

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**MORTALIDADE ATRIBUÍVEL A *Acinetobacter baumannii*  
RESISTENTE A ANTIMICROBIANOS CARBAPENÊMICOS EM  
UM SURTO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

**LESSANDRA LOSS NICOLÃO CAUDURO**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker**

**Porto Alegre, janeiro de 2011**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**MORTALIDADE ATRIBUÍVEL A *Acinetobacter baumannii*  
RESISTENTE A ANTIMICROBIANOS CARBAPENÊMICOS EM  
UM SURTO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

**LESSANDRA LOSS NICOLÃO CAUDURO**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.  
2011

**F681n C371m** Cauduro, Lessandra Loss Nicoláo

Mortalidade atribuível a *acinetobacter baumannii* resistente a antimicrobianos carbapenêmicos em um surto em unidade de terapia intensiva / Lessandra Loss Nicoláo Cauduro ; orient. Ricardo de Souza Kuchenbecker. – 2011.

103 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Infecções por acinetobacter 2. Acinetobacter baumannii 3. Infecção hospitalar 4. Mortalidade 5. Carbapenêmicos 6. Fatores de risco 7. Farmacorresistência bacteriana I. Kuchenbecker, Ricardo de Souza II. Título.

NLM: WC 195

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Jair Ferreira**  
**Departamento de Medicina Social**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Prof. Dr. Afonso Luís Barth**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Prof<sup>a</sup>. Débora Feijó Villas Boas Vieira**  
**Escola de Enfermagem**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

A sabedoria não nos é dada.  
É preciso descobri-la por nós mesmos,  
depois de uma viagem que ninguém  
nos pode poupar ou fazer por nós.

*Marcel Proust*

## DEDICATÓRIA

Ao meu marido, **Fábio Miguel Sartóri Cauduro**, por ser uma referência de persistência e trabalho, pelo amor, carinho, incentivo e companheirismo.

Ao meu filho querido, **Luigi Miguel Nicoláo Cauduro**, com apenas 4 anos, por compreender os momentos de ausência e falta de atenção e por sempre me incentivar e tranquilizar.

À minha mãe, **Ivete Loss**, pelo exemplo de vida; pela dedicação ao trabalho e à educação das filhas; por cuidar, como seu, do meu filho nos momentos de ausência e por sempre respeitar as minhas escolhas.

A todos os familiares e amigos que estiveram muito presentes em mais esta etapa de vida.

## AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul** e ao **Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia**, por oportunizar a minha formação.

Ao meu orientador, **Prof. Ricardo de Souza Kuchenbecher**, pela confiança, dedicação, disponibilidade e incentivo na elaboração deste projeto.

À **equipe de profissionais da Comissão de Controle de Infecção do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, pelo acolhimento e atenção, pela colaboração na elaboração do projeto e dedicação e comprometimento na sua realização.

À **Unidade de Microbiologia e Biologia Molecular**, pela dedicação e cuidado na realização dos testes microbiológicos e a **Bioquímica Andreza Francisco Martins**, pela parceria com o projeto na realização da biologia molecular.

À **Helena Barros dos Santos**, pela disponibilidade e colaboração em todas as fases de realização deste projeto.

À **Profª Suzi Camey**, pelo grande apoio nas questões estatísticas do projeto, assim como para a **Estatística Vânia Hirakata**.

## SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas.....	10
Resumo.....	12
Abstract.....	15
1. APRESENTAÇÃO.....	18
2. INTRODUÇÃO.....	19
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3.1 Descrição da bactéria e relevância clínica.....	21
3.2 Mecanismos de resistência do <i>Acinetobacter baumannii</i> aos antimicrobianos.....	22
3.2.1 Resistência aos $\beta$ -lactâmicos.....	23
3.2.1.1 Classe B (metalo- $\beta$ -lactamases).....	23
3.2.1.2 Classe D (carbapenemases - oxacilinases).....	24
3.2.1.3 Baixa permeabilidade da membrana externa e Perda de porinas.....	25
3.2.1.4 Bombas de efluxo.....	26
3.2.2 Resistência a aminoglicosídeos.....	27
3.2.3 Resistência a quinolonas.....	27
3.2.4 Resistência a tetraciclinas.....	28
3.2.5 Resistência as polimixinas.....	28
3.3 Tratamento.....	29
3.3.1 Carbapenêmicos.....	30
3.3.2 Inibidor de $\beta$ -Lactamase.....	30



3.3.3 Tigecilina.....	31
3.3.4 Aminoglicosídeos.....	32
3.3.5 Polimixina.....	32
3.3.6 Terapia combinada.....	33
3.4 Epidemiologia.....	33
3.5 Fatores de risco associados à infecção ou colonização por <i>A. baumannii</i> .....	39
3.6 Fatores de risco associados à morte de pacientes com <i>A. baumannii</i> .....	41
3.7 Prevenção de infecções por <i>Acinetobacter</i> spp. nos serviços de saúde.....	48
4. OBJETIVOS.....	50
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
6. ARTIGO - Attributable mortality to carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> in an intensive care unit during an outbreak. ....	65
7. CONCLUSÕES.....	91
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
9. ANEXOS.....	93
a. Projeto de Pesquisa.....	94
b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa.....	100
c. Formulário de dados do estudo caso-controle.....	101

## ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ARI-1: *Acinetobacter* resistente a imipenem tipo 1

CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CDC: Center for Diseases Control and Prevention

CI: Confidence interval

CIM: Concentração Inibitória Mínima

CLSI: Control Laboratory Standard Institute

CRAB: carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

CTI: Centro de Terapia Intensiva

EDTA: Etilenodiaminotetracético

HAI: hospital acquired infection

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

hLOS: Hospital length of stay

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confiança

ICC: Infection Control Committee

ICU: Intensive Care Unit

ICULOS: ICU length of stay

IH: Infecção Hospitalar

IMP: Imipenemase

LOS: Length of stay

MBL: Metallo- $\beta$ -lactamase

MDR: Resistência a multi-drogas

MIC: Minimum inhibitory concentration

MPA: Mercaptopropiônico

MYSTIC: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance System

OMP: proteínas de membrana externa

OXA: Oxacilinases

PCR: Polymerase Chain Reaction

PFGE: Pulsed Field Gel Electrophoresis

RR: Relative Risk

SENTRY: Estudo de vigilância de resistência bacteriana no mundo

SIM: Seoul imipenemase

SMS: Secretaria Municipal de Saúde

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VIM: Verona imipenemase

## RESUMO

**Contexto:** O *Acinetobacter* spp. é um cocobacilo gram-negativo, considerado patógeno oportunista e de grande importância nas infecções hospitalares. Estão envolvidos em amplo espectro de infecções nosocomiais, incluindo bacteremia, meningite secundária e infecção do trato urinário, mas sua maior prevalência é como agente de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs); podendo ocasionar um agravamento do quadro clínico e o óbito desses pacientes. Considera-se como um patógeno de baixa virulência, podendo permanecer sobre a pele ou dentro do corpo humano sem causar doença. A disseminação pelas mãos dos profissionais de saúde geralmente não é detectada e quando as infecções pelo *Acinetobacter* tornam-se aparentes o número de pacientes colonizados é, provavelmente, muito elevado. Assim sendo, as precauções para prevenir um surto tornam-se tardias. Estudos prévios indicaram como fatores de risco para aquisição de infecção por *Acinetobacter* a gravidade da doença dos pacientes, uso prévio de antimicrobiano, número de dias com procedimento invasivo, tempo de permanência no hospital, contaminação ambiental. Os fatores de risco associados à mortalidade de pacientes com *A. baumannii* ainda não foram totalmente elucidados pela literatura, mas a idade, colonização prévia por esta bactéria, neutropenia, escore de gravidade APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) elevado, procedimentos como ventilação mecânica, terapia antimicrobiana inapropriada são apontados como alguns dos fatores relacionados.

**Objetivos:** Caracterizar a mortalidade atribuível a infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente à carbapenêmicos (CRAB) em um surto no

Centro de Terapia Intensiva adulto de um hospital universitário.

**Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo pareado como parte da investigação do surto de pacientes no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) Adulto infectados com a bactéria *Acinetobacter baumannii* apresentando resistência à carbapenêmicos. Os pacientes foram selecionados entre 01/01/2007 a 31/07/2008 e foram considerados como casos os pacientes com cultura positiva para CRAB. Os controles foram pacientes internados no CTI no mesmo período que os casos, mas que não apresentaram infecção na qual foi isolada a presença da bactéria em questão. Os fatores avaliados como possível associação com o risco de mortalidade foram avaliados. Determinou-se a mortalidade atribuível a infecções causadas por CRAB e através da curva de sobrevivência avaliou-se essa distribuição entre casos e controles.

**Resultados:** Foram selecionados 90 pacientes como casos e 179 pacientes pareados como controles. A média de idade, as proporções de pacientes com Escore de Chalon  $\geq 2$ , de pacientes internados não eletivamente, as reinternações e a frequência de realização de cirurgias foram muito semelhantes entre os grupos estudados. Entre os casos, houve maior proporção de pacientes transferidos de outro hospital ( $P < 0,001$ ), internados em área contígua à presença de casos de colonização ou infecção por CRAB ( $P < 0,001$ ), de pacientes submetidos a alimentação parenteral ( $P < 0,001$ ); ventilação mecânica ( $P < 0,001$ ), cateteres urinários ( $P = 0,031$ ), cateteres para acesso vascular central ( $P = 0,006$ ) e cateteres para hemodiálise ( $P < 0,001$ ) comparativamente aos controles. Da mesma maneira, casos apresentaram maior frequência de exposição prévia a antimicrobianos, comparativamente aos controles: penicilinas ( $P < 0,001$ ), cefalosporinas de 1ª e/ou 2ª gerações ( $P < 0,001$ ), carbapenêmicos ( $P < 0,001$ ), aminoglicosídeos ( $P = 0,046$ ), quinolonas ( $P = 0,004$ ) e

glicopeptídeos ( $P=0,001$ ). Os casos apresentaram tempo médio de internação superior aos controles, incluindo duração total da internação ( $P=0,002$ ), permanência na CTI ( $P<0,001$ ) e permanência na CTI antes da infecção por CRAB ( $P=0,03$ ). O escore de APACHE II por ocasião da admissão no CTI também teve média significativamente maior entre os casos comparativamente aos controles ( $P<0,001$ ). Houve diferença na taxa de mortalidade bruta intra-hospitalar entre casos e controles, respectivamente, 58,9% (53/90) e 36,9% (66/179) ( $P=0,001$ ). A mortalidade atribuível foi 22% (IC 95%; 8,8%-35,2%) e as curvas de sobrevivência cumulativa para casos e controles não apresentaram diferença significativa entre os grupos ( $P=0,207$ ; log rank test). A análise multivariável indica que pacientes com escore de APACHE II maiores e que mais freqüentemente foram submetidos a procedimentos invasivos como ventilação mecânica, suporte nutricional (dieta parenteral) e que permaneceram um período maior no hospital estiveram mais propensos a risco de mortalidade associada à infecção por CRAB.

