso.

Ao Luiz Fernando, que esteve ao meu lado nos momentos de alegria e dificuldades.

Aos professores, pelos seus ensinamentos.

Aos técnicos do laboratório, pelo apoio durante a execução do trabalho.

E aos verdadeiros amigos, pela amizade sincera e palavras verdadeiras.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHI – Broth Heart Infusion

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

CVC – Catéter vascular central

EUA – Estados Unidos da América

HAS- Hipertensão arterial sanguínea

HC-UFU - Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

IC – Intervalo de Confiança

IMP- Imipenemase

mL – Mililitro

NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance System

NHSN- National Healthcare Safety Network

OR - Odds Ratio

OXA- Oxacilinase

PAV – Pneumonia associada à ventilação

SNG – Sonda naso-gástrica

SV – Sonda vesical

TSA – Trypticase Soy Agar

TSB= Trypticase Soy Broth

UFC/mL - Unidade Formadoras de Colônias por mililitro

UFU – Universidade Federal de Uberlândia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

VM- Ventilação Mecânica

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Distribuição mensal dos casos de PAV por *Acinetobacter baumannii* na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009 24

FIGURA 2: Distribuição das amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes e susceptíveis ao Imipenem em isolados de PAVs na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009 25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Distribuição dos microrganismos isolados nos casos de PAV na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009	23
TABELA 2: Frequências de resistência dos isolados de <i>A. baumannii</i> aos antibióticos nos casos de PAV na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009	24
TABELA 3: Resistência aos antimicrobianos entre amostras de <i>A. baumannii</i> resistentes e susceptíveis ao Imipenem nos casos de PAV na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009	26
TABELA 4: Análise univariada dos fatores de risco e evolução clínica de PAV por <i>A. baumannii</i> em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009	27
TABELA 5: Análise multivariada dos fatores de risco para PAV por <i>Acinetobacter baumannii</i> em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009	28
TABELA 6: Mortalidade hospitalar no prazo de 30 dias, terapêutica adequada/inadequada e multirresistência em 30 PAVs por <i>A. baumannii</i> em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009	29

RESUMO

Acinetobacter baumannii emergiu como um dos patógenos hospitalares mais importantes em UTIs nos últimos anos devido principalmente a sua maior resistência aos antimicrobianos. Os fatores de risco associados a PAV por *A. baumannii* variam de acordo com a unidade e há controvérsias sobre sua virulência e mortalidade atribuída. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco e a mortalidade hospitalar no prazo de 30 dias em pacientes com PAV por *A. baumannii* bem como diferenças quanto a essa mortalidade hospitalar e o uso de terapêutica adequada ou inadequada em pacientes com PAV por *A. baumannii* multirresistente versus não-multirresistente. Um estudo de pacientes com PAV por *A. baumannii* (casos) versus pacientes em uso de ventilação mecânica sem PAV (controles) quanto aos fatores de risco e evolução, foi realizado na UTI de adultos, mista, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 09/2008 a 08/2009. O hospital de Clínicas é de ensino e assistência terciária e sua UTI tem 15 leitos. O diagnóstico de PAV foi por critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos com contagem $\geq 10^6$ UFC/mL. A identificação das amostras foi feito com o Kit BD BBL Crystal Nonenteric e o antibiograma por difusão de disco seguindo as orientações do CLSI. Os resultados foram submetidos a análise univariada e multivariada e a investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFU. As PAVs foram usualmente tardias (90,0%), com *A. baumannii* como o segundo agente etiológico mais frequente (25,7%) seguindo a *Pseudomonas aeruginosa* (32,5%). Os fatores de riscos significantes associados à infecções por este microrganismo na análise univariada foram: gênero masculino ($p= 0,0144$; OR= 4,814), diagnóstico clínico na admissão ($p= 0,0129$, OR=0,239), diagnóstico cirúrgico na admissão ($p= 0,0321$, OR= 4.607) ventilação mecânica ≥ 7 dias ($p= 0,0315$, OR= 5,939), tempo de internação na UTI ≥ 20 dias ($p=0,0002$, OR= 9,578), uso prévio de antibióticos ($p=0,0006$, OR=6,333) e uso prévio de carbapenêmicos ($p< 0,0001$, OR=10,250), persistindo como fatores independentes na análise multivariada uso prévio de carbapenêmicos ($p=0,0249$, OR= 6,280) e tempo de internação na UTI ≥ 20 dias ($p=0,0148$, OR= 7,427). *A. baumannii* foi responsável por cerca de um quarto das PAVs, com o uso prévio de carbapenêmicos e internação na UTI ≥ 20 dias comportando-se como fatores de risco independentes. Embora a mortalidade hospitalar nas PAVs por este microrganismo não fosse diferente do grupo controle, elas foram causadas na sua maioria (87,5%) por amostras multiresistentes em pacientes em uso de terapêutica antibiótica empírica incorreta (87,5%).

Palavras-chave: *A. baumannii*, pneumonia associada a ventilação mecânica, terapêutica empírica, mortalidade, carbapenêmicos

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii has emerged as one of the most important nosocomial pathogens in ICUs in recent years due mainly to its increased resistance to antimicrobials. Risk factors associated with VAP by *A. baumannii* vary according to the unit and there is controversy about its virulence and mortality rate. The aim of this study was to evaluate the risk factors and hospital mortality within 30 days in patients with VAP by *A. baumannii* as well as differences in hospital mortality and the use of appropriate or inappropriate therapy in patients with VAP by *A. baumannii* multiresistant versus non-MDR. A study of patients with VAP by *A. baumannii* (cases) versus patients on mechanical ventilation without VAP (control group) regarding risk factors and outcome, was conducted in adult ICUs, mixed, Hospital de Clinicas, Federal University of Uberlandia in the period from 09/2008 to 08 / 2009. The hospital's Clinical teaching and tertiary care and its ICUs have 15 beds. The diagnosis of VAP was by clinical, radiological and microbiological count, with $\geq 10^6$ CFU / mL. The identification of the samples was done with the BD BBL Crystal Kit Nonenteric and susceptibility by disk diffusion according to CLSI guidelines. The results were submitted to univariate analysis and research was approved by the Ethics and Research of the UFU. The PAVs were usually late (90.0%), with *A. baumannii* as the second most common etiologic agent (25.7%) following *Pseudomonas aeruginosa* (32.5%). Significant risk factors associated with infection by this microorganism in the univariate analysis were male gender ($p = 0.0144$, OR = 4.814), clinical diagnosis at admission ($p = 0.0129$, OR = 0.239), surgical diagnosis on admission ($p = 0.0321$, OR = 4607) mechanical ventilation ≥ 7 days ($p = 0.0315$, OR = 5.939), duration of ICU stay ≥ 20 days ($p = 0.0002$, OR = 9.578), previous use antibiotics ($p = 0.0006$, OR = 6.333) and previous use of carbapenems ($p < 0.0001$, OR = 10.250), persisting as independent factors in the multivariate prior use of carbapenems ($p = 0.0249$, OR = 6.280) and length of ICU stay ≥ 20 days ($p = 0.0148$, OR = 7.427). *A. baumannii* was responsible for about one quarter of PAVs, with previous use of carbapenems and ICU stay ≥ 20 days behaving as independent risk factors. Although hospital mortality in PAVs by this microorganism was not different from control group, they were caused mostly (87.5%) of multiresistant strains in patients using incorrect empirical antibiotic therapy (87.5%).

Keywords: *A. baumannii*, ventilator associated pneumonia, empiric therapy, mortality, carbapenems.

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
1.INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral.....	18
2.2 Objetivos Específicos.....	18
3 - MATERIAL E MÉTODOS.....	19
3.1 Hospital	19
3.2 Desenho do Estudo.....	19
3.3 Definições	19
3.4 Termo de Consentimento e Comitê de ética	20
3.5 Coleta de Aspirado Traqueal.....	20
3.6 Técnicas Microbiológicas	21
3.7 Análise Estatística	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÃO	35
7- REFERÊNCIAS	36
8- ANEXO I.....	49
9- ANEXO II	50
10- ANEXO III.....	51

1.INTRODUÇÃO

A pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) em pacientes com prótese ventilatória e desenvolvida após 48h de seu uso, é a infecção nosocomial mais frequente em unidades de terapia intensiva (UTI) de adultos (FOGLIA et al., 2007). Em estudo realizado em 42 instituições de 13 países na Europa, as PAVs representaram 57% das infecções nosocomiais em UTIs (BOUSA et al, 2006). Atualmente, elas são responsáveis pela maioria das pneumonias de natureza hospitalar e estão associadas a uma mortalidade e custos de hospitalização mais altos (MEHTA & NIEDERMAN, 2003; VINCENT, 2003), os quais nos EUA, variam de \$10,000 a \$40,000 dólares por episódio (FLANDERS et al, 2006; WARREN et al, 2003; RELLO et al, 2002).

Os indicadores epidemiológicos mais utilizados para a vigilância dessas infecções são: taxas de prevalência/incidência por 100 pacientes em uso de prótese ventilatória e sobretudo por 1000 dias de uso da prótese (NHSN, 2008). A taxa de incidência de PAV em UTI varia entre 9% - 40% (SAFDAR et al., 2006), dependendo da população estudada e dos critérios de diagnóstico utilizados (ALP et al., 2004). A casuística do “National Nosocomial Infections Surveillance” (NNISS), hoje “National Healthcare Safety Network” (NHSN), mostra que o problema é maior em pacientes adultos do que nas crianças, com frequência de 4,7% nas unidades pediátricas e 34,4% nas de adultos de hospitais nos EUA (JARVIS et al., 1991).

A taxa de PAVs, considerando 1000 dias de ventilação mecânica, é de 3,3 segundo a casuística do NHSN, nos EUA, versus 13,6, portanto muito mais alta em 173 UTIs localizadas na América Latina e outros países na África, Europa e Ásia, incluindo muitas unidades brasileiras, segundo relato do “International Nosocomial Infection Control Consortium” (INICC) (ROSENTHAL et al, 2010).