**Conclusões:** Nesse estudo os fatores associados com a mortalidade e a taxa de mortalidade atribuível identificados vão ao encontro da literatura e indica que pacientes mais graves estão mais propensos a risco de morte associada à infecção por CRAB. A literatura enfatiza também a necessidade de consistentes estratégias de controle de infecção para prevenir infecções por *Acinetobacter* multirresistente. A investigação da mortalidade atribuível ao *A. baumannii* apresenta muitas limitações e ainda não é conclusiva.

**Descritores:** *Acinetobacter baumannii*, resistente à carbapenêmicos; mortalidade atribuível; fatores de risco; infecção hospitalar.

## ABSTRACT

**Context:** *Acinetobacter* spp. is a bacilli gram-negative considered an opportunistic pathogen and of great importance in nosocomial infections. They are involved in a wide spectrum of nosocomial infections, including bacteremia, secondary meningitis and urinary tract infection, but is prevalent as an agent of mechanical ventilator-associated pneumonia in patients admitted to intensive care units (ICUs); this factor can lead to an increase morbidity and mortality of these patients. It is considered as a pathogen of low virulence and may remain on or within the human body without causing disease. The spread by the hands of clinical staff is often not detected and when *Acinetobacter* infections become apparent, the number of colonized patients is probably very high, therefore, precautions to prevent an outbreak are late. Previous studies have observed as risk factors for acquisition of *Acinetobacter* infection by the disease severity of patients, prior use of antimicrobials, number of days with invasive procedures, length of stay in hospital environmental contamination. Risk factors associated with mortality of patients with *A. baumannii* have not been fully elucidated in the literature, but showed that age, previous colonization by this bacterium, neutropenia, high severity score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), procedures such as mechanical ventilation, inappropriate antimicrobial therapy as some of the factors related to mortality.

**Objectives:** To characterize attributable mortality to infections caused by *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenem (CRAB) in an outbreak in the adult intensive care unit of a university hospital.

**Methods:** We performed a matched retrospective cohort as part of outbreak investigation of patients in the ICU adult infected with the bacteria *Acinetobacter baumannii* exhibiting resistance to carbapenems. Patients were selected from 01/01/2007 to 31/07/2008 and the cases were considered patients with positive culture for CRAB. Controls were patients admitted to the ICU during the same period as cases, but showed no infection in which was isolated the presence of the bacterium in question. Factors evaluated as possible association with the risk of mortality were evaluated. Determined the attributable mortality to infections caused by CRAB and through the survival curve was evaluated this distribution between cases and controls.

**Results:** 90 patients were selected as cases and 179 patients matched as controls. The average age, the proportions of patients with a Chalon score  $\geq 2$  from inpatients not elective, the frequency of hospitalizations and surgeries were similar among studied groups. Among the cases, a greater proportion of patients transferred from another hospital ( $P < 0.001$ ), admitted in an area contiguous to the presence of cases of colonization or infection by CRAB ( $P < 0.001$ ) in patients undergoing parenteral nutrition ( $P < 0.001$ ); mechanical ventilation ( $P < 0.001$ ), urinary catheters ( $P = 0.031$ ), central catheters for vascular access ( $P = 0.006$ ) and catheters for hemodialysis ( $P < 0.001$ ) compared to controls. Likewise, cases had higher frequency of prior exposure to antimicrobials, compared with controls: penicillin ( $P < 0.001$ ), cephalosporins of 1st and / or 2nd generation ( $P < 0.001$ ), carbapenems ( $P < 0.001$ ), aminoglycosides ( $P = 0.046$ ), quinolones ( $P = 0.004$ ) and glycopeptides ( $P = 0.001$ ). The cases presented mean length of stay higher than controls, including total duration of hospitalization ( $P = 0.002$ ), stay in ICU ( $P < 0.001$ ) and stay in the ICU before



infection by CRAB ( $P = 0.03$ ). The APACHE II score on admission to the ICU was also significantly higher average among cases compared with controls ( $P < 0.001$ ). There was a difference in the rate of in-hospital crude mortality among cases and controls, respectively, 58,9% (53/90) e 36,9% (66/179) ( $P = 0.001$ ). The attributable mortality was 22% (95% CI 8.8% -35.2%) and cumulative survival curves for cases and controls showed no significant difference between groups ( $P = 0.207$ , log rank test) Multivariate analysis indicates that patients with APACHE II score higher and more frequently underwent invasive procedures such as mechanical ventilation, nutritional support (parenteral nutrition) and remained a longer period in hospital were more likely to risk of mortality associated with infection by CRAB.

**Conclusions:** In this study the factors associated with mortality and the attributable mortality rate identified are in line with the literature and indicates that more severe patients are more prone to risk of mortality associated with infection by CRAB. The literature also emphasizes the need for consistent infection control strategies to prevent infection by multidrug resistant *Acinetobacter*. The investigation of attributable mortality to *A. baumannii* has many limitations and is not conclusive yet.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, resistant to carbapenems; attributable mortality, risk factors, hospital infection.

## APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “**Mortalidade Atribuível a *Acinetobacter baumannii* Resistente a Antimicrobianos Carbapenêmicos em um Surto em Unidade de Terapia Intensiva.**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 21 de dezembro de 2010. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

## 2. INTRODUÇÃO

As infecções nosocomiais são reconhecidas como um importante problema, pelas conseqüências graves para os pacientes e pelos custos acrescidos na assistência a estes pacientes (Yalcin, 2003). As Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) dos hospitais atendem pacientes graves, que são extremamente vulneráveis às infecções. Nessas unidades e em seus pacientes estão presentes microorganismos oportunistas que são geralmente inofensivos para pessoas híidas, mas que são cada vez mais resistentes a antimicrobianos, podendo disseminar-se entre os pacientes internados. As infecções causadas por esses microrganismos são de difícil tratamento e acredita-se que podem levar a um aumento na morbidade e mortalidade. Sua erradicação em ambiente hospitalar é muito difícil e muitas vezes exigem medidas como isolamento de pacientes e fechamento de unidades. A presença desses organismos representa uma sobrecarga tanto clínica como organizacional para os estabelecimentos de assistência à saúde (Dijkshoorn *et a.*, 2007).

*Acinetobacter* emergiu como um patógeno nosocomial significativo durante o final da década de 1970, provavelmente em consequência, pelo menos em parte, do aumento do uso de antibióticos de amplo espectro em hospitais. Várias espécies de *Acinetobacter* já foram reconhecidas e descritas: *Acinetobacter calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii*, *A. lwoffii*, *A. radioresistens*, *A. ursingii*, *A. schindleri*, entre outras. Dentre as espécies descritas, *Acinetobacter baumannii* tem sido a mais encontrada em amostras clínicas, especialmente relacionadas com infecções hospitalares (IHs); *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii* e *A. lwoffii* têm sido encontradas como habitantes naturais da pele ou outros sítios

humanos; *A. calcoaceticus*, *A. lwoffii* e *A. radioresistens* no ambiente. As espécies *A. ursingii* e *A. schindleri* têm sido identificadas em amostras clínicas, causando infecções hospitalares, mas em número pouco significativo (Towner, 2009).

A importância clínica do *Acinetobacter baumannii*, especialmente nos últimos 15 anos, tem sido impulsionada pela sua notável capacidade de se adaptar ou adquirir resistência, tornando-se um dos organismos que ameaçam a atual era dos antibióticos. Juntamente com o perfil de resistência emergente, observa-se a capacidade do *A. baumannii* de sobreviver por períodos prolongados dentro de um ambiente hospitalar o que potencializa sua capacidade de disseminação nesse ambiente. Os pacientes mais vulneráveis, mais críticos e que necessitam de mais procedimentos invasivos são os casos mais frequentes de infecção por esse microrganismo. As pneumonias são as infecções mais comuns causadas por esse organismo. No entanto, infecções envolvendo o sistema nervoso central, pele, tecidos moles e ossos surgiram como altamente problemáticas para algumas instituições. Pode-se observar na literatura um interesse cada vez maior nas características microbiológicas, clínicas, epidemiológicas, no impacto clínico, nos mecanismos de resistência e no impacto dessa resistência na mortalidade dos pacientes com infecções causadas por *Acinetobacter* ( Peleg *et al*, 2008).

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Descrição da bactéria e relevância clínica

O *Acinetobacter* spp. é um cocobacilo gram-negativo, não fermentador da glicose, estritamente aeróbico, motilidade negativa, não pigmentado, catalase positivo e oxidase negativo. Cresce no Agar sangue formando colônias branco-acinzentadas e no Agar MacConkey formando colônias rosadas geralmente cremosas.

A história taxonômica do *Acinetobacter* spp. sofreu várias modificações nos últimos 30 anos; atualmente é classificado na família *Moraxellaceae*. Foi primeiramente descrito em 1911, por Beijerinck (Peleg *et al*, 2008). Atualmente, com o uso da biologia molecular, já foi possível identificar aproximadamente 33 diferentes espécies do gênero *Acinetobacter*. Contudo, apenas uma minoria é clinicamente relevante (Dijkshoorn *et al.*, 2007; Towner, 2009).

O *Acinetobacter baumannii* tem emergido como um dos patógenos oportunistas de grande importância nas infecções hospitalares. Esse bacilo é responsável por numerosas complicações clínicas, como pneumonias, septicemias, infecções urinárias e meningites, especialmente em pacientes imunocomprometidos (Bou *et al*, 2000). O complexo *Acinetobacter baumannii* (espécie genômica 3 e 13TU) é o mais presente nas infecções hospitalares envolvendo *Acinetobacter* spp. (Dijkshoorn *et al.*, 2007; Towner, 2009).

Na década de 70, a maioria dos isolados clínicos eram suscetíveis a antimicrobianos de uso habitual (ampicilina 60-70%, gentamicina 92.5%, cloranfenicol 57%, ácido nalidíxico 97.8%). Contudo, isolados clínicos de

*Acinetobacter spp.* resistente a multi-drogas (MDR) foram aumentando durante as décadas seguintes como consequência do uso abusivo de agentes antimicrobianos de amplo espectro ( Dijkshoorn *et al.*, 2007; Towner, 2009).