Na UTI do Hospital de Clínicas da UFU, onde foi realizado nosso estudo, a frequência de pacientes sob ventilação mecânica foi de aproximadamente 30% e a taxa de incidência de PAV por 1000 dias desse procedimento invasivo de 24,7 (MOREIRA et al, 2008; ROCHA et al, 2008).

Além da utilização da ventilação mecânica e da duração deste procedimento, os seguintes fatores de risco são associados a esta infecção: idade avançada, escore de gravidade quando da entrada do paciente na UTI, presença de co-morbidades, trauma, pós-operatório de

cirurgias cardiotorácicas, procedimentos invasivos além do uso de corticosteróides e antimicrobianos (FALAGAS et al., 2006; CISNERO-HERREHOS et al., 2005; PLAYFORD et al., 2007; CARVALHO, 2006).

Procedimento invasivo como a intubação endotraqueal compromete as vias aéreas, permitindo que bactérias que colonizam a mucosa da orofaringe sejam microaspiradas de forma mais intensa em pacientes com o nível de consciência diminuído atingindo as vias aéreas inferiores (MEHTA & NIEDERMAN, 2003; CRAVEN et al, 1998). Essa mudança na microbiota deste sítio anatômico orobucal, ocorre a partir de 5-7 dias de internação e é favorecido por vários fatores destacando-se o uso de antibióticos (RELLO et al, 2002). O risco da intubação aumenta quando executado numa emergência ou quando a duração da ventilação for prolongada. A probabilidade de se adquirir pneumonia nosocomial também aumenta quando da reintubação ou quando o circuito de ventilação é trocado com frequência (NAFZIGER & WIBLIN, 2003). O balonete do tubo endotraqueal, além de não prevenir a passagem de bactérias para este sítio pode causar pequenos traumas na traquéia que favorecem a colonização bacteriana, diminuem o reflexo da tosse e o “clearance” mucociliar (NAFZIGER & WIBLIN, 2003).

A pneumonia nosocomial é classificada em precoce e tardia, com a primeira ocorrendo durante os primeiros cinco dias de hospitalização e associada com *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* susceptível à Meticilina/Oxacilina e bacilos Gram negativos susceptíveis aos antibióticos (MEHTA & NIEDERMAN, 2003). Esses microrganismos são usualmente os mesmos isolados de pneumonia adquirida na comunidade (NAFZIGER & WIBLIN, 2003).

A pneumonia bacteriana tardia é geralmente causada por bacilos Gram negativos resistentes como *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina/Oxacilina e multirresistentes aos antibióticos. Atualmente, os bacilos Gram negativos são responsáveis pela maioria (60%) dos casos, destacando-se os não-fermentadores (*P. aeruginosa* e *A. baumannii*) além de *S. aureus* com 20% - 40% (CRAVEN et al, 1998).

A emergência de microrganismos multirresistentes aos antibióticos, particularmente em UTIs, representam no momento um impacto global originando grande preocupação,

havendo uma necessidade crítica de fármacos alternativos, o que não ocorre no momento (ISTURIZ, 2008).

Na América Latina, há relatos de altas taxas de resistência antimicrobiana, particularmente entre amostras de *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae além de *S. aureus*, que é um gram positivo, resistente a oxacilina/meticilina (ORSA/MRSA) multirresistentes (SADER et al, 2004), dificultando o tratamento empírico inicial de PAVs e outras infecções (ANDRADE et al, 2006; ISTURIZ, 2008).

O programa de vigilância antimicrobiana epidemiológica SENTRY documentou no Brasil, aproximadamente 72% dos casos de pneumonia por bacilos Gram negativos, com *Pseudomonas aeruginosa* responsável por 36,3%, seguido de *Staphylococcus aureus* 14,2%, *Acinetobacter* spp, 13,7%, *Klebsiella* spp. 13,5%, *Enterobacter* spp 7,4% e outros 14,8% (ANDRADE ET AL, 2008). Em estudo realizado em Uberlândia (ROCHA et al, 2008), *P. aeruginosa* foi o microrganismo mais frequente (29%), seguido de *S. aureus* (26%), grupo *Klebsiella- Enterobacter- Serratia* (19%) e *Acinetobacter* spp. (18%), sendo 75% das infecções monomicrobianas e 25% polimicrobianas.

O gênero *Acinetobacter* engloba bactérias cocobacilares Gram-negativas, não fermentadoras de glicose, estritamente aeróbias, imóveis, não produtoras de pigmento, catalase positivas e oxidase negativas (VON GRAEVENITZ, 1995). As espécies *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, gen.sp3 e gen.sp. 13TU não podem ser separadas por sistemas fenotípicos de identificação e assim foi proposto que estas espécies sejam agrupadas no complexo *A. calcoaceticus* - *A. baumannii* (Acb). (GERNER-SMIDT et al, 1999; TJERNBERG & URSING, 1989) A espécie mais frequentemente associada a infecções hospitalares é o *A. baumannii* com numerosos estudos documentando a ocorrência de amostras multirresistentes e pan-resistentes (DIJKSHOORN et al, 2007)

As infecções hospitalares por esta bactéria são caracterizadas por morbidade e mortalidade significativas (PEREZ et al, 2007; JOLY-GUILLOU, 2005). Atualmente, trata-se de um dos principais patógenos em UTIs, onde a presença de amostras multirresistentes e algumas pan-resistentes é frequente, constituindo um desafio quanto a terapêutica antibiótica (GIAMARELLOU, 2006; MCGOWAN, 2006; PETERSON, 2005; VAN LOOVEREN et al, 2004).

Embora possa ser responsável por surtos (FOURNIE & RICHET, 2006; BRITO et al, 2005) a maioria dos episódios por *A. baumannii* é de natureza endêmica (PEREZ et al, 2007). Há relatos de que predominam amostras correspondentes à colonização entre isolados clínicos (FOURNIE & RICHET, 2006; HANLON, 2005). Embora as taxas de mortalidade total hospitalar variem de 30 - 75% (LUNA & ARUJ, 2007), e a atribuída ao microrganismo entre 7,8 – 23% (FALAGAS et al, 2006; FALAGAS et al, 2007), a morte de pacientes infectados é principalmente associada a gravidade da doença (segundo alguns trabalhos) e não como consequência da infecção por *A. baumannii*. Estas observações contraditórias apontam que o debate do impacto clínico ainda não foi resolvido (DIJKSHOORN et al, 2007).

Acinetobacter spp apresenta resistências intrínseca a maioria das classes de antibióticos e adquirida às fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e cefalosporinas (KARLOWSKY et al, 2003). Atualmente, os carbapenêmicos são considerados como droga de escolha no tratamento de infecções por esse microrganismo (NAVON- VENEZIA et al, 2005), mas a resistência a este antibiótico emergiu de maneira expressiva em muitas regiões do mundo (BROWN & AMYES, 2006), principalmente devido a produção de carbapenemases e, possivelmente, outros mecanismos, como alterações em proteínas da membrana externa da parede celular (BONONO & SZABO, 2006). Embora infecções por amostras multirresistentes possam ser tratadas por polimixinas e tigeciclina, isolados pan-resistentes já foram relatados (FALAGAS et al, 2005).

As carbapenemases detectadas em isolados de *Acinetobacter* spp. incluem metalo- β -lactamases de classe B do tipo imipenemase (IMP) ou carbapenemases de classe D do tipo oxacilinase (OXA) (LIVERMORE & WOODFORD, 2006). A primeira descrição de ocorrência de *A. baumannii* produtora de metalo- β -lactamase no Brasil foi em São Paulo a partir de um caso de pneumonia nosocomial (GALES et al, 2003).

Outra opção terapêutica em infecções por *A. baumannii* é ampicilina/sulbactam e piperacilina-tazobactam (LEVIN et al 2003). No entanto, segundo dados do programa SENTRY (GALES, et al 2006), as taxas de resistência são de 40,8% em na Ásia, 51,2% na Europa, 48,2% na América Latina e 29,5% na América do Norte para o primeiro das taxas associadas.

A crescente utilização de carbapenêmicos em função do tratamento empírico de amostras de *P. aeruginosa* e *E. coli* produtora de ESBL, resultou num aumento de resistência

a este β -lactâmico de 9% em 1995, para 40% em 2004 entre amostras de *A. baumannii* na casuística do NISS (CAREY et al., 2006), e de 27% nos dados do programa MYSTIC (UNAL E GARCIA-RODRIGUEZ, 2005). Na Europa, bem como em outras regiões do globo, o grupo das polimixinas é uma das poucas opções no tratamento de infecções causadas por esta bactéria (FALAGAS et al, 2005a; FALAGAS et al, 2005b; MENTZELOPOULOS et al, 2007; ANTONIADOU et al, 2007), antibiótico dotado de toxicidade renal (GARNACHO-MONTERO et al., 2003) além da tigeciclina, pertencente a uma nova classe de antimicrobianos, as “Glicilciclinas” (NAVON- VENEZIA et al, 2007).

A emergência de microrganismos pan-resistentes aumentou recentemente, representando um problema preocupante no tocante a resistência bacteriana (WANG et al, 2006) preocupando a comunidade médica, pela inexistência de outras opções no tratamento de pacientes com infecções.