Muitas das infecções causadas por esse microrganismo ocorrem em Unidades de Tratamento Intensivo, por possuírem pacientes mais debilitados, com doenças mais graves e tratados com antimicrobianos de mais amplo espectro (Towner, 2009).

Membros do complexo *Acinetobacter baumannii* têm a capacidade de desenvolver resistência contra antimicrobianos muito potentes e são capazes de preencher rapidamente nichos ecológicos deixados na eliminação de outras bactérias. São capazes de crescer em ambiente com baixa temperatura e também são altamente prevalentes na natureza, podendo ser isolados em solo, água e animais. Em humanos colonizam pele e orofaringe com frequência ( Towner, 2009).

### **3.2 Mecanismos de resistência do *Acinetobacter baumannii* aos antimicrobianos**

A resistência antimicrobiana tem aumentado significativamente entre as espécies de *Acinetobacter* nas últimas décadas. O *A. baumannii* está emergindo como uma causa de numerosos surtos global (Figura 1).

A perda de porinas, alterações na afinidade da proteína de ligação à penicilina (PBP) e diferente da classe de  $\beta$ -lactamases: classe B (metaloenzimas) e classe D (enzimas OXA) tem sido associada com resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* (Martins *et al.*, 2009).

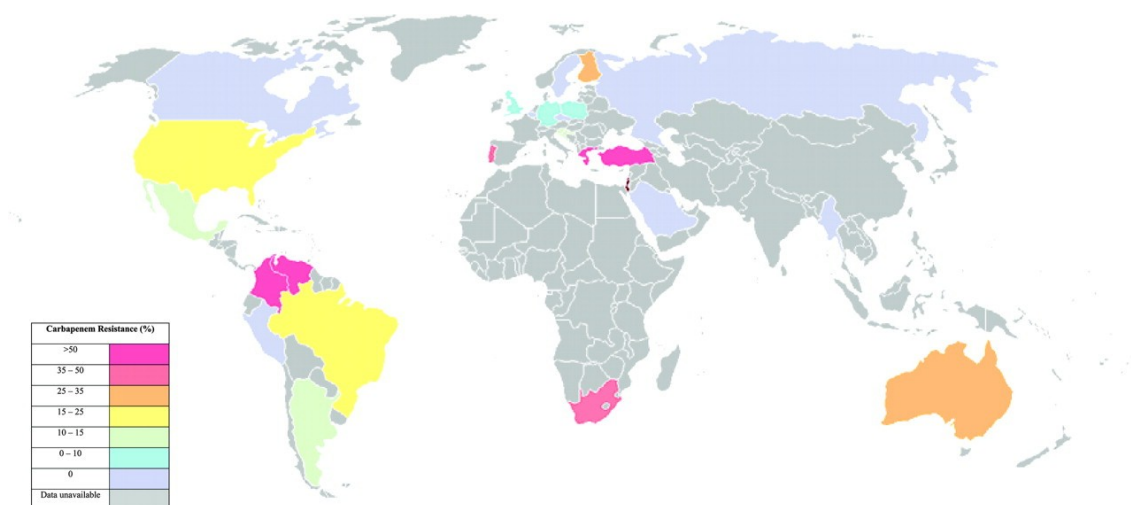


Figura 1 - Isolados de *Acinetobacter* resistentes a carbapemênicos (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection [MYSTIC], 2004) (Perez *et al*, 2007).

**3.2.1 Resistência aos  $\beta$ -lactâmicos:** Diferentes mecanismos estão envolvidos com a resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, como: produção de  $\beta$ -lactamases codificadas por genes cromossomais ou plasmidiais, baixa permeabilidade da membrana externa, perda de porinas, alterações nos sítios de ligação e bombas de efluxo. A resistência aos carbapenêmicos, principalmente em imipenem, está relacionada à perda de porinas (Perez *et al*, 2007). Contudo a forma mais significativa de resistência está na produção de  $\beta$ -lactamases da classe B (metalo- $\beta$ -lactamases) e da classe D (carbapenemases-oxacilinases), sendo que a prevalência de oxacilinases (OXA) tem sido bastante elevada em *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (Poirel e Nordmann, 2006).

**3.2.1.1 Classe B (metalo- $\beta$ -lactamases):** As metalo- $\beta$ -lactamases (MBL) são hábeis em hidrolisar carbapenêmicos, assim como outros antibióticos

beta-lactâmicos, exceto o aztreonam. O mecanismo de hidrólise é dependente da interação do  $\beta$ -lactâmico com o íon zinco no sitio ativo da enzima. Em *A. baumannii* as MBLs imipenemases (IMP) são normalmente encontradas em partes de integrons classe 1 e foram descritos por vários estudos de diferentes partes do mundo. As enzimas VIM (Verona imipenemase) e SIM (Seoul imipenemase) também são MBL identificadas em *A. baumannii* (Perez *et al*, 2007; Queenan e Bush, 2007).

**3.2.1.2 Classe D (carbapenemases - oxacilinas):** O modo enzimático mais comum de resistência a carbapenêmicos em *Acinetobacter* é a produção de oxacilinas (OXA) codificadas pelos genes *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-40</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> (Gordon e Wareham, 2010). As beta-lactamases tipo OXA são potentes penicilinases (oxacilinases); e algumas são também hábeis em hidrolisar cefalosporinas de espectro estendido. As OXA carbapenemases em *A. baumannii* podem ser do tipo de aquisição cromossomal (OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-40, OXA58), aquisição plasmidial (OXA-23, OXA-58) ou de ocorrência natural (OXA-64, OXA-65, OXA-66, OXA-68, OXA70, OXA-71, OXA-78, OXA-79, OXA-80, OXA82). Análises genéticas atuais têm categorizado as OXA carbapenemases em oito grupos, podendo indicar que as oxacilinases sejam componentes essenciais na composição genética dos *Acinetobacter* spp (Queenan e Bush, 2007).

A primeira descrição de OXA carbapenemase em *A. baumannii* foi a OXA-23 em um estudo Escocês de 1985, antes da introdução dos carbapenêmicos no mercado. A enzima foi chamada inicialmente de ARI-1 (“*Acinetobacter* resistente a imipenem”) e mais tarde foi demonstrado que se localizava em um amplo plamídeo e



era similar a membros da família OXA, sendo então denominada de OXA-23 (Perez *et al*, 2007; Queenan e Bush, 2007). A OXA-23 foi identificada em surtos de *Acinetobacter* resistente a carbapenêmico no Brasil, Bulgária, Reino Unido, Coreia, e Taiti (Queenan e Bush, 2007; Dalla-Costa *et al*, 2003; Carvalho *et al*, 2009; Stoeva *et al*, 2008). E um estudo recente de Martins e colaboradores identificou a presença de OXA-23 em *A. baumannii* na cidade de Porto Alegre, Brasil; demonstrando a transmissão de um clone de CRAB em profissionais de saúde, equipamentos médicos e pacientes (Martins *et al*, 2009). Também em 2009, um estudo descreveu a disseminação de diferentes clones produtores de OXA-23 no Rio de Janeiro (Carvalho *et al*, 2009).

Estudos encontraram a presença de OXA-58 na França, Inglaterra, Argentina, Espanha, Turquia, Romênia, Áustria, Grécia, Escócia e Kuwait (Heritier *et al*, 2005; Coelho *et al*, 2006; Pournaras *et al*, 2006; Poirel *et al*, 2008). Cepas de *Acinetobacter* com carbapenemases OXA-23 e OXA-58 também causaram múltiplas infecções em civis e militares que serviram no Iraque e Afeganistão de 2003 a 2005 (Hujer *et al*, 2006).

**3.2.1.3 Baixa permeabilidade da membrana externa e Perda de porinas:** Compreender a contribuição das porinas ou proteínas de membrana externa na resistência em *A. baumannii* tem sido um desafio. Os estudos de laboratório revelam que existe variabilidade no número de proteínas de membrana externa ou porinas (OMPs) observadas. A investigação da epidemia de MDR *A. baumannii* em Nova Iorque demonstrou a presença de isolados resistentes a carbapenem com expressão reduzida de OMPs de 37 -, 44 - e 47-kDa e aumento da expressão de

cefalosporinases classe C, embora nesse estudo só um pequeno número de isolados tenham sido estudados e enzimas MBL ou OXA não tenham sido sistematicamente investigadas. Da mesma forma, em isolados de Madrid, a perda de 22 kDa e 33 kDa OMPs, combinada com a produção de OXA-24 resultou em resistência aos carbapenêmicos.

Recentemente, uma proteína de 43 kDa em *A. baumannii* foi identificado como um homólogo de OprD (porina freqüentemente associada com resistência ao imipenem em *P. aeruginosa*). A formação de canais de CarO, uma OMP de 29 kDa, que confere resistência ao imipenem e meropenem, em *A. baumannii*, também foi bem caracterizado (Perez *et al*, 2007).

**3.2.1.4 Bombas de efluxo:** A hiperexpressão de bomba de efluxo é um mecanismo que confere resistência contra diferentes classes de antimicrobianos. Em *A. baumannii* a bomba de efluxo AdeABC tem sido bem descrita na literatura e age sobre aminoglicosídeos, cefotaxima, tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim e fluoroquinolonas (Perez *et al*, 2007; Giamarellou *et al*, 2008). A hiperexpressão da bomba de efluxo AdeABC também pode conferir altos níveis de resistência a carbapenêmicos. O mecanismo que controla a expressão dessa bomba foi elucidado como um sistema de dois componentes, regulador (gene *adeR*) e sensor (gene *adeS*). A pontual mutação nesses genes resulta num aumento da expressão; logo num aumento do efluxo. O sistema de bomba AdeIJK, também descrito entre os *A. baumannii*, tem um substrato específico favorecendo compostos anfifílicos e contribuindo sinergicamente com o AdeABC na resistência a tigeciclina (Gordon e Wareham, 2010).

A bomba de efluxo AbeM foi identificada em *A. baumannii*, promovendo a redução da susceptibilidade frente às quinolonas, gentamicina, eritromicina, cloranfenicol e trimetoprim (Perez *et al*, 2007; Gordon e Wareham, 2010; Giamarellou *et al*, 2008).