Na avaliação dos impactos clínico e econômico, com destaque para a mortalidade associada às infecções por *Acinetobacter* spp resistente aos carbapenêmicos, Giske e colaboradores (2008) analisaram seis estudos, concluindo que a mortalidade assim como o tempo de hospitalização foram significativamente maiores nos pacientes infectados por amostras multirresistentes (PLAYFORD et al, 2007), enquanto um estudo caso-controle do “The Brooklin Antibiotic Resistance Task Force” (2002), não relatou diferença significativa entre pacientes infectados com amostras susceptíveis e resistentes aos carbapenêmicos, embora o tempo de hospitalização fosse o dobro no grupo teste. Há muitos estudos relatando taxas de mortalidade alta em pacientes com bacteremia e pneumonia (CISNERO et al., 1996; SEIFERT et al., 1995). Entretanto, como esse microrganismo afeta usualmente pacientes graves com prognóstico sombrio, conclui-se que a mortalidade é consequência da doença de base (BLOT et al., 2003; GARNACHO et al., 2003). Falagas e colaboradores (2006) e Falagas e Rafailidis (2007), relatam que infecções por *A. baumannii* estão associadas com aumento na mortalidade atribuída, oscilando entre 7 e 23%. Isolados clínicos multiresistentes aumentaram consideravelmente nos últimos anos, certamente como consequência do uso de agentes de amplo-espectro potentes sobretudo os carbapenêmicos nas UTIs de hospitais do mundo (TOWNER, 2009).

As boas práticas de controle de infecção, racionalidade e prudência no uso de antibióticos são certamente os pilares de qualquer abordagem frente ao controle destas infecções/microrganismo. Como o desenvolvimento de novas drogas com atividade contra *A.*

baumannii não são esperados dentro da próxima década, o desafio será tornar os hospitais um lugar mais seguro para pacientes criticamente doentes (DIJKSHOORN et al., 2007).

Mediante o exposto, nota-se a importância epidemiológica da espécie *A. baumannii* e a relevância das pesquisas que fomentem a vigilância em UTIs. Em função disso, torna-se relevante a implementação de estudos que priorizem a vigilância nestes setores, haja vista que não existem dados preliminares sobre fatores de risco, taxas de resistência e mortalidade no HC-UFU, e os dados obtidos subsidiarão medidas de controle.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudo epidemiológico de pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) por *Acinetobacter baumannii* susceptível ou resistente ao imipenem em pacientes internados em unidade de terapia intensiva mista de adultos.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar:

- a etiologia de PAVs na UTI
- o perfil de resistência e multiresistência das amostras de *A. baumannii* aos antimicrobianos
- os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos associados a estas infecções
- a evolução dos pacientes com PAV por amostras multirresistentes versus não multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*,
- a terapêutica antibiótica empírica se adequada ou inadequada na evolução dos pacientes

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Hospital

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é um hospital de ensino, com 510 leitos, que oferece nível terciário de atendimento. A Unidade de Terapia Intensiva de adultos é mista, clínico-cirúrgica, com 15 leitos.

3.2 Desenho do Estudo

O modelo de estudo foi prospectivo de coorte longitudinal, os casos incluindo pacientes com PAV por *A. baumannii* e os controles correspondendo a pacientes submetidos à intubação orotraqueal sem diagnóstico de PAV. A vigilância para a detecção de casos incluiu a busca ativa com visitas regulares na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos e consulta aos dados clínicos e radiológicos no prontuário dos pacientes, no período de setembro de 2008 a agosto de 2009.

Os seguintes dados foram considerados em uma ficha individual: idade e gênero, diagnóstico de admissão (clínico, cirúrgico e traumático), co-morbidades, tempo de internação na unidade, uso de procedimentos invasivos (CVC, SNG, SV), tempo de ventilação mecânica, cirurgia prévia e uso de diferentes classes de antibióticos (Anexo I).

Adicionalmente, foi considerada a terapêutica antimicrobiana se adequada ou inadequada, assim como a mortalidade hospitalar no prazo de 30 dias do diagnóstico da PAV.

3.3 Definições

- **PAV**

A pneumonia foi definida como hospitalar quando da apresentação do quadro clínico em período ≥ 48 horas de internação na Unidade de Terapia Intensiva e uso de ventilação mecânica, e como PAV através de pelo menos dois dos seguintes critérios clínicos / laboratoriais: secreção respiratória purulenta, temperatura corpórea superior a 38° C ou inferior a 35° C, contagem de leucócitos maior que 10.000 / mL ou menor que 4.000/mL de sangue; radiológicos como o desenvolvimento de infiltrado radiológico novo e/ou progressivo, e microbiológico – cultura quantitativa de aspirado traqueal com contagem $\geq 10^6$ UFC/mL (RAJESH, 2008; NHSN, 2008; EDWARDS et al, 2008).

- **Terapêutica empírica antibiótica inadequada**

A terapêutica inadequada foi considerada quando a amostra de *A. baumannii* apresentou resistência “*in vitro*” ao antimicrobiano utilizado na terapêutica empírica antibiótica.

- **Terapêutica empírica adequada**

A terapêutica adequada foi considerada quando a amostra de *A. baumannii* apresentou susceptibilidade “*in vitro*” ao antimicrobiano utilizado na terapêutica empírica antibiótica.

3.4 Termo de Consentimento e Comitê de ética

A investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia sob o protocolo de número 177/09 (Anexo II) e ainda foi preenchido o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo III).

3.5 Coleta de Aspirado Traqueal

Foi coletado de pacientes em uso de ventilação mecânica, com suspeita de pneumonia durante o toaleta da árvore respiratória, por meio de sonda nº12, no início da manhã, por fisioterapeutas e enfermeiros, em tubos de ensaio estéreis e transportado para o laboratório de microbiologia (ARIMP – Área de Imunologia. Microbiologia e Parasitologia), para processamento.

3.6 Técnicas Microbiológicas

3.6.1 Cultivo Primário do Aspirado Traqueal

Foi realizada a técnica quantitativa, e o material clínico foi diluído nos volumes de 10^{-1} , 10^{-2} e 10^{-3} em solução salina e volumes de 0,1 ml destas diluições foram inoculados em placas de Petri contendo Agar Mac Conkey e Agar Sangue seguido de incubação a 37°C por 24 horas (KONEMAN et al., 1997)

3.6.2 Identificação das amostras

As colônias foram caracterizadas como *Acinetobacter baumannii* pelos seguintes testes: reação de citocromo-oxidase, oxidação e fermentação da glicose, motilidade, atividade de diidrólise de arginina, descarboxilação da lisina, produção de DNase e produção de pigmento. Após identificação prévia as amostras foram submetidas ao Kit de Identificação BD BBL Crystal Nonenteric. Como controle foram utilizados *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Escherichia coli* ATCC 25922 (KONEMAN et al., 1997).

3.6.3 Estocagem

As colônias representativas de *A. baumannii* foram cultivadas em ágar TSA pela técnica de esgotamento para o isolamento e obtenção de culturas puras. Posteriormente, as amostras isoladas foram sub-cultivadas em caldo BHI (Broth Heart Infusion -Difco) acrescido

de 15% de glicerol, incubados a 37°C por 24 horas e a suspensão resultante estocada a -20°C (KONEMAN, 1997).

3.6.4 Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos

As amostras estocadas foram subcultivadas em Ágar TSA pela técnica de esgotamento e incubadas a 37°C por 24 horas. Cerca de 3 a 5 colônias representativas foram semeadas em 5mL de caldo TSB. A suspensão foi incubada a 37°C até atingir uma turvação equivalente à escala 0,5 de MacFarland, que corresponde à concentração de, aproximadamente, 10^8 UFC/mL, e semeada em Ágar Mueller-Hinton com auxílio de *swab* de modo a obter crescimento confluyente. Os discos com antimicrobianos foram aplicados sobre a superfície das placas seguindo-se de incubação a 37°C por 24 horas (CLSI, 2009). Os seguintes antimicrobianos foram utilizados: ampicilina-sulbactam, aztreonam, ceftazidima, cefepime, ciprofloxacina, doxiciclina, gentamicina, imipenem, levofloxacina, meropenem, piperacilina-tazobactam, polimixina B, sulfametoxazol-trimetropim, tigeciclina. Como amostra padrão foi utilizada a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 853.

3.7 Análise Estatística

As variáveis foram analisadas por meio dos testes de Qui-quadrado, teste Exato de Fischer, regressão logística múltipla e teste binomial; o valor de $P \leq 0,05$ foi considerado significativo; odds ratio e intervalo de confiança 95%. Os cálculos foram realizados com software BioStat, version 5.0.

4. RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram incluídos 220 pacientes sucessivos em uso de ventilação mecânica por ≥ 48 h. Cerca de metade (107, 48,6%), com PAV confirmada por critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos. As PAVs por bacilos Gram-negativos não fermentadores representaram a maioria (71,8%) das pneumonias diagnosticadas, com *Pseudomonas aeruginosa* (32,5%) e *A. baumannii* (25,7%) como agentes etiológicos mais freqüentes (Tabela 1). Cerca de 10% das PAVs apresentou etiologia polimicrobiana incluindo: duas por *A. baumannii* + *Stenotrophomonas maltophilia*, duas por *P. aeruginosa* + *S. aureus*, oito (uma correspondendo a cada associação) por *A. baumannii* + *Burkholderia cepacia*, *A. baumannii* + *K. pneumoniae*, *A. baumannii* + *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* + *K. pneumoniae*, *S. aureus* + *Serratia marcescens*, *S. aureus* + *K. pneumoniae*, *K. pneumoniae* + *Citrobacter freundii* e *S. maltophilia* + *Chryseobacterium meningosepticum*.

TABELA 1: Distribuição dos microrganismos isolados nos casos de PAV na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009.