O mais recente sistema de efluxo descrito em *Acinetobacter* é designado como AbeS. Esse sistema tem se mostrado contribuinte na resistência a quinolonas, macrolídeos e cloranfenicol (Gordon e Wareham, 2010).

**3.2.2 Resistência a aminoglicosídeos:** Os genes que codificam enzimas modificadoras de aminoglicosídeos são altamente prevalentes em *A. baumannii* resistentes a multidrogas. As classes de enzimas que inativam os aminoglicosídeos mais prevalentes são: acetiltransferases, nucleotidiltransferases e fosfotransferases. Essas enzimas podem ser localizadas em plasmídeos, transposons ou em associação com integrons classe I (Gordon e Wareham, 2010). Recentemente a metilação do RNAr 16S foi descrita em *A. baumannii* (*armA*). Nesse mecanismo há o prejuízo da ligação dos aminoglicosídeos ao seu sítio alvo, conferindo altos níveis de resistência a essa classe de antimicrobiano (Gordon e Wareham, 2010).

**3.2.3 Resistência a quinolonas:** A resistência do *A. baumannii* as quinolonas é relacionada à modificação da DNA girase ou topoisomerase IV através da mutação nos genes *gyrA* e *parC*. Essas mutações resultam em uma baixa afinidade de ligação da quinolona no complexo enzima-DNA. Um segundo mecanismo de resistência a quinolonas é mediado por um sistema de efluxo que diminui o acúmulo de droga intracelular. A resistência a quinolonas mediada por plasmídeo (gen *qnr*) não tem

sido reportada em *Acinetobacter* (Perez *et al*, 2007; Giamarellou *et al*, 2008; Peleg *et al*, 2008).

**3.2.4 Resistência a tetraciclina:** A resistência à tetraciclina pode ser mediada por bomba de efluxo ou proteção ribossomal. As bombas de efluxo tetraciclina-específicas encontradas em organismos gram-negativos são codificadas pelos determinantes *tet(A)* ao *tet(E)*. Os determinantes *tet(A)* e *tet(B)* são os descritos para *A. baumannii* e é o *tet(A)* que confere resistência às tetraciclina. A proteção ribossomal é mediada pelos determinantes *tet(M)* que codificam uma proteína que protege o ribossomo de tetraciclina, doxiciclina e minociclina.

Essa classe de antimicrobianos também é suscetível a sistemas de efluxo multidrogas, como a bomba AdeABC. A função da bomba em reduzir susceptibilidade à tigeciclina foi confirmada por inativação do gene *adeABC*, que levou a uma queda significativa no MIC (minimum inhibitory concentrations) da tigeciclina (4µg/ml para 0,5µg/ml) (Peleg *et al.*, 2008).

**3.2.5 Resistência as polimixinas:** A Polimixina B é um peptídeo antimicrobiano que tem sido usado como um dos últimos recursos no tratamento de infecções causadas por *A. baumannii* resistentes a multidrogas; contudo infelizmente a literatura tem registrado resistência a essa substância entre esses germes. O mecanismo de resistência às polimixinas, provavelmente está relacionado à modificação de lipopolissacarídeos dos *A. baumannii* (acidificação, acetilação ou presença de antígenos que interferem na ligação do antimicrobiano com a membrana celular) (Perez *et al*, 2007).

A Figura 2 ilustra os mecanismos de resistência descritos em *Acinetobacter* spp.

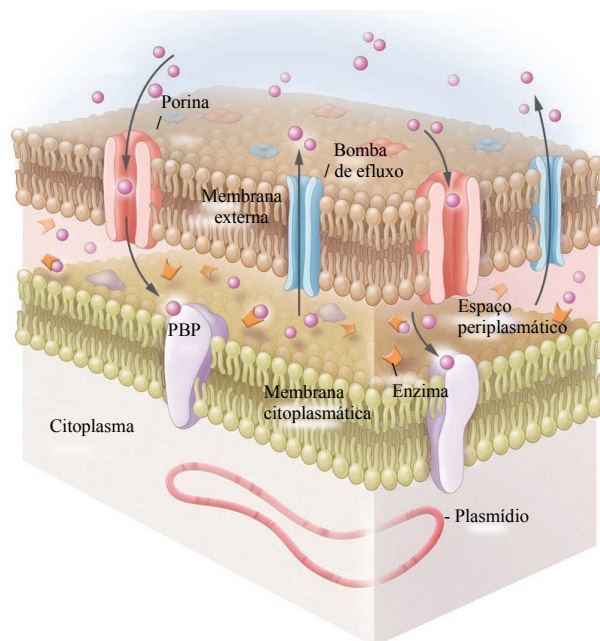


Figura 2 – Mecanismos de Resistência em *Acinetobacter*

### 3.3 Tratamento

O aumento da resistência antimicrobiana deixa poucas opções terapêuticas, e não existem ensaios clínicos bem desenhados para comparar os regimes de tratamento para infecção *Acinetobacter* multi-resistente. Os dados disponíveis são de testes *in vitro*, animal e estudos observacionais (Maragakis e Perl, 2008). Infecções por *Acinetobacter* spp. são muitas vezes extremamente difíceis de tratar devido à ampla resistência dessa bactéria à maioria das classes de antimicrobianos (Luna e Aruj, 2007). Os antimicrobianos carbapenêmicos são normalmente os

tratamentos de escolha dessas infecções, principalmente a partir da emergência de resistência a outros antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos e fluorquinolonas.

**3.3.1 Carbapenêmicos:** Os carbapenêmicos permanecem como o tratamento de escolha para isolados com suscetibilidade a essa classe de antimicrobiano. Nos países do norte da Europa, a resistência do *A. baumannii* à carbapenêmicos atualmente corresponde a aproximadamente 15%. Índices maiores são encontrados no sul da Europa. (Towner, 2009)

A informação do programa de vigilância MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) tem documentado discordância que favorece imipenem como agente mais potente em comparação com meropenem, para o tratamento de infecção por *Acinetobacter* multi-resistente. Infelizmente, isolados de *Acinetobacter* resistente à carbapenêmicos estão cada vez mais presentes no mundo inteiro (Maragakis e Perl, 2008).

**3.3.2 Inibidor de  $\beta$ -Lactamase:** Os inibidores de  $\beta$ -lactamases, em especial o sulbactam, tem atividade inibitória intrínseca contra muitas cepas *Acinetobacter* isoladamente ou em combinação com ampicilina. No entanto, a monoterapia com sulbactam não é recomendada para infecções graves por *Acinetobacter* (Maragakis e Perl, 2008). Levin e colaboradores, 2003, relataram uma taxa de cura de 67% usando ampicilina-sulbactam para tratar infecção por *Acinetobacter* resistente a

carbapenêmicos, mas a boa evolução do paciente foi associada com a menor gravidade da doença (Levis *et al*, 2003).

Evidências recentes têm sugerido que a atividade do sulbactam contra isolados de *A. baumannii* tem diminuído de forma significativa, provavelmente em resposta ao aumento do uso desse medicamento (Karageorgopoulos e Falagas, 2008). Dados de 2001 a 2004, do Programa SENTRY, demonstraram uma resistência à ampicilina-sulbactam de 31,6% entre 2.621 cepas de *Acinetobacter* spp. testadas (Gales *et al*, 2006).

**3.3.3 Tigeciclina:** A tigeciclina representa uma minociclina modificada ativa contra várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo o *Acinetobacter*. Juntamente com a colistina, a tigeciclina parece ser o mais potente agente *in vitro* contra *A. baumannii*, com CIM<sub>90</sub> de 2-8µg/mL em vários estudos (Giamarellou *et al*, 2008). Possui a capacidade de evitar mecanismos de resistência às tetraciclinas, promovendo a proteção ribossomal e bomba de efluxo (Peterson, 2008).

As gliciclinas têm apresentado uma boa atividade *in-vitro* contra isolados de *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenêmicos. Contudo, a resposta clínica do uso de tigeciclina em tratamento de pacientes com *A. baumannii* MDR tem sido variado. Estudos revelam que a resistência à tigeciclina pode ser mediada por super expressão de uma bomba de efluxo multidroga e que o aumento da resistência durante a terapia é cada vez mais relatada. (Towner, 2009)

**3.3.4 Aminoglicosídeos:** Os aminoglicosídeos, como tobramicina e amicacina, são opções terapêuticas para a infecção por *Acinetobacter* multi-

resistentes que mantêm a sensibilidade. Esses agentes são geralmente usados em conjunto com outro agente antimicrobiano ativo. Muitos isolados de *Acinetobacter* multi-resistente têm susceptibilidade intermediária à amicacina ou tobramicina (Maragakise Perl,2008). A resistência aos aminoglicosídeos em *Acinetobacter spp.* envolve a produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (Towner, 2009).

**3.3.5 Polimixina:** Com surgimento de bacilos Gram-negativos resistentes a multi-drogas as polimixinas reemergiram para o tratamento das infecções causadas por esses microrganismos. Foram descobertas em 1945, consistindo em cinco compostos quimicamente diferentes, polimixinas A-E (Giamarellou *et al*, 2008). As polimixinas (ex. colistina) têm apresentado atividade bactericida contra *A. baumannii* e as taxas de resistência têm se mantido relativamente baixas. Dados preliminares de estudo de Zavascki e colaboradores não observaram a emergência de resistência a terapia com polimixina B durante o tratamento com essa droga (Zavascki *et al*, 2009).

Respostas clínicas favoráveis vêm sendo relatadas quando do uso de colistina intravenosa em pacientes internados em UTI, com vários tipos de infecção (incluído pneumonia associada à ventilação mecânica e meningite nosocomial). Dados de 2001 a 2004, do Programa SENTRY, demonstraram sensibilidade à polimixina de 97,9% entre 2.621 cepas de *Acinetobacter spp.* testadas (Gales *et al*, 2006). Relatos de toxicidade com colistina são relativamente raros (Towner, 2009).



**3.3.6 Terapia combinada:** Várias combinações de carbapenêmicos com sulbactam, tobramicina, amicacina, colistina, rifampicina e aztreonam têm sido feitas, *in vitro* e *in vivo* com resultados bastante díspares ). A combinação sulbactam com ampicilina tem obtido algum sucesso, assim como este antimicrobiano com polimixina B, imipenem e rifampicina. (Towner, 2009; Fishbain e Peleg, 2010).

### 3.4 Epidemiologia

O *A. baumannii* tem emergido como a causa de numerosos surtos globais, onde a resistência a multidrogas é reportada em hospitais da Europa, América do Norte, Argentina, Brasil, Chile, Taiwan, Hong Kong, Japão, Coreia, Taiti e Sul do Pacífico (Peleg *et al*, 2008; Martins *et al*, 2009; Perez *et al*, 2007).