Microrganismo	N=117	%
<i>P. aeruginosa</i>	38	32,5
<i>A. baumannii</i>	30	25,7
<i>S. aureus</i>	16	13,7
Enterobacteriaceae	16	13,7
<i>S. maltophilia</i>	10	8,5
<i>B. cepacia</i>	5	4,3
<i>C. meningosepticum</i>	1	0,8
<i>Candida</i> sp.	1	0,8

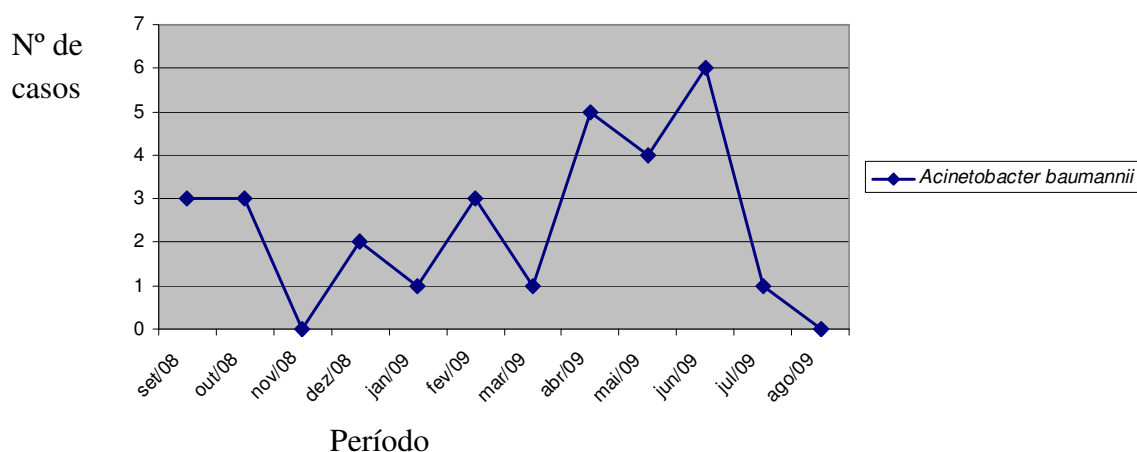
As taxas de amostras de *A. baumannii* resistentes foram altas aos antibióticos considerados usualmente como opção terapêutica de infecções por este microrganismo (Meropenem e Imipenem = 73,4% e Piperacilina/Tazobactam = 76,7%). Os melhores resultados de sensibilidade foram observados por ordem decrescente para Polimixina B e Doxíciclina = 100%, Tigeciclina = 76,6% e Ampicilina/Sulbactam = 66,6% (Tabela 2).

TABELA 2: Frequências de resistência dos 30 isolados de *A. baumannii* aos antibióticos nos casos de PAV na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009.

Antimicrobianos	Resistência		Sensibilidade	
	N	%	N	%
Ampicilina/Sulbactam	10	33,4	20	66,6
Aztreonam	30	100	0	0
Cefepime	27	90,0	3	10,0
Ceftazidima	28	93,4	2	6,6
Ciprofloxacina	27	90,0	3	10,0
Doxiciclina	0	0	30	100
Gentamicina	24	80,0	6	20,0
Imipenem	22	73,4	8	26,6
Levofloxacina	21	70,0	9	30,0
Meropenem	22	73,4	8	26,6
Piperacilina/Tazobactam	23	76,7	7	23,3
Polimixina B	0	0	30	100
Sulfametoxazol/Trimetropim	10	33,4	20	66,6
Tigeciclina	7	23,4	23	76,6

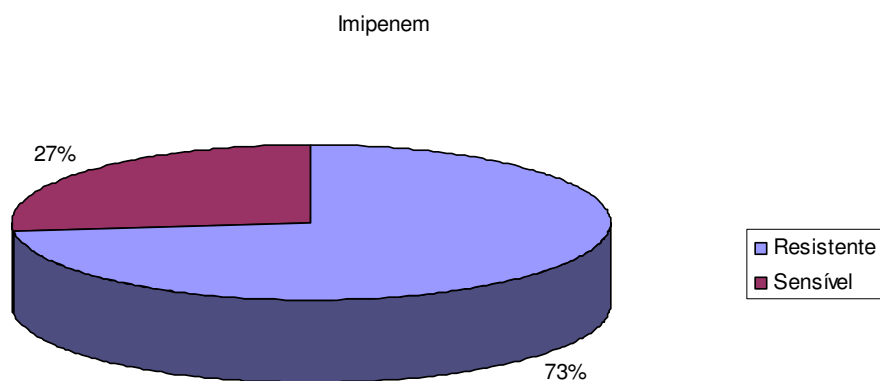
Essas PAVs ocorreram de forma endêmica, entretanto houve um aumento significativo entre abril/09 e junho/09 sugestivo de um surto (Figura 1).

FIGURA 1: Distribuição mensal dos casos de PAV por *Acinetobacter baumannii* na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009.



A maioria (90,0%) das pneumonias por *A. baumannii*, foram classificadas como tardias, com cerca de três quartos (73,4%) das amostras deste microrganismo resistentes ao imipenem (Figura 2).

FIGURA 2: Distribuição das amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes e susceptíveis ao Imipenem em isolados de PAVs na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009.



As taxas de resistência desses isolados aos demais antimicrobianos foi frequentemente mais elevada do que entre aqueles susceptíveis aos carbapenêmicos, comportando-se como multirresistentes (Tabela 3). A susceptibilidade de todas as amostras só foi observada em relação a polimixina B e doxiciclina, com cerca de um terço (31,8%) daquelas resistentes ao imipenem com resistência à tigeciclina.

TABELA 3: Resistência aos antimicrobianos entre amostras de *A. baumannii* resistentes e susceptíveis ao Imipenem nos casos de PAV na UTI de adultos do HC-UFU, no período de agosto de 2008 a setembro de 2009.

Antimicrobianos	IMP-R N=22 (%)	IMP-S N=8 (%)
Ampicilina/Sulbactam	10 (45,5)	0 (0)
Aztreonam	22 (100)	8 (100)
Cefepime	22 (100)	5 (62,5)
Ceftazidima	22 (100)	6 (75,0)
Ciprofloxacina	22 (100)	5 (62,5)
Doxiciclina	0 (0)	0 (0)
Gentamicina	18 (81,8)	6 (75,0)
Levofloxacina	17 (77,3)	4 (50)
Meropenem	22 (100)	0 (0)
Piperacilina/Tazobactam	20 (91,0)	3 (37,5)
Polimixina B	0 (0)	0 (0)
Sulfametoxazol/Trimetropim	6 (27,3)	4 (50)
Tigeciclina	7 (31,8)	0 (0)
Multi-resistente*	22 (100)	5 (62,5)

* Multi-resistente: resistência a ≥ 3 classes de antimicrobianos ativos

IMP-R: imipenem resistente

IMP-S: imipenem susceptível

No estudo, foram considerados casos, os pacientes com PAV por *A. baumannii*, e controles os sem PAV ou outra infecção e internados no mesmo período. Os seguintes fatores de risco investigados por análise univariada (Tabela 4), foram estatisticamente associados às PAVs: gênero masculino, diagnósticos clínico e cirúrgico de admissão na UTI, ventilação mecânica maior ou igual a 7 dias, terapia prévia com 3 ou mais antibióticos e uso prévio de carbapenêmicos. Essas infecções também foram mais frequentes naqueles pacientes com ventilação mecânica maior ou igual a 7 dias (93,4% X 70,2%, respectivamente; $p= 0,031$) e internados na UTI por 20 dias ou mais (86,6% X 40,4%, respectivamente; $p= 0,0002$).

TABELA 4: Análise univariada dos fatores de risco e evolução clínica de PAV por *A. baumannii* em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009.

Fator de risco	Casos N= 30 (%)	Controles N= 47 (%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)
Gênero masculino	26 (86,7)	27 (57,4)	0.0144	4.814 (1.448- 16.002)
Idade ≥ 30	23 (76,7)	35 (74,5)	0.9579	1.126 (0.386- 3.285)
Diagnóstico de admissão				
Clínico	6 (20,0)	24 (51,1)	0.0129	0.239 (0.082- 0.692)
Cirúrgico	9 (30,0)	4 (8,5)	0.0321	4.607 (1.270- 16.707)
Trauma	15 (50,0)	18 (38,3)	0.4379	1.611 (0.638- 4.068)
Co-morbidades				
Cardiopatia	1 (3,4)	8 (17,0)	0.1444	0.168 (0.019- 1.419)
DOPC	3 (10,0)	3 (6,4)	0.8875	1.629 (0.306- 8.661)
Neuropatia	2 (6,6)	4 (8,5)	0.8875	0.767 (0.131- 4.476)
Diabetes mellitus	3 (10,0)	4 (8,5)	0.8534	1.194 (0.247- 5.755)
Neoplasia	2 (6,7)	5 (10,6)	0.8534	0.600 (0.108- 3.311)
HAS	3(10,0)	10 (21,3)	0.3289	0.411 (0.103- 1.637)
Outras	3 (10,0)	3 (6,4)	0.8875	1.629 (0.306- 8.661)
Procedimentos				
Invasivos				
CVC	27 (90,0)	40 (85,1)	0.7830	1.575 (0.373- 6.633)
SNG	4 (13,4)	15 (31,9)	0.1156	0.328 (0.097- 1.109)
Traqueostomia	8 (26,7)	6 (12,8)	0.2152	2.484 (0.764- 8.074)
SV	22 (73,4)	36 (76,6)	0.9579	0.840 (0.292- 2.410)
VM ≥ 7 dias	28 (93,3)	33 (70,2)	0.0315	5.939 (1.242- 28.402)
Internação na UTI ≥ 20 dias	26 (86,6)	19 (40,4)	0.0002	9.578 (2.876- 31.903)
Antibioticoterapia prévia				
≥ 3 antimicrobianos	18 (60)	9 (19,1)	0.0006	6.333 (2.260- 17.745)
Classes				
Carbapenêmicos	18 (60)	6 (12,8)	< 0.0001	10.250 (3.324- 31.598)
Cefalosporinas (3 ^a /4 ^a geração)	19 (63,4)	24 (51,1)	0.4111	1.655 (0.648- 4.226)
Fluorquinolonas	4 (13,4)	3 (6,4)	0.5299	2.256 (0.467- 10.884)
Óbito	8 (26,6)	13 (27,6)	0.8674	0.951 (0.339- 2.667)

*VM- Ventilação Mecânica

p < 0,05

OR: odds ratio

IC: intervalo de confiança

Os fatores de risco independentes definidos na análise multivariada foram: uso de carbapenêmicos (OR= 6,28; IC= 1,26 – 31,28) e internação ≥ 20 dias na UTI ($p= 0,0148$; OR= 7,427; IC 95% = 1,48 – 37,23) (Tabela 5).

A mortalidade total quando de PAV por *A. baumannii* foi de 26,7%, semelhante (27,6%) àquela observada no grupo controle, mas de 87,5% quando da consideração da etiologia apenas por amostras multirresistentes.

TABELA 5: Análise multivariada dos fatores de risco para PAV por *Acinetobacter baumannii* em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009.

Fator de risco	<i>P</i>	OR (IC 95%)
VM ≥ 7 dias	0,7208	1,439 (0,2- 10,6)
Gênero masculino	0,2348	2,945 (0,5- 17,5)
Diagnóstico clínico	0,0748	0,211 (0,04- 1,17)
Diagnóstico cirúrgico	0,5901	1,652 (0,27- 10,27)
Uso ≥ 3 antimicrobianos	0,1379	3,302 (0,68- 16,01)
Uso de carbapenêmico	0,0249	6,280 (1,26- 31,28)
Internação ≥ 20 dias	0,0148	7,427 (1,48- 37,23)

VM: ventilação mecânica

$p < 0,05$

OR: odds ratio

IC: intervalo de confiança

O tratamento antimicrobiano empírico foi inadequado em 23 (76,7%) e apropriado em apenas 7 (23,3%) ($p = 0,72$) dos pacientes com PAV por *A. baumannii*. O principal motivo da inadequação foi a presença de bactérias multirresistentes (90,0%). Entretanto, embora alta, a mortalidade geral na UTI no prazo de 30 dias não foi significativa quando comparado entre o tratamento inadequado e adequado de antimicrobianos (07/23, 30,4% vs 01/07, 14,2%), $p = 0,8573$. (Tabela 6)

TABELA 6: Mortalidade hospitalar no prazo de 30 dias, terapêutica adequada/inadequada e multirresistência em 30 PAVs por *A. baumannii* em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009.

Evolução	Terapêutica		<i>p</i>	OR (IC 95%)	Resistência		<i>p</i>	OR (IC 95%)
	Adequada	Inadequada			Não MR	MR		
Alta (22)	6 (27,2%)	16 (72,7%)	0,7204	2,63 (0,22-69,24)	2 (9,1%)	20 (90,9%)	0,6797	0,7 (0,04-23,02)
Óbito (8)	1 (12,5%)	7 (87,5%)			1 (12,5%)	7 (87,5%)		

$p < 0,05$

OR: odds ratio

IC: intervalo de confiança

MR: multirresistente

5. DISCUSSÃO

As PAVs são as infecções hospitalares mais comuns em UTIs e são associadas a mortalidade e maiores custos (VINCENT, 2003; MEHTA & NIEDERMAN, 2003). *A. baumannii* é considerado um dos principais patógenos emergentes em vários países, notavelmente nos países da América do Sul (14% - 37%) (COSTA et al, 2001; SANTUCCI et al, 2003) e do sudeste Asiático (38% - 58,8%) (CHAWLA, 2008), destacando-se como agente de infecções hospitalares e particularmente em casos de PAV. Em algumas instituições e áreas geográficas, este microrganismo representa de 13-49% da etiologia de PAVs (CHASTRE, 2003; CLARK et al, 2003). Participação expressiva nas PAVs foi observada neste estudo, correspondendo ao segundo patógeno (25,7%), após *P. aeruginosa* (32,5%), mais frequentemente associado à PAV em nossa UTI.

No momento, os antibióticos da classe dos carbapenêmicos, incluindo imipenem e meropenem são os mais ativos contra este microrganismo (KARLOWSKY et al, 2003; TURNER et al, 2003). Na maioria dos países europeus estes antibióticos ainda apresentaram atividade contra a maioria dos isolados de *A. baumannii*, na Itália (93-100%), no Reino Unido (70-78%) e na Turquia (62-66%) (FERRARA, 2006) numa avaliação internacional ampla em 173 UTIs de hospitais localizados em várias regiões geográficas. O Consórcio Internacional de Controle de Infecção Hospitalar (INICC) reportou que 46,3% dos isolados de *A. baumannii* foram resistentes a estes B-lactâmicos versus 29,2% do observado na casuística do NNIS/EUA (ROSENTHAL et al, 2010). A susceptibilidade do *A. baumannii* ao imipenem foi ainda mais baixa nos isolados de pacientes internados em UTIs na América Latina (60,6%) e do Sudeste da Ásia (69,2%) do que naquelas UTIs de hospitais localizados na Europa (85,9%) e na América do Norte (88,6%) (REINERT et al, 2007). Os nossos dados evidenciaram uma frequência de amostras resistentes aos carbapenêmicos ainda maior (73,4%) evidenciando a situação alarmante existente no nosso hospital.

Apesar da tigeciclina, uma nova glicilciclina de amplo espectro, apresentar-se como uma nova opção terapêutica (KARAGEORGOPOULOS et al, 2008), este antibiótico que ainda não está disponível em nossa instituição, revelou um quarto (23,4%) das amostras analisadas com resistência “*in vitro*”. A maioria dos estudos evidenciaram MIC₅₀ de 1µg/mL e MIC₉₀ de 2µg/mL (HENWOOD et al, 2002; PACHON-IBANEZ et al, 2004; SADER et al, 2005), mas dados clínicos da sua eficácia no tratamento de pneumonia carecem de

documentação (DIJKSHOORN et al, 2007). Numa série retrospectiva recente, incluindo 22 pacientes com PAV por *A. baumannii* multirresistente, houve uma resolução clínica em 18, mas apenas três destes receberam monoterapia, com os demais utilizando tigeciclina associada a colistina ou imipenem (SCHAFER et al, 2007). Atualmente, há relatos de taxas altas de resistência a este antibiótico em amostras multirresistentes de diversos clones de importância epidemiológica (NAVON- VENEZIA et al, 2007).

Entre as tetraciclina clássicas, minociclina e doxiciclina apresentam atividade antimicrobiana contra *A. baumannii* (COELHO et al, 2006; SCHEETZ et al, 2007). Há estudos evidenciando a atividade destas tetraciclina contra isolados deste microrganismo resistente e multirresistentes. Os nossos resultados evidenciaram susceptibilidade à doxiciclina em todas as amostras deste microrganismo. Contudo, há uma pobreza de dados experimentais ou clínicos para sustentar o uso deste antibiótico em infecções por *A. baumannii*. Existem poucos estudos com relação à este antibiótico, considerando o número reduzido de pacientes, como em um estudo com 7 pacientes com PAV por amostras resistentes (WOOD et al, 2003) e em outro com 3 pacientes de UTI com amostras multirresistentes (HOLLOWAY et al, 2006), com taxas de mortalidade associada de 25% e 33%, respectivamente.

A maioria das amostras testadas (66,6%) nesta série foram susceptíveis à combinação de ampicilina/sulbactam, proporção superada apenas por doxiciclina e polimixina B. Os benefícios clínicos da terapêutica combinada de ampicilina/sulbactam no tratamento destas infecções hospitalares não são claros, mas os resultados sugerem que o sulbactam, por apresentar uma atividade bacteriana intrínseca contra este microrganismo deve ser considerado, isoladamente ou combinado com ampicilina como uma opção (PELEG et al, 2008; LEVIN et al, 2003; WOOD et al, 2002), apesar de evidências de aumento na resistência em decorrência do maior emprego (DIJKSHOORN et al, 2007; KARAGEORGOPOULOS et al, 2008).

Ao contrário, a associação de piperacilina/tazobactam mostrou atividade contra apenas 23,3% das amostras, o que sugere que o sulbactam é provavelmente o único com atividade “*in vitro*” contra *A. baumannii* (TOWNER, 2009).

A resistência deste microrganismo a polimixinas ainda permanece rara (LI et al, 2006), não sendo observada entre os isolados deste estudo. Um crescente número de estudos sugerem

que o uso intravenoso de polimixinas pode ser usado com sucesso no tratamento de PAV por *A. baumannii*, com uma nefrotoxicidade inferior daquela observada no passado (GARNACHO-MONTERO et al, 2003). As taxas de sucesso no tratamento ultrapassam 60,0%, mas sua verdadeira eficácia precisa ser melhor demonstrada em estudos prospectivos (DIJKSHOORN et al, 2007).

A resistência deste microrganismo ao imipenem aumentou em alguns hospitais (JOUNG et al, 2010), de forma especial no nosso, onde é o segundo agente de PAVs em pacientes de UTI e 73,4% dos isolados foram resistentes a este carbapenêmico e a multirresistência ocorreu em 90,0% dos mesmos. A incidência de infecções por *A. baumannii* aumentou substancialmente nesta década, em decorrência da elevação da proporção de pacientes susceptíveis nos hospitais, das resistências intrínseca e adquirida deste microrganismo, além de sua resistência à dessecação e aos desinfetantes (KARAGEORGOPOULOS & FALAGAS, 2008; PELEG et al, 2008).

Adicionalmente, os fatores de risco que predispõem para aquisição de infecções por *A. baumannii* incluem: cirurgias de grande porte, traumas graves, estadia prévia em UTI, tempo prolongado de permanência em hospital ou UTI, internação em unidade onde a bactéria é endêmica, exposição a equipamento médico contaminado, ventilação mecânica, outros dispositivos invasivos por tempo prolongado, número de procedimentos invasivos e terapêutica antimicrobiana prévia (GARCIA-GARMENDIA et al, 2001) com cefalosporina de terceira geração, fluorquinolona ou carbapenêmicos (MANIKAL et al, 2000; GARNACHO-MONTERO et al, 2005), maior grau de exposição a pacientes colonizados ou infectados (MARCHAIM et al, 2007; D'AGATA et al, 2000), transfusão de hemoderivados (SIMOR et al, 2002) e maior gravidade do quadro clínico definido por escores como o APACHE (BRAHMI et al, 2007) são outros fatores predisponentes a estas infecções.