As espécies de *Acinetobacter*, especialmente *A. baumannii*, estão envolvidas em um amplo espectro de infecções nosocomiais, incluindo bacteremia, meningite secundária e infecção do trato urinário, mas sua maior prevalência é como agente de pneumonia nosocomial, particularmente pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) (Towner, 1997).

*A. baumannii* é responsável por surtos repentinos, os quais são de difícil controle. As circunstâncias locais das unidades clínicas e seu ambiente determinam o tipo de infecção, e o conseqüente risco de disseminação, levando à ocorrência de surto. Considera-se *Acinetobacter* um patógeno de baixa virulência, que pode permanecer sobre ou dentro do corpo humano sem causar doença. Assim, a disseminação pelas mãos dos profissionais da saúde geralmente não é detectada. Pacientes com sintomas de infecção por *Acinetobacter* podem ser considerados apenas a “ponta do *iceberg*” da colonização. Quando infecções causadas por

*Acinetobacter* tornam-se aparentes, o número de pacientes colonizados é, provavelmente, muito elevado. Assim, as precauções para prevenir um surto tornam-se tardias. Uma vez que o surto está estabelecido, todas as superfícies inanimadas no ambiente podem ser reservatório de *Acinetobacter* (Joly-Guillou, 2005).

Existe também uma importante variação sazonal na incidência das infecções bacterianas. O estudo de , mostrou um significativo pico na incidência das infecções por patógenos gram-negativos no verão (*P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *A. baumannii* e *E. coli*). Em paralelo o mesmo estudo verificou um aumento de isolados clínicos nesse mesmo período do ano. Para os autores, as altas temperaturas foram associadas com as altas taxas de infecção, particularmente por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* durante os meses mais quentes. A explicação para esses achados ainda não foi elucidada (Perencevich *et al*, 2008).

Há evidências de que *A. baumannii* sobrevive melhor à dessecação do que outras espécies de *Acinetobacter* tais como *A. johnsonii*, *A. junii* e *A. lwoffii*. Isto pode explicar porque isolados pertencentes a essas outras espécies têm sido, raramente, relatados em surtos hospitalares (Jawad *et al*, 1998). Além disso, há relatos de cepas endêmicas de *A. baumannii* persistindo em hospitais por mais de três anos e uma revisão sistemática realizada por (Kramer *et al*, 2006), evidencia o período de persistência em superfícies inanimadas, para o *Acinetobacter* spp., de 3 dias à 5 meses. Jawad e colaboradores, 1998, compararam o tempo de sobrevivência de amostras de *A. baumannii* isoladas de surtos hospitalares ao de isoladas esporadicamente na mesma região. Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados, o que sugere que todos os isolados podem, quando as condições ambientais foram favoráveis, causar infecções

múltiplas. Essas condições incluem higiene pobre, medidas de desinfecção impróprias, e provavelmente a elevada proporção de pressão seletiva associada com o uso extensivo de antimicrobianos de amplo espectro ), compararam a capacidade de sobrevivência de isolados epidêmicos e esporádicos de *A. baumannii*, considerando a possibilidade de diferença no tempo de sobrevivência dependendo do material da superfície. O período de sobrevivência dos microrganismos investigados sob condições secas não foi influenciado pelo material.

Comparado a outros gêneros de bacilos gram negativos, *Acinetobacter* sobrevive muito melhor na ponta dos dedos ou em superfícies secas quando testado sob condições que simulam o ambiente hospitalar. Sabe-se que a pele dos pacientes e dos profissionais da saúde está envolvida na transmissão dos isolados, fato que é corroborado por técnicas de tipagem molecular que permitiram identificar cepas epidêmicas na pele dos pacientes . É importante mencionar que conclusões epidemiológicas incorretas podem ser obtidas a respeito da transmissão de *Acinetobacter* da equipe assistencial aos pacientes caso não haja identificação ao nível de espécie e tipagem molecular dos isolados clínicos (Bouvet e Grimont, 1987).

Equipamentos médicos que são reutilizados contaminados, tais como ventiladores, respiradores e monitores de pressão arterial, na manutenção de pacientes severamente doentes também têm sido implicados na transmissão aos pacientes. Há ainda uma ampla variedade de objetos de uso do paciente tais como cama, travesseiro, aparelho de televisão e de som, nos quais foram encontrados *Acinetobacter* e que, portanto, podem servir como reservatórios durante um surto nosocomial (Martins *et al*, 2009; Jawad *et al*, 1998).

Os pacientes exercem um importante papel epidemiológico em grandes surtos, pois a elevada taxa de portadores fecais em UTI está fortemente associada ao trato digestivo como reservatório de infecções por *A. baumannii* assim como em outros surtos de infecções por bacilos gram negativos. Apesar dessa bactéria não ser considerada habitante do trato digestivo de humanos saudáveis, em pacientes hospitalizados com doenças graves, a microbiota normal do intestino pode ser modificada (Corbella *et al*, 1996). A taxa de portadores fecais comunitários de *Acinetobacter* é de 0,8% enquanto em pacientes hospitalizados é de 41% (Dijkshoorn *et al*, 2005).

A importância de uma abordagem locorregional no controle de bactérias multirresistentes foi avaliada em estudos usando modelos matemáticos estocásticos (Smith *et al*, 2004). Os autores consideraram a dinâmica de transmissão dessas bactérias em modelos populacionais que utilizavam interações entre diversos ambientes (hospitais, asilos, comunidade), a presença de pacientes colonizados transitando entre estes ambientes, e sugerem que o controle de organismos multirresistentes em hospitais isolados não será efetivo sem um efetivo mecanismo de coordenação regional.

Landman e colaboradores, 2002, relatam surto de *Acinetobacter baumannii* multirresistente e *Pseudomonas aeruginosa* no bairro de Brooklyn, Nova Iorque, onde um clone único de Acb foi obtido de 62% dos 400 pacientes em 15 hospitais, em episódio que teve três meses de duração em 1999. Segundo o estudo, a taxa de resistência aos carbapenêmicos em relação aos casos de Acb esteve associada ao uso de cefalosporinas em cada hospital (Landman *et al*, 2002). Na França, isolados de *A. baumannii* com um idêntico perfil no clonal foi obtido de 30 pacientes em diferentes

instituições e em diferentes unidades entre Julho de 2003 e Maio de 2004 (Marqué *et al*, 2005). Da mesma forma, um único clone multiresistente de *A. baumannii* foi identificado em 24 hospitais no Reino Unido, principalmente na área de Londres, em um período de 3 anos (Turton *et al*, 2004).

As principais medidas para reduzir a carga de *Acinetobacter* sp multiresistente em hospitais envolvem medidas de restrição do contato, coorte e aplicação de estratégias de vigilância epidemiológica de modo a identificar portadores silenciosos (Marchaim *et al*, 2007). No entanto, escassos estudos avaliaram estratégias de determinação da sensibilidade de métodos de rastreamento de pacientes colonizados com *Acinetobacter spp*. Um estudo realizado em Israel avaliou estratégia de rastreamento de pacientes colonizados com *Acinetobacter spp*. , utilizando seis sítios de coleta: fossas nasais, faringe, pele, reto, feridas e aspirados endotraqueais; a sensibilidade do método de avaliação dos portadores variou entre 13,5% a 29%. A realização de culturas obtidas simultaneamente nos seis sítios de coleta redundou numa sensibilidade de 55% (Marchaim *et al*, 2007). Trata-se de um estudo com pequeno número de pacientes avaliados (n=22) e que apresenta várias limitações em relação à metodologia empregada.

Outro caminho que pode levar ao desenvolvimento de pneumonia nosocomial envolve o crescimento bacteriano em excesso no estômago. Esse processo pode ocorrer sob condições de secreção ácida reduzida no estômago, o que ocorre em muitos pacientes de UTI. *Acinetobacter* tem crescido sob tais condições (Joly-Guillou, 2005). Apesar da descontaminação intestinal seletiva ser considerada uma medida de controle adicional, em virtude das elevadas taxas de portadores intestinais observadas em surtos por *A. baumannii*, não se recomenda seu uso por várias razões.

Essas razões são a possível rota exógena da origem de tais infecções, tanto de objetos inanimados como de outros locais do corpo concomitantemente contaminados tais como a pele, e as poucas opções de terapia antimicrobiana para a população de pacientes infectada por *A. baumannii*. A resistência antimicrobiana múltipla leva a dúvidas sobre a real eficácia da descontaminação digestiva, pois muitos isolados são resistentes aos aminoglicosídeos, que são os antimicrobianos de escolha junto com polimixinas (Corbella *et al*, 2000). Além disso, a pesquisa de colonização gastrointestinal e de pele tem a finalidade de, apenas, monitorar alterações no perfil de resistência (Dy *et al*, 1999). Porém, , concluíram em seu estudo que a descontaminação seletiva do trato digestivo é uma ferramenta benéfica para ajudar no controle de surtos causados por *A. baumannii*, pois assim haverá redução no reservatório intestinal de pacientes colonizados (Agustí *et al*, 2002).

No Brasil (Curitiba), no final da década de 90, houve o relato dos primeiros casos de *Acinetobacter* resistentes a carbapenêmicos (Dalla-Costa *et al*, 2003) e em São Paulo no ano de 2006, foi relatado o primeiro surto de *Acinetobacter* relacionado à produção de metalo- $\beta$ -lactamase (Gales *et al*, 2006). É importante mencionar que dados do estudo de vigilância de resistência bacteriana no mundo (SENTRY) sobre infecções hospitalares, relatam que no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001, o Brasil contribuiu com um grande número de isolados de *Acinetobacter* spp (n = 400). A resistência de *Acinetobacter* ao imipenem foi de 8,5% e a polimixina B, avaliada contra os patógenos coletados em 2001, apresentou excelente atividade (96,4%). Seis isolados de *Acinetobacter*, no entanto, provenientes de três hospitais brasileiros diferentes, foram categorizados como resistentes a polimixina, mas apenas um destes também era resistente aos carbapenêmicos (Tognim *et al*, 2004).

Em Porto Alegre, o primeiro isolado de CRAB foi identificado em 2004. No período de 2004 a 2008 o departamento de saúde local recebeu a notificação de mais de 500 casos de CRAB envolvendo diversos hospitais da cidade (Martins *et al*, 2009).