Os pacientes incluídos na nossa série apresentaram os seguintes fatores de risco para PAV por *A. baumannii*: sexo masculino, diagnóstico de internação clínico e cirurgico, ventilação mecânica superior a sete dias, tempo de permanência na UTI superior a 20 dias e uso prévio de carbapenemico quando da análise univariada, e independentemente associado apenas ao uso prévio de carbapenemico (OR 6,280, 95% CI 1,26-31,28, $p = 0,0249$) e tempo de permanência na unidade superior a 20 dias (OR 7,427, 95% CI 1,48-37,23, $p = 0,0148$). Na França, Trouillet e colaboradores (1998) também verificaram que o uso prévio de antibióticos de amplo espectro (incluindo as cefalosporinas, fluorquinolonas e

carbapenêmicos) foram fatores de risco independente para PAV causada por estes microrganismos.

Por outro lado, há poucos relatos sobre fatores de risco para infecções hospitalares por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (SHENG et al, 2010; BARAN et al, 2008; PLAYFORD et al, 2007). Playford e colaboradores (2007), relataram que a infecção mais comum foi de corrente sanguínea seguindo-se a pneumonia (28,7%), e os fatores de risco associados à infecção foram: diagnóstico de internação de trauma múltiplo, transfusão de sangue, número de classes de antibióticos prescritos e a pressão da colonização pela análise univariada; Baran e colaboradores (2008), na Turquia, verificaram o tempo de internação até o diagnóstico, uso prévio de antibióticos e internação na UTI, e Sheng e colaboradores (2010), em Taiwan, um maior tempo de permanência hospitalar antes do isolamento do *A. baumannii* além da colonização prévia foram associados a infecções por amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos.

O impacto clínico da terapêutica empírica na evolução clínica de pacientes com bacteremia por *A. baumannii* foi analisado, com vários relatos de que este microrganismo é um preditor independente de uma mortalidade aumentada, (JOUNG et al, 2010; KWON et al, 2007; LIN et al, 1998; RODRIGUEZ-HERNANDEZ et al, 2004) embora outros não confirmem esses achados (ALBRECHT et al, 2006; CHOI et al, 2005; FALAGAS & KASIAKOU, 2006; GRUPPER et al, 2007; SUNENSHINE et al, 2007). Essas diferenças podem estar relacionadas ao número pequeno de pacientes incluídos nesses estudos resultando numa falta de poder estatístico, assim como a variedade de metodologias utilizadas bem como da definição utilizada para os casos e a diversidade de grupos controles utilizados (PELEG et al, 2008).

Os nossos resultados não evidenciaram diferença estatística quando considerados os 30 casos de PAV por *A. baumannii*, apesar de um OR de 2.63 a exemplo dos resultados relatados por Garnacho-Montero e colaboradores (2005) na Espanha, e Joung e colaboradores (2010) na Turquia, em pacientes com PAVs nos quais a diferença também não foi significativa, embora a evolução clínica tenha sido pior nos 41 pacientes e 39 pacientes, respectivamente, com PAV por *A. baumannii*.

Avaliar a mortalidade atribuída em infecções por *A. baumannii* em pacientes de UTI é difícil, embora haja relatos de taxas de 7,8- 23,0% (PLAYFORD et al, 2007; DORTET et al,

2006; FALAGAS & RAFAILIDIS, 2007). Infecção por *A. baumannii* é considerado um marcador de risco de mortalidade aumentada em pacientes com doença grave, não representando um preditor independente de mortalidade (ALBRECHT et al, 2006; DIJKSHOORN et al, 2007). Entretanto, infecções graves, incluindo pneumonias, por amostras de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos e/ou multirresistentes foram independentemente associadas com uma mortalidade hospitalar aumentada quando comparados com aqueles infectados com amostras susceptíveis (PLAYFORD et al, 2007; MUNOZ-PRICE & WEINSTEIN, 2008; SHENG et al, 2010). Essa diferença não foi evidenciada nos nossos resultados, possivelmente reflexo do número pequeno de pacientes utilizados, apesar das frequências de mortalidade hospitalar de, respectivamente, 87,5% e 12,5%.

Nosso estudo teve várias limitações. Primeiro, não utilizamos nenhum indicador de gravidade da doença e isso pode ter contribuído para o resultado encontrado. Em segundo lugar, o estudo incluiu apenas um único centro, e os fatores de risco para mortalidade podem ter sido distribuídos desigualmente entre os dois grupos. Em terceiro lugar, o risco de outros fatores relacionados ao tratamento, que podem ter contribuído para os resultados adversos, tais como dosagem inadequada dos antibióticos ou demora na sua prescrição e outros procedimentos não inclusos na análise (COSGROVE, 2006).

6. CONCLUSÃO

A. baumannii foi o segundo microrganismo mais frequente (25,7%) e os resultados mostraram que o uso prévio de carbapenêmicos e a permanência em UTI por mais de 20 dias foram fatores independentes para PAV por *A. baumannii*, ao contrário do observado com a mortalidade hospitalar no prazo de 30 dias, com as frequências de 87,5% e 12,5%, respectivamente, quando do paciente com PAV por *A. baumannii* multirresistente e não-multirresistente. Embora a terapêutica adequada versus inadequada em relação ao prognóstico apresentasse um OR de 2.63, a exemplo da mortalidade hospitalar, a análise ficou comprometida pela baixa limitação da resolução resultante do pequeno número de pacientes incluídos na série.

7- REFERÊNCIAS

ALBRECHT, M. C., M. E. GRIFFITH, C. K. MURRAY, K. K. CHUNG, E. E. HORVATH, J. A. WARD, D. R. HOSPENTHAL, J. B. HOLCOMB, AND S. E. WOLF. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J. Am. Coll. Surg.* 203:546–550, 2006.

ALP, E.; GUVEN, M.; YILDIZ, O.; AYGEN, B.; VOSS, A.; DOGANAY, M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in Intensive Care Units. *Ann. Clinic Microb. Antimicrob*, v. 3, n. 17, 1-7, 2004.

ANDRADE, AS. SADER, HS. JONES, RN. Et al. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infectins in Latin América: time for local guidelines? *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 101, 741-748, 2006.

ANDRADE, AS.; SADER, HS.; BARTH, AL.; et al. Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Bacilli Isolated in Brazilian Hospitals Participating in the SENTRY Program (2003-2008). *BJDI*, 12, (suppl 2), 3-9, 2008

ANTONIADOU A, KONTOPIDOU F, POULAKOU G, KORATZANIS E, GALANI I, PAPADOMICHELAKIS E, ET AL. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *J Antimicrob Chemother*, 59, 786–90, 2007.

BARAN G, ERBAY A, BODUR H, ÖNGÜRÜ P, AKINCI E, BALABAN N et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Intern Journ Infect Disease*; 12: 16-21, 2008.

BENITEZ, L.; RICART, M. Pathogenesis and environmental factors in ventilator-associated pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 23 (Supl 3), 10-7, Dec, 2005 .

BERGOGNE-BEREZIN E., TOWNER KJ. *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microb Rev*, 9, 148-65, 1996.

BLOT, S., K. VANDEWOUDE, F. COLARDYN. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 29:471–475, 2003.

BONOMO, R. A., AND D. SZABO. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis*, 43(Suppl. 2), S49-S56, 2006

BOUSA E, HORTAL J, MUÑOZ P. Postoperative infections after major heart surgery and prevention of ventilator-associated pneumonia: one-day European prevalence study (ESGNI-008). *Jour Hosp Infec*, 64, 224-230, 2006

BRAHMI N, BEJI O, ABIDI N, KOURAICHI N, BLEL Y, GHORD HE, THABET H, AND AMAMOU M. Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic. *Journal of infection and chemotherapy*; 13(6): 400-4, 2007.

BRITO, DVD. OLIVEIRA, EJ. ABDALLAH, VOS. DARINI, ALC. GONTIJO-FILHO, PP. An Outbreak of *Acinetobacter baumannii* Septicemia in a Neonatal Intensive Care Unit of a University Hospital in Brazil. *Bras Journ Infect Disease*, 9(3), 301-309, 2005.

BROWN S, AMYES S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J. Antimicrob. Chemother*, 57, 1–3, 2006.

CAREY RB, BANERJEE SN, SRINIVASAN A. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections, 1995-2004. *Presented at the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco, September 27–30, 2006

CARVALHO, CRR. Pneumonia associada à ventilação mecânica. *J Brasil Pneumol*, 32, (4), xx-xxii, 2006.

CHASTRE J. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*; 24: 69–78, 2003.

CHAWLA R. Epidemiology, etiology and diagnosis of hospital acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am Jour Infect Control*. v. 36, suppl. 2, p. 93 – 100, 2008.

CHOI, J. Y., Y. S. PARK, C. O. KIM, Y. S. PARK, H. J. YOON, S. Y. SHIN, Y. A. KIM, Y. G. SONG, D. YONG, K. LEE, J. M. KIM. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern. Med. J*. 35:599– 603, 2005.

CISNEROS JM, REYES MJ, PACHON J, BECERRIL B, CABALLERO FJ, GARCIA-GARMENDIA JL, ORTIZ C, COBACHO AR. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin. Infect. Dis.* 22:1026–1032, 1996.

CISNEROS JM, RODRIGUEZ-BANO J, FERNANDEZ-CUENCA F, RIBERA A, VILA J, PASCUAL A, et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect*; 11: 874–9, 2005.

CLARK NM, PATTERSON J, LYNCH PJ. Antimicrobial resistance among Gram-negative organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*; 9: 413–23, 2003

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. 2002. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Document M100–S19. **CLSI**, Wayne, Pa, 2009.

COELHO JM, TURTON JF, KAUFMANN ME, et al. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and southeast England. *J Clin Microbiol*; 44: 3623–27, 2006.

COSGROVE SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*; 42(Suppl. 2): S82-9, 2006.

COSTA, S.F. NEWBAER, M. SANTOS, C.R. et al. Nosocomial pneumonia: importance of recognition of aetiological agents to define an appropriate initial empirical therapy. *Int J Antimicrob Agents*, 17(2), 147-50, 2001.

CRAVEN, D. E.; STEGER, K. A.; LAFORCE, F. M. Pneumonia. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. *Hospital Infections*. 4. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, p. 487-513, 1998.

D'AGATA EM, THAYER V, SCHAFFNER W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 21: 588–91, 2000.

DIJKSHOORN, L. NEMEC, A. SEIFERT, H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature reviews microbiology*, 5: 939-951, 2007.

DORTET, L., P. LEGRAND, C. J. SOUSSY, V. CATTOIR. Bacterial identification, clinical significance, and antimicrobial susceptibilities of *Acinetobacter ursingii* and *Acinetobacter schindleri*, two frequently misidentified opportunistic pathogens. *J. Clin. Microbiol.* 44:4471–4478, 2006.

DRAPEAU, C.M.J. GRILLI, E. PETROSILLO, N. Rifampicin combined regimens for Gram-negative infections: data from the literature. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35: 39–44; 2010.

DUQUE, A.S. FERREIRA, A.F. CESÁRIO, R.C. GONTIJO-FILHO, P.P. Nosocomial infections in two hospitals in Uberlândia Brazil. *Rev Panam Infect.*; 9 (4), 14-18, 2007.

EDWARDS, J.R; PETERSON, K.D; MARY L. ANDRUS, M.L; DUDECK, M.A; POLLOCK, D.A.; HORAN, R.C; AND THE NATIONAL HEALTHCARE SAFETY NETWORK FACILITIES ATLANTA, GEÓRGIA. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. *AJIC*. Vol. 36 No. 9. p. 609- 626, 2008.

FALAGAS, M. E., AND S. K. KASIAKOU. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin. Infect. Dis*, 40, 1333–1341, 2005a.

FALAGAS, M. E., I. A. BLIZIOTIS, S. K. KASIAKOU, G. SAMONIS, P. ATHANASSOPOULOU, AND A. MICHALOPOULOS. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect. Dis.*; 5, 24, 2005b.

FALAGAS ME, KOPTERIDES P. Risk factors for the isolation of multi-drugresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*; 64: 7– 15, 2006.

FALAGAS ME, BLIZIOTIS IA, SIEMPOS II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit. Care*; 10: R48, 2006

FALAGAS, M. E., KASIAKOU. S. K. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. *Antimicrob Agents Chemother.* 50:2274– 2275, 2006.

FALAGAS ME, RAFAILIDIS PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care*; 11: 134, 2007.

FALAGAS ME, MOURZOUKOU EG, POLEMIS M, VATOPOULOS AC. Greek System for Surveillance of Antimicrobial Resistance. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from hospitalised patients in Greece and treatment implications. *Clin Microbiol Infect*; 13: 816–9, 2007.

FALAGAS, M.E. RAFAILIDIS, P.I. MATTHAIOU, D.K. VIRTZILI, S. NIKITA, D. MICHALOPOULOS, A. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: Characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Inter Journ Antimicrob Agents*, 32, 450-454, 2008.

FERRARA AM. Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial. *Intern Journ of Antim Agents*; 27: 183-195, 2006.

FLANDERS AS., COLLARD HR., SAINT S. Nosocomial pneumonia: state of the science. *Am J Infect Control*; 34 (2): 84-93, 2006.

FOGLIA, E. et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit patients. *Clin Microb Rev*: 409-425, jul, 2007.

FOURNIE PE, RICHET H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*, 42, 692–9, 2006

GALES, AC. TOGNIM, MCB. REIS, AO. JONES, RN. SADER, HS. Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. *Diagn Microb Infect Disease*, 45, 77-79, 2003

GALES, AC. JONES, RN. SADER, HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microb Infect*; 12, 315-321, 2006.

GARCIA-GARMENDIA JL, ORTIZ-LEYBA C, GARNACHO-MONTERO J, JIMENEZ-JIMENEZ FJ, PEREZ-PAREDES C, BARRERO-ALMODOVAR AE, GIL-MINER M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*; 33: 939-946, 2001.

GARNACHO J, SOLE-VIOLAN J, SA-BORGES M, DIAZ E, RELLO J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med*; 10: 2478–82, 2003.

GARNACHO-MONTERO J, ORTIZ-LEYBA C, FERNÁNDEZ-HINOJOSA E, ALDABÓ-PALLÁS T, CAYUELA A, MARQUEZ-VÁCARO JA, GARCIA-CURIEL A, JIMÉNEZ-JIMÉNEZ FJ. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Medicine*; 31: 649–655, 2005.

GARNACHO-MONTERO, J., C. ORTIZ-LEYBA, F. J. JIMENEZ-JIMENEZ, A. E. BARRERO- ALMODOVAR, J. L. GARCIA-GARMENDIA, I. M. BERNABEU-WITTEL, S. L. GALLEGRO-LARA, AND J. MADRAZO-OSUNA.. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin. Infect. Dis.* 36:1111–1118, 2003.

GERNER-SMIDT P, TJERNBERG I, URSING J. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol* ;29, 277–82, 1991.

GIAMARELLOU H. Treatment options for multidrug-resistant bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 4, 601–18, 2006.

GISKE, C.G. MONNET, D.L. CARS, O. CARMELI, Y. Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-negative Bacilli. *Antim Agentes Chemot.*, v 52, n 3, 813-821, 2008.

GRUPPER, M., H. SPRECHER, T. MASHIACH, R. FINKELSTEIN. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 28:293–298, 2007.

HANLON GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. *Lett Appl Microbiol* ,41, 375–8, 2005.

HENWOOD CJ, GATWARD T, WARNER M, ET AL., JAMES D, STOCKDALE MW, TOWNER KJ. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). **J Antimicrob Chemother**, 49, 479–87, 2002.

HOLLOWAY KP, ROUPHAEL NG, WELLS JB, KING MD, BLUMBERG HM. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. **Ann Pharmacother**; 40: 1939–45, 2006.

ISTURIZ R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy. **Int. Journ Antim Agents**, 32; S4: S201- S206, 2008.

JARVIS, W. R. et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. **Amer Journ Medic**, v. 91, suppl. 3b, p. 185-191, 1991.

JOLY-GUILLOU ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. **Clin Microbiol Infect**; 11, 868–73, 2005

JOUNG MK, KWON KT, KANG CI, CHEONG HS, RHEE JY, JUNG DS et al. Impact of inappropriate antimicrobial therapy on outcome in patients with hospital-acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Infection**; 61: 212-218, 2010.

KARAGEORGOPOULOS DE, FALAGAS ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. **Lancet Infect Dis**; 8: 751-762, 2008.

KARAGEORGOPOULOS DE, KELESSIDIS T, KELESSIDIS I, FALAGAS ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. **J Antimicrob Chemother**; 62: 45-55, 2008.

KARLOWSKY JA, DRAGHI DC, JONES ME, THORNSBERRY C, FRIEDLAND IR, SAHM DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998–2001. **J Clin Microbiol**; 47: 1681–8, 2003

KONEMAN, M.; Learning with hypermedia: the germ warfare hypermedia learning system for bacteriology. 1997.

KWON, K. T., W. S. OH, J. H. SONG, H. H. CHANG, S. I. JUNG, S. W. KIM, S. Y. RYU, S. T. HEO, D. S. JUNG, J. Y. RHEE, S. Y. SHIN, K. S. KO, K. R. PECK, N. Y. LEE. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 59:525–530, 2007.

LEVIN, AS. LEVY, CE. MANRIQUE, AE. et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents*, 21 (1), 58-62, 2003.

LI, J., R. L. NATION, J. D. TURNIDGE, R. W. MILNE, K. COULTHARD, C. R. RAYNER, AND D. L. PATERSON. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect. Dis.* 6:589–601, 2006.

LIN, S. Y., W. W. WONG, C. P. FUNG, C. E. LIU, C. Y. LIU. *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex bacteremia: analysis of 82 cases. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 31:119–124, 1998.

LIVERMORE, D.M. WOODFORD, N. The B-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trend Microb.* vol 14, n 9, 413-420, 2006.

LUNA, CM. ARUJ, PK. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia. *Respirol*, 12, 787-791, 2007.

MANIKAL VM, LANDMAN D, SAURINA G, OYDNA E, LAL H, QUALE J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis*; 31: 101-6., 2000.

MARCHAIM D, NAVON-VENEZIA S, SCHWARTZ D, TARABEIA J, FEFER I, SCHWABER MJ et al. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*; 45: 1551-5, 2007.

MCGOWAN JR JE. Resistance in nonfermenting Gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med*, 119 (Suppl. 6A), S29–37, discussion S64–73, 2006.

MEHTA, R. M.; NIEDERMAN, M. S. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. *J Intens Care Med*, 18(4):175-88, Jul- Aug, 2003.

MENTZELOPOULOS SD, PRATIKAKI M, PLATSOUKA E, KRANIOTAKI H, ZERVAKIS D, KOUTSOUKOU A, et al. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intens Care Méd*, 33, 1524–32, 2007.

MONTERO A., CORBELLÀ X., ARIZA J. Clinical relevance of *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, 31, 2557-9, 2003.

MOREIRA, MR; CARDOSO, RL; ALMEIDA, AB; GONTIJO-FILHO, PP. Risk factors and evolution of PAV by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian University Hospital. *BJID*, 12, 499-503, 2008.

MUNOZ-PRICE LS, WEINSTEIN RA. *Acinetobacter* infection. *New England Journal of Medicine*; 358: 1271-1281, 2008.

NAFZIGER, D. A.; WIBLIN, R. T. Nosocomial Pneumonia. In: WENZEL, R. P. et al. *Prevention and control of Nosocomial Infections*. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, cap. 22, p. 312-328, 2003

NAVON-VENEZIA, S., R. BEN-AMI, AND Y. CARMELI. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 18, 306–313, 2005.