### **3.5 Fatores de risco associados à infecção ou colonização por *A. baumannii***

Os fatores de risco para infecção ou colonização por *A. baumannii* incluem fatores relacionados ao hospedeiro (gravidade da doença, história da infecção), a hospitalização (longa permanência em UTI ou em hospital), ao tratamento (administração prévia de antibióticos de amplo espectro), ou aos procedimentos (entubação, ventilação mecânica, cateter urinário ou neurocirurgia) ; embora estes possam ser considerados fatores de risco gerais para aquisição de infecção hospitalar por outros patógenos e, portanto, sua especificidade para *Acinetobacter* seja controversa. A Tabela 1 resume os fatores de risco associados à infecção e/ou colonização por *A. baumannii*.

Na maioria dos estudos, os fatores de risco identificados estão de acordo com os associados a outras infecções nosocomiais, tais como gravidade da doença, uso prévio de antimicrobiano, ou o número de dias com procedimento invasivo. Contudo, quando foi feita uma busca prospectiva de pacientes colonizados por locais do corpo, observou-se que uma grande proporção dos pacientes internados em UTI tornou-se secundariamente colonizados com *A. baumannii*, de modo similar ao que ocorre em pacientes colonizados ou infectados com outros patógenos nosocomiais. Esse estado prévio de portador de *A. baumannii* foi à principal característica para o subsequente desenvolvimento de infecção pela bactéria. Sob circunstâncias epidemiológicas

especiais, tais como as observadas em UTI, a prevenção inadequada da transmissão transversal determina que o estado de portador ocorra muito cedo durante a admissão na UTI (Corbella *et al*, 2000).

Apesar de existirem dados clínicos e epidemiológicos consideráveis em relação ao papel do *A. baumannii* em infecções nosocomiais, os fatores de virulência específicos e mecanismos de patogenicidade desse microrganismo ainda precisam ser melhor elucidados. Sabe-se que a proteína de membrana externa 38 (Omp38) pode agir como potencial fator de virulência na indução da apoptose de células epiteliais no estágio inicial da infecção por *A. baumannii* (Choi *et al*, 2005) mas, por outro lado, nenhum fator de aderência específico, como fímbrias, tem sido descrito em *Acinetobacter*. No entanto, vários outros fatores de patogenicidade foram descritos no gênero como a produção de sideróforos (moléculas de captação de ferro - (Choi *et al*, 2005; Joly-Guillou, 2005)); o papel dos lipopolissacarídeos (em sinergismo com a cápsula exopolissacarídea) na resistência ao complemento do soro humano. Em estudos experimentais, linhagens de *Acinetobacter* que produzem exopolissacarídeo têm demonstrado serem mais patogênicas do que as não produtoras, especialmente em infecções polimicrobianas com outras espécies de elevada virulência (Joly-Guillou, 2005).

Tabela 1 – Fatores de risco associados a infecções e/ou colonização por *A. baumannii*. (Fournier e Richet, 2006)

---

Elevado score APACHE II  
Prematuridade  
Procedimentos



- Cirurgia
- Cateterização
- Ventilação mecânica
- Terapia previa com antimicrobiano
  - Carbapenêmicos
  - Fluoroquinolonas
  - Cefalosporinas de 3º geração
  - Aminoglicosídeos
- Recebimento de produtos derivados de sangue
- Solução parenteral contaminada
- Alimentação enteral
- Circunstâncias da Hospitalização
  - Tempo de permanência
  - Elevada carga de trabalho
  - Admissão em unidades com alta densidade de pacientes infectados e/ou colonizados

---

### **3.6 Fatores de risco associados à morte de pacientes com *A. baumannii***

Embora os membros do complexo *A. baumannii* – *A. calcoaceticus* serem predominantemente de baixa virulência, no contexto clínico eles podem ser associados com morbidade e mortalidade (Luna e Aruj, 2007).

O *Acinetobacter* spp. é considerada uma bactéria de baixa virulência e – à exceção de pacientes submetidos a múltiplas intervenções e apresentando comorbidades simultâneas, seu papel na ocorrência de infecções parece ser limitado. Paradoxalmente, o *Acinetobacter* spp. tornou-se um dos microrganismos mais difíceis de serem controlados dadas as suas características a emergência de multirresistência aos antimicrobianos (Grupper *et al*, 2007). Há evidências sustentando associação entre infecção por *Acinetobacter baumannii* (Grupper *et al*, 2007; Falagas *et al*, 2006) e aumento das taxas de mortalidade bruta (Sheng *et al*, 2010); Apisarnthanarak e Mundy, 2009) e atribuível ( Falagas *et al*, 2006; Falagas e Rafailidis, 2007), embora o papel desse agente como causa direta de mortalidade

ainda não esteja suficientemente demonstrado (Grupper *et al*, 2007). Por outro lado, outros estudos não identificaram aumento significativo nas taxas de mortalidade atribuível ao *Acinetobacter* spp. (Wisplinghoff *et al*, 1999; Blot *et al*, 2003; Daniels *et al*, 2008). Os estudos que avaliaram a mortalidade atribuível ao *Acinetobacter* spp. apresentam limitações metodológicas substanciais ), além das limitações inerentes aos estudos observacionais quanto ao estabelecimento de inferências causais , e de controle de potenciais vieses, incluindo o risco de sobreemparelhamento . Também o papel da multirresistência do *Acinetobacter* spp. aos antimicrobianos de uso corrente é fator que merece ser melhor investigado, pois estudos apresentam resultados discrepantes em relação ao aumento na mortalidade atribuível . A Tabela 2 sumariza o resultado de estudos publicados e indexados no PubMed que avaliam a mortalidade associada a infecção por *Acinetobacter* spp.

Tabela 2 – Estudos avaliando a mortalidade atribuível a infecção por *Acinetobacter* spp.

AUTOR ESTUDO/ ANO/ DELINEAMENTO	OBJETIVO	RESULTADOS	COMENTÁRIOS
Wiplinghoff et al 1999 [CID 1999; 28:59-66] Estudo retrospectivo de casos e controles	Caracterizar fatores de risco para infecção de corrente sanguínea por <i>Acinetobacter baumannii</i> em pacientes com queimaduras térmicas internados em unidade de tratamento intensivo de queimados.	Análise multivariada identificou quatro fatores de risco independentes para a aquisição de <i>A. baumannii</i> : sexo feminino, colonização prévia pela bactéria, área de superfície corporal queimada superior a 50% e uso de hidroterapia. Taxa de mortalidade bruta intra-hospitalar foi de 31% entre casos e 14% entre controles.	Não houve pareamento. O estudo trabalhou com 29 casos e 58 controles.
Blot et al. 2003 [Intensive Care Med 2003; 29: 471-75.] Coorte retrospectiva pareada	Investigar se a bacteremia hospitalar por <i>A. baumannii</i> em pacientes em UTI está relacionada a mortalidade aumentada.	Na introdução, cita que a mortalidade associada à bacteremia por <i>Acinetobacter</i> foi estimada na literatura em 25%, mas está fortemente associada à doença do paciente, não havendo estudos avaliando pacientes exclusivamente em UTI. Mortalidade intra-hospitalar para casos e controles foi respectivamente 42,2% e 34,4%, determinando mortalidade atribuível de 7,8% (IC95% -9,7% a 25,3%). Não houve diferença significativa na taxa de mortalidade. Na análise multivariada, a idade foi o único fator a atingir uma associação limítrofe com a mortalidade intra-hospitalar	Pareamento pelo APACHE II ( $\pm 2$ pontos) e categoria de diagnóstico foi identificado como determinante da ausência de mortalidade. Esses fatores são cruciais na avaliação de estudos cujo desfecho é mortalidade. Entretanto cabe considerar que “o pareamento para escores de severidade de doença podem prover um “close match” nos fatores de risco para mortalidade, assim como os fatores de risco para bacteremia, incorrendo no risco de overmatching comparada da validade estatísticas”. Pacientes com <i>A. baumannii</i> experimentaram um excesso de permanência de 5 dias na UTI, o que representa uma sobrecarga econômica considerável. Pacientes com bacteremia secundária ao acineto apresentaram taxa de mortalidade maior, ainda que estatisticamente não significativa.
Choi et al. 2005 [Internal Medicine Journal 2005; 35:599-603]. Coorte retrospectiva de 72 pacientes	Caracterizar Fatores de risco para a mortalidade por bacteremia por <i>A. baumannii</i>	Introdução: “bacteremia por <i>A. baumannii</i> é geralmente associada à taxa de mortalidade bruta elevada, variando entre 17 e 52%, mas é difícil distinguir entre a mortalidade atribuível à bactéria e a mortalidade determinada pelas condições de comorbidades, freqüentes e severas em pacientes no CTI. Fatores de risco independentes para a mortalidade por bacteremia por <i>A. baumannii</i> foram neutropenia e escores de APACHE II elevados.	Sem grupo de comparação.

<p>Falagas et al. 2006 [Critical Care 2006; 10:R48]. Revisão sistemática de estudos de casos e controles pareados e coortes</p>	<p>Identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a mortalidade atribuível à colonização ou infecção por <i>Acinetobacter baumannii</i> em pacientes criticamente enfermos</p>	<p>Nove estudos de casos e controles (seis retrospectivos), um prospectivo e dois mistos (bi-direcionais). A mortalidade intra-hospitalar foi avaliada em quatro estudos, mediante comparação com controles não-infectados pela bactéria, não identificando diferença estatisticamente significativa entre as taxas dos casos e controles, incluindo pacientes internados em terapia intensiva ou áreas de cuidado não intensivo. Cinco entre sete estudos que avaliaram a mortalidade também avaliaram o impacto no tempo de permanência no UTI para os casos de infecção por <i>A. baumannii</i>. Em três dos cinco estudos houve aumento significativo do tempo de permanência. Mortalidade atribuível intra-hospitalar e na unidade de tratamento intensivo variou, respectivamente, entre 7,8% à 23% e 10% à 43%.</p>	<p>Todos os estudos que avaliaram comparativamente a mortalidade de pacientes colonizados ou infectados com controles sem a bactéria identificaram diferenças significativas denotando aumento da mortalidade, embora onexo causal entre a bactéria e o óbito não possa ser diretamente inferido. A qualidade metodológica dos estudos não foi avaliada, bem como quantos dos estudos tinham poder estatístico para respaldar suas inferências.</p>
<p>Falagas et al. 2007 [Critical Care 2007; 11:134] Comentário editorial</p>	<p>Sumarizar achados de cinco estudos de casos e controles em pacientes com infecção por <i>A. baumannii</i>.</p>	<p>A investigação da mortalidade atribuível ao <i>A. baumannii</i> ainda não é exaustiva, seja em função das limitações dos estudos de casos e controles (pareamento e vieses), seja em função do delineamento observacional que tais estudos representam. As diferenças podem estar relacionadas às populações estudadas de pacientes, características metodológicas dos estudos, proporção de pacientes que receberam terapia empírica apropriada e eventuais fatores associados ao patógeno propriamente dito</p>	
<p>Grupper et al. 2007 [ICHE 2007; 28:293-8] Estudo de casos e controles retrospectivo pareado</p>	<p>Determinar a mortalidade atribuível a bacteremia por <i>Acinetobacter</i> spp.</p>	<p>Controles pareados por idade, sexo, data de admissão, principais diagnósticos clínicos quando da identificação dos microrganismos e tempo de internação. Mortalidade atribuível: 36% (IC95% 27%-46%). Análise multivariada identificou os seguintes fatores de risco para mortalidade: idade, ventilação mecânica, insuficiência renal e bacteremia por <i>Acinetobacter</i> spp.</p>	<p>Embora estudos sustentem maior risco de mortalidade em pacientes com infecções por <i>Acinetobacter</i> spp em UTI comparativamente a pacientes não-infectados, o papel desse agente como causa direta de mortalidade ainda não está suficientemente claro. Estudos não controlados identificaram taxas muito variáveis de mortalidade bruta associadas à bacteremia por <i>Acinetobacter</i>, compreendendo entre 6,5% e 57%. Por outro lado, duas coortes pareadas envolvendo pacientes em UTI identificaram taxas de mortalidade atribuível de apenas 7% e 7,8% [Estudo do Wisplinghoff CID 1999];[estudo do Blot Intensive care MED 2003]. Autores enfatizaram a dificuldade de controlar as</p>

alterações dinâmicas nos escores de morbidade, notadamente em pacientes internados fora de unidades de tratamento intensivo. A despeito do pareamento, casos e controles tiveram diferentes perfis de risco antes da ocorrência de infecção como sugerem as diferenças nas taxas de ventilação mecânica e de uso de cateter vascular central. Assim, a severidade da doença foi importante potencial fator de confundimento, dada sua influência no risco de bacteremia por *Acinetobacter* e no risco de mortalidade. Os autores não afastam o risco de ocorrência de causalidade reversa, dado que não há evidência inequívoca de que todas as mortes em pacientes com infecção por *Acinetobacter* foram efetivamente causadas por essa bactéria. O *Acinetobacter* spp é considerado microrganismo de baixa virulência e, à exceção de pacientes com múltiplas comorbidades e intervenções, seu papel da ocorrência de infecções parece limitado. Paradoxalmente, se tornou um dos germes mais difíceis de serem controlados em função da multirresistência adquirida. Da mesma maneira, o papel da multirresistência bacteriana na mortalidade associada ao *Acinetobacter* ainda está por ser melhor estabelecido

<p>Kwon et al 2007 [JAC 2007; 59:525-30]. Coorte retrospectiva</p>	<p>Investigar o impacto da resistência ao imipenem na taxa de mortalidade entre pacientes com bacteremia por <i>Acinetobacter</i>.</p>	<p>Mortalidade em 30 dias atribuível foi maior em pacientes com terapia antimicrobiana discordantes comparativamente a terapia concordante (67,6% vs 23,9%). Análise multivariada demonstrou que idade, escore de bacteremia, imunossupressão e terapia antimicrobiana discordante foram fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias em pacientes com bacteremia por <i>Acinetobacter</i>. Quando terapia discordante foi excluída da análise, a resistência a imipenem foi associada à mortalidade em 30 dias</p>	<p>Há necessidade de estudos prospectivos avaliando o impacto clínico da resistência e das opções terapêuticas ao <i>Acinetobacter</i> multirresistente.</p>
<p>Sunenshine et al 2007 [EID 2007; 13:97-103].</p>	<p>Avaliar os desfechos de pacientes com infecção por <i>Acinetobacter</i> spp. multirresistente (MDR)</p>	<p>A taxa de mortalidade intra-hospitalar para pacientes com infecção por <i>Acinetobacter</i> spp. multirresistente (26%) foi maior que a dos pacientes com infecção por <i>Acinetobacter</i> suscetíveis a antimicrobianos (18%) e que os pacientes não</p>	<p>Trata-se do primeiro estudo que examinou diretamente o efeito da multirresistência sobre os desfechos dos pacientes com controle para a severidade da doença, através de cálculo do escore</p>

Coorte retrospectiva pareada	comparativamente a pacientes sem a bactéria.	<p>infectados por esta bactéria (11%); somente diferença significativa entre <i>Acinetobacter</i> spp. (MDR) e não infectados.</p> <p>Análise multivariada controlando para severidade da doença através do escore de APACHE e comorbidades utilizando o escore de Charlson mostrou tendência de aumento da mortalidade associada a infecções por <i>Acinetobacter</i> multirresistente, embora uma diferença não significativa: RR 2,6 (IC95% -,4-26,1). Ao ser controlado para severidade de doença e comorbidades, a discordância da terapia inicial também não foi associada à mortalidade aumentada ou tempos de permanência maiores entre pacientes com <i>Acinetobacter</i> multirresistente comparativamente aos demais grupos.</p> <p>Análise multivariada, controlando para severidade da doença e comorbidades, em 96 pacientes identificou uma associação independente entre a infecção por <i>Acinetobacter</i> spp (MDR) e aumento no tempo médio de permanência hospitalar e na unidade de tratamento intensivo comparativamente a 91 casos com infecção por <i>Acinetobacter</i> spp. sensível e 89 pacientes não infectados, respectivamente, OR 2,5 (IC95% 1,2-5,2); 2,1 (IC95% 1,0-4,3) e 4,2 (IC95% 1,5-11,6).</p>	<p>de APACHE II modificado.</p> <p>De acordo com o NNIS, as espécies de <i>Acinetobacter</i> spp determinam 7% das pneumonias associadas a serviços de saúde em unidades de tratamento intensivo em 2003 comparativamente a 4% em 1986 (61). A investigação do efeito da infecção pelo <i>Acinetobacter</i> spp sobre o tempo de permanência, a mortalidade e o papel da resistência bacteriana representam desafios metodológicos importantes que têm sido apenas parcialmente acessados pelos estudos publicados sobre o assunto até o presente momento. A comparação entre pacientes atendidos em UTI com pacientes atendidos fora da UTI determinou que os autores utilizassem escore de APACHE II modificado, o que representa importante limitação para os achados do estudo.</p>
Daniels et al 2008	Determinar a taxa de mortalidade em 28 dias associada a <i>A. baumannii</i> multirresistente.	Pacientes com <i>A. baumannii</i> multirresistente permaneceram em média 4,5 dias a mais, antes do diagnóstico da infecção, que os pacientes sem <i>A. baumannii</i> multirresistente. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos	Tamanho de amostra limitado.
[ICHE 2008; 29:1080-03]			
Coorte retrospectiva pareada			
Wareham et al 2008. (62)	Caracterizar o impacto da terapia antimicrobiana nas causas de mortalidade em 30 dias em pacientes com infecção por <i>Acinetobacter</i> spp.	Foram documentados 399 episódios de bacteremia por <i>Acinetobacter</i> spp.	O estudo não apresenta descrição suficientemente completa quanto à análise multivariada. Os autores informaram não ter poder para avaliar o efeito do tratamento empírico no desfecho da infecção por <i>Acinetobacter</i> spp multirresistente. Após o ajuste para a mortalidade em UTI, o risco aumentado de morte associada à infecção por <i>Acinetobacter</i> spp multirresistente deixou de ser significativo. Inferências limitadas pela comparação entre casos de infecção de pacientes internos em UTI e
[Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2008; 27 :607-12].			
Estudo observacional retrospectivo.			

Chiang et al 2008 (63) [J Microbiol Immunol Infect 2008 ; 41 :397-402] Coorte retrospectiva	Caracterizar fatores de risco para mortalidade por <i>Acinetobacter baumannii</i> em UTI.	Foram analisados 67 pacientes com bacteremia documentada por <i>A. baumannii</i> em hospital de Taiwan. O estudo definiu morte atribuível ao <i>Acinetobacter</i> quando da presença de infecção pela bactéria na ausência de outra causa atribuível. Fatores associados à mortalidade na análise multivariada incluíram insuficiência renal terminal, neutropenia, entre outros, com intervalos de confiança que chegam a 3000.	enfermarias de tratamento não-intensivo. Limitação metodológica importante na definição da mortalidade atribuível: falta de um grupo de comparação.
Apisarnthanarak et al. 2009 [AJIC 2009 ; 37 : 519]  Estudo de casos e controles pareados 1 :2	Identificar fatores preditores de mortalidade em pacientes com infecções por <i>A. baumannii</i> multirresistente comparativamente a pacientes com <i>A. baumannii</i> não-multirresistentes	Os controles foram pareados com <i>Acinetobacter baumannii</i> não multirresistente em sítio de infecção similar, mesma unidade de internação e contemporaneidade da internação. Análise multivariada: pacientes com <i>A. baumannii</i> multirresistente apresentaram taxa de mortalidade 80% comparativamente a controles 14%.	A análise multivariada controlou para APACHE II, mas não foi apresentada.
Metan et al. 2009 (64) [Eur J Int Med 2009] Série de casos	Analisar aspectos clínicos e desfechos de pacientes com bacteremia pelo complexo <i>Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii</i> e determinar fatores que influenciam a mortalidade em 14 dias	Análise multivariada demonstrou os seguintes fatores de risco independentes para a ocorrência de mortalidade em 14 dias: diabetes mellitus (RR 1,68 IC95% 1,22-176; resistência a carbapenêmicos (RR 1,63 IC95% 1,19-1,89 e choque séptico (RR 1,65 IC95% 1,23-1,85).	Análise multivariada mostrou que a resistência a carbapenêmicos esteve associada à mortalidade aumentada, mas não foi um preditor desse desfecho, enfraquecendo o argumento de associação entre resistência antimicrobiana e mortalidade aumentada em pacientes com bacteremia por <i>A. baumannii</i> .
Katsaragakis et al. 2010 (65) [AJIC 2010; 38 :631-635] Coorte retrospectiva	Avaliar incidência e infecção por <i>A. baumannii</i> em unidade de terapia intensiva cirúrgica e investigar fatores preditores de mortalidade	Na análise multivariada: idade, insuficiência renal aguda e trombocitopenia foram fatores preditores de mortalidade.	
Prates et al. 2010 (66) [Epidemiol Infec 2010] Coorte retrospectiva	Caracterizar fatores de risco para mortalidade em 30 dias por <i>Acinetobacter baumannii</i> em UTI	A mortalidade global em 30 dias foi 47% e os fatores associados à mortalidade em 30 dias foram: choque séptico, escore de APACHE II e terapia apropriada.	