NAVON-VENEZIA, S., A. LEAVITT, Y. CARMELI. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 59:772–774, 2007.

PACHON-IBANEZ, M. E., M. E. JIMENEZ-MEJIAS, C. PICHARDO, A. C. LLANOS, AND J. PACHON. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:4479–4481, 2004.

PANNUTI C, GINGRICH R, PFALLER MA, KAO C, WENZEL RP. Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant. Attributable mortality and risk factors. *Cancer*, 69, 2653-2662, 1992.

PELEG AY, SEIFERT H, PATERSON DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clinic Microbiol Reviews*, 21: 538-582, 2008.

PEREZ F, HUJER AM, HUJER KM, DECKER BK, RATHER PN, BONOMO RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. ***Antimicrob Agents Chemother***, 51, 3471–84, 2007.

PETERSON LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. ***Clin Microbiol Infect***, 11 (Suppl. 5), 4–16, 2005.

PLAYFORD, EG. CRAIG, JC. IREDELL, JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit atients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. ***Jour Hosp Infec***, 65, 204-211, 2007.

PRADE, SS; OLIVEIRA. ST; RODRIGUES, R; NUNES, FA; NETTO, EM; FELIX, JQ; et al. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. ***Rev Contr Infec Hospit***, 2, 11-24, 1995.

RAJESH CHAWLA, M. D.; Epidemiology, etiology and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. ***Am Jour Infect Control***. v. 36, suppl. 2, p. 93 – 100, Mai 2008.

REINERT RR, LOW DE, ROSSI F, ZHANG X, WATTAL C, DOWZICKY MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. ***J Antimicrob Chemother***; 60: 1018-29, 2007.

RELLO J., OLLENDORF DA., OSTER G., et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia em a large US database. ***Chest***, 122, 2115-21, 2002.

ROCHA, LA; VILELA, CAP; CEZÁRIO, RC, ALMEIDA, AB; GONTIJO-FILHO PP. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: risk factors, etiology, and antibiotic resistance. ***BJDI***, 12, 80-85. 2008.

RODRIGUEZ-HERNANDEZ, M. J., M. E. JIMENEZ-MEJIAS, C. PICHARDO, L. CUBEROS, A. GARCIA-CURIEL, AND J. PACHON. Colistin efficacy in an experimental model of *Acinetobacter baumannii* endocarditis. ***Clin. Microbiol. Infect.*** 10:581–584, 2004.

ROSENTHAL VD, MAKI DG, JAMULITRAT S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am Joun Infect Control*; 38: 95-106, 2010.

SADER, HS. JONES, RN. GALES, AC. et al. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin America and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis*, 13, 17-19, 2004.

SADER, H. S., M. CASTANHEIRA, R. E. MENDES, M. TOLEMAN, T. R. WALSH, AND R. N. JONES. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int. J. Antimicrob. Agents*; 25: 57–61, 2005.

SAFDAR, N.; CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. The pathogenesis of Ventilator-associated pneumonia: its revelance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.*; 51(1). 67-72, Jan, 2006.

SANTUCCI SG, GOBARA S, SANTOS CR, FONTANA C, LEVIN AS. Infections in burn intensive care unit: experience of seven years. *J Hosp Infect*; 53(1): 6 – 13, 2003.

SCHAFER, J. J., D. A. GOFF, K. B. STEVENSON, AND J. E. MANGINO.. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy* 27:980–987, 2007.

SCHEETZ MH, QI C, WARREN JR, et al. In vitro activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against carbapenem-intermediate or -resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*; 51: 1621–26, 2007

SEIFERT, H., A. STRATE, G. PULVERER. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine* (Baltimore) 74:340–349, 1995.

SHENG WH, LIAO CH, LAUDERDALE TL, KO WC, CHEN YS, LIU JW et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Intern Journ Infect Diseases*; 14: e764-e769, 2010.

SHORR, A.F. AND KOLLEF, M.H. Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*, 128, 583S-591S, 2005.

SIMOR AE, LEE M, VEARNCOMBE M , JONES-PAUL L, BARRY C, GOMEZ M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 23: 261–267, 2002.

SUNENSHINE, R. H., M. O. WRIGHT, L. L. MARAGAKIS, A. D. HARRIS, X. SONG, J. HEBDEN, S. E. COSGROVE, A. ANDERSON, J. CARNELL, D. B. JERNIGAN, D. G. KLEINBAUM, T. M. PERL, H. C. STANDIFORD, A. SRINIVASAN. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg. Infect. Dis.* 13:97–103, 2007.

THE BROOKLYN ANTIBIOTIC RESISTANCE TASK FORCE. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*, 23, 106–108, 2002.

TJERNBERG, I. URSING, J. Clinical strains of *Acinetobacter* classified by DNA–DNA hybridization. *APMIS* 97, 595–605, 1989.

TOWNER KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *Journ Hosp Infection*; 73: 355-363, 2009.

TROUILLET JL, CHASTRE J, VUAGNAT A, JOLY-GUILLOU ML, COMBAUX D, DOMBRET MC, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 157: 531-539, 1998.

TURNER PJ, GREENHALGH JM, MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997–2000. *Clin Microbiol Infect*; 9: 563–7, 2003.

UNAL, S., GARCIA-RODRIGUEZ, J. A. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002–2004. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*, 53, 265–271, 2005.

VAN LOOVEREN M, GOOSENS H; ARPAC STEERING GROUP. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 10, 684–704, 2004.

VINCENT, J.D.; Nosocomial infection in adult intensive care units. *The Lancet*, v. 361 (14), p.2068-2077, 2003.

VON GRAEVENITZ A. *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, and other nonfermentative Gram-negative bacteria. In: Murray PR, Baron JE, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington, DC: ASM Press;. p. 520–32. 1995.

WANG CY, JERNG JS, CHEN KY, LEE LN, YU CJ, HSUEH PR, et al. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk factors and outcomes. *Clin Microbiol Infect*, 12, 63–8, 2006.

WARREN DK., SHUKLA SJ., OLSEN MA., et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care patients in a suburban medical center. *Crit Care Med*, 31, 1312-7, 2003.

WHO, World Alliance for Patient Safety. Global Patient Safety Challenge: 2005-2006/ World Alliance for Patient Safety. *World Health Organization* 2005.

WOOD, G. C., S. D. HANES, M. A. CROCE, T. C. FABIAN, B. A. BOUCHER. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 34:1425–1430, 2002.

WOOD GC, HANES SD, BOUCHER BA, CROCE MA, FABIAN TC. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*; 29: 2072–76, 2003

8- ANEXO I

FICHA DO PACIENTE

FICHA: _____

DATA DE INCLUSÃO: ____/____/____ LEITO: _____ AMOSTRA: _____

PRONTUÁRIO: _____ DATA DE NASC: ____/____/____ IDADE: _____

SEXO: (M) (F) ADMISSÃO NO HC: ____/____/____ ADMISSÃO NA UTI: ____/____/____

DOENÇA DE BASE: _____

DIAGNÓSTICO DE ADMISSÃO: _____

PROCEDIMENTOS INVASIVOS: CVC: ____/____/____ TOT: ____/____/____ SV: ____/____/____ CPV: ____/____/____ SNG: ____/____/____

CIRURGIA: () TRAUMA () NEURO () CARDIO () OUTRAS: _____

FEBRE: ____/____/____ SECREÇÃO: ____/____/____

LEUCOGRAMA		COLETAS DE ASPIRADO		ANTIMICROBIANOS	
DATA	RESULTADO	DATA	RESULTADO	DATA	RESULTADO

OUTRAS INFECÇÕES		
DATA	TIPO	MICROORGANISMO

OBS:

() ALTA
() ÓBITO

DATA: ____/____/____

9- ANEXO II



Universidade Federal de Uberlândia

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -

CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131

e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 580/09 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU 177/09

Projeto Pesquisa: Ocorrência de acinetobacter spp. Resistente aos carbapenêmicos em pneumonias associadas a ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva de adultos mista de um hospital universitário brasileiro: Fatores de risco e prognóstico.

Pesquisador Responsável: Paulo Pinto Gontijo Filho

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.

c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO

Data de entrega do relatório final: fevereiro de 2011.

O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 30 de outubro de 2009

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista

10- ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado para participar da pesquisa: **“Ocorrência de *Acinetobacter* spp. Resistente aos Carbapenêmicos em Pneumonias Associadas a Ventilação Mecânica em uma Unidade de Terapia Intensiva de adultos Mista de um Hospital Universitário Brasileiro: fatores de risco e prognóstico”** sob a orientação do Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho.

Nesta pesquisa buscaremos entender a epidemiologia dos casos de pneumonias associada a ventilação mecânica (PAV) por *Acinetobacter* spp. na unidade de terapia intensiva de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Na participação do paciente pelo qual você é responsável, você autoriza a coleta de dados demográficos e clínicos, associados à infecção por *Acinetobacter* spp. assim como a coleta de espécimes de aspirado traqueal que será coletado pelos profissionais da unidade de acordo com a rotina hospitalar.

Em nenhum momento o paciente sob sua responsabilidade será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a identidade do mesmo será preservada.

O paciente sob sua responsabilidade não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Não há risco para a saúde do paciente com sua participação no projeto. Os benefícios serão que o paciente irá contribuir para o entendimento da ocorrência de pneumonias o que ajudará a evitar que este tipo de infecção ocorra.

O paciente pelo qual você é responsável é livre para parar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor (a).

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor(a), que é responsável pelo paciente.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o senhor poderá entrar em contato com o Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho, Orientador da Pesquisa, no número (34) 3218-2236. Av Pará, 1720. Bairro Umuarama, Uberlândia – MG.

Eu aceito que o paciente participe da pesquisa do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Data: ____/____/____

Responsável pelo paciente

Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho

Orientador da Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia

Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco J, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG,

CEP:38408-100; fone: 34-32394531