### 3.7 Prevenção de infecções por *Acinetobacter* spp. nos serviços de saúde

O importante para administrar as infecções por *A. baumannii* é determinar a fonte da infecção, trabalhar fortemente em políticas de controle de infecção e implementar um protocolo de uso apropriado de antimicrobianos (Pimentel *et al*, 2005).

A variedade de potenciais fontes de contaminação ou infecção por *Acinetobacter* spp. em ambiente hospitalar faz o controle de causas de surto um dos maiores desafios no controle de infecção. A persistência dessa bactéria no ambiente propicia amplas oportunidades para colonização de pacientes e profissionais e pode explicar os surtos de longa duração (Luna e Aruj, 2007). A descontaminação ambiental e limpeza são tão importantes quanto treinamento e educação para os profissionais que trabalham com a realidade hospitalar.

Uma medida de controle inicial é o isolamento dos pacientes infectados ou colonizados para limitar a disseminação da bactéria no ambiente. Medidas mais extensivas, como fechar unidades para completa desinfecção também podem ser necessárias (Luna e Aruj, 2007), além de estratégia de contenção do surto e o rastreamento sistemático de pacientes oriundos de outros hospitais levaram a uma redução dos casos, que passaram a ser esporádicos, conduzindo a transição para níveis endêmicos (Cooper, Stone *et al.*, 2003).

O *Acinetobacter* spp. é cada vez mais um patógeno nosocomial importante por ser capaz de rápidas adaptações no ambiente hospitalar. Contínua sensibilização para a necessidade de manter boa limpeza; preocupação frequente com a higienização das mãos; procedimentos de isolamento; controle de uso de antimicrobianos, em



particular em unidades de alto risco parece ser uma combinação de medidas para controlar a disseminação do *Acinetobacter* spp. no contexto hospitalar (Luna e Aruj, 2007). A Tabela 3 resume os métodos para controle e prevenção de infecção por *Acinetobacter* resistente a multidrogas.

Tabela 3 – Métodos para controle e prevenção de infecção por *Acinetobacter* resistente a multidrogas. (Maragakis e Perl, 2008)

Método	Comentários
Controle da fonte	Eficiente no contexto do surto quando uma fonte pontual é identificada
Precauções padrão	Inclui a higienização das mãos, uso correto de luvas e uso adequado do jaleco e óculos de proteção. O cumprimento destas medidas, entre os profissionais de saúde, é muitas vezes deficiente.
Precauções de contato	Inclui o equipamento do cuidado com o paciente, jaleco, luvas para os profissionais na entrada de um quarto de isolamento.
Limpeza e desinfecção ambiental	Contaminação ambiental generalizada é frequentemente relatada nos locais de epidemia, bem como os reservatórios no ambiente que podem desempenhar um importante papel no cenário endêmico.
Agrupamento de pacientes	Agrupamento de pacientes colonizados e/ou infectados em uma determinada unidade ou parte de uma unidade.
Equipe exclusiva de profissionais de saúde	Designar funcionários para cuidar apenas de pacientes colonizados ou infectados pelo microrganismo.
Fechamento de unidades clínicas	Requerida em alguns locais de surto para interromper a transmissão e permitir a desinfecção completa do ambiente.
Controle do uso de antimicrobianos	Programas de promoção de criterioso uso de antimicrobianos para prevenir o surgimento de resistência.
Vigilância	Vigilância passiva ou ativa pode identificar pacientes colonizados ou infectados para que assim as intervenções possam ser implementadas.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Justificativa**

Em 2007 o HCPA identificou pacientes colonizados ou infectados com *Acinetobacter baumannii* multirresistente, achados que caracterizaram um surto bacteriano que afetou fundamentalmente o Centro de Tratamento Intensivo Adulto. Medidas de erradicação e controle foram implantadas, incluindo: estratégia de investigação, identificação de pacientes colonizados, adoção de medidas de restrição da circulação de profissionais de saúde, revisão dos processos assistenciais críticos, rotinas e protocolos assistenciais, rastreamento de profissionais de saúde, culturas de vigilância do ambiente, entre outros aspectos; e estratégias de contenção do surto e rastreamento sistemático de pacientes foram estabelecidas.

Há evidências sustentando associação entre infecção por *Acinetobacter baumannii* e aumento das taxas de mortalidade bruta e atribuível, embora o papel desse agente como causa de mortalidade ainda não esteja demonstrado. Também o papel da multirresistência do *Acinetobacter* spp. aos antimicrobianos de uso corrente é fator que merece ser melhor investigado, pois os estudos também apresentam resultados discrepantes em relação ao aumento na mortalidade atribuível .

### **4.2 Objetivo Geral**

Caracterizar a mortalidade atribuível a infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB) em um surto no Centro de Terapia Intensiva adulto de um hospital universitário.

### 4.3 Objetivos Específicos

- Determinar a taxa de mortalidade atribuível à *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos.
- Determinar fatores de risco associados com a mortalidade pela infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agustí C, Pujol M, Argerich M, Ayats J, Badia M, Domínguez M, 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*. J Antimicrob Chemother. 2002 Jan;49(1):205-8.
2. Apisarnthanarak A, Mundy L. Mortality associated with Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in Thailand. Am J Infect Control. 2009 Aug;37(6):519-20.
3. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. Intensive Care Med. 2003 Mar;29(3):471-5.
4. Bou G, Cerveró G, Domínguez M, Quereda C, Martínez-Beltrán J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. J Clin Microbiol. 2000 Sep;38(9):3299-305.
5. Bouvet P, Grimont P. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. Ann Inst Pasteur Microbiol. 1987 1987 Sep-Oct;138(5):569-78.

6. Carvalho KR, Carvalho-Assef AP, Peirano G, Santos LC, Pereira MJ, Asensi MD. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla(OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Jul;34(1):25-8.
7. Chiang DH, Wang CC, Kuo HY, Chen HP, Chen TL, Wang FD, et al. Risk factors for mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection with genotypic species identification. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008 Oct;41(5):397-402.
8. Choi J, Park Y, Kim C, Yoon H, Shin S, Kim Y, et al. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern Med J*. 2005 Oct;35(10):599-603.
9. Coelho J, Woodford N, Afzal-Shah M, Livermore D. Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb;50(2):756-8.
10. Cooper B, Stone S, Kibbler C, Cookson B, Roberts J, Medley G, et al. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2003;7(39):1-194.

11. Corbella X, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Ardanuy C, Domínguez M, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 1996 Aug;23(2):329-34.
12. Corbella X, Montero A, Pujol M, Domínguez M, Ayats J, Argerich M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2000 Nov;38(11):4086-95.
13. Dalla-Costa L, Coelho J, Souza H, Castro M, Stier C, Bragagnolo K, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2003 Jul;41(7):3403-6.
14. Daniels T, Deppen S, Arbogast P, Griffin M, Schaffner W, Talbot T. Mortality rates associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in surgical intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):1080-3.
15. Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden T, Bernards A, Nemec A, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Apr;11(4):329-32.

16. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Dec;5(12):939-51.
17. Dy M, Nord J, LaBombardi V, Kislak J. The emergence of resistant strains of *Acinetobacter baumannii*: clinical and infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Aug;20(8):565-7.
18. 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*. 2006;10(2):R48.
19. Falagas M, Rafailidis P. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care*. 2007;11(3):134.
20. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul;51(1):79-84.
21. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar;42(5):692-9.
22. Gales A, Jones R, Sader H. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report

- from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect.* 2006 Apr;12(4):315-21.
23. Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep;41(6):848-54.
  24. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Aug;32(2):106-19.
  25. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Mar;35(3):219-26.
  26. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Mar;28(3):293-8.
  27. Heritier C, Dubouix A, Poirel L, Marty N, Nordmann P. A nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* isolates expressing the carbapenem-hydrolysing oxacillinase OXA-58. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jan;55(1):115-8.



28. Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, Bajaksouzian S, Adams JM, Donskey CJ, et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Dec;50(12):4114-23.
29. Jawad A, Seifert H, Snelling A, Heritage J, Hawkey P. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol*. 1998 Jul;36(7):1938-41.
30. Joly-Guillou M. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Nov;11(11):868-73.
31. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec;8(12):751-62.
32. Katsaragakis S, Markogiannakis H, Samara E, Pachylaki N, Theodoraki E, Xanthaki A, et al. Predictors of mortality of *Acinetobacter baumannii* infections: A 2-year prospective study in a Greek surgical intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2010 May.
33. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006;6:130.

34. Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Mar;59(3):525-30.
35. Landman D, Quale J, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med.* 2002 Jul;162(13):1515-20.
36. Levin A, Levy C, Manrique A, Medeiros E, Costa S. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Jan;21(1):58-62.
37. Luna CM, Aruj PK. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia. *Respirology.* 2007 Nov;12(6):787-91.
38. Maragakis L, Perl T. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr;46(8):1254-63.
39. Marchaim D, Navon-Venezia S, Leavitt A, Chmelnitsky I, Schwaber M, Carmeli Y. Molecular and epidemiologic study of polyclonal outbreaks of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an Israeli hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Aug;28(8):945-50.

40. Marqué S, Poirel L, Héritier C, Brisse S, Blasco MD, Filip R, et al. Regional occurrence of plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter* spp. in Europe. *J Clin Microbiol*. 2005 Sep;43(9):4885-8.
41. Martins AF, Kuchenbecker R, Sukiennik T, Boff R, Reiter KC, Lutz L, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme: dissemination in Southern Brazil. *Infection*. 2009 Oct;37(5):474-6.
42. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med*. 2009 Sep;20(5):540-4.
43. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008 Mar;358(12):1271-81.
44. Peleg A, Seifert H, Paterson D. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Jul;21(3):538-82.
45. Perez F, Hujer A, Hujer K, Decker B, Rather P, Bonomo R. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Oct;51(10):3471-84.

46. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Sep;12(9):826-36.
47. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jul;20(3):440-58, table of contents.
48. Smith DL, Dushoff J, Perencevich EN, Harris AD, Levin SA. Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is a regional problem. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 9;101(10):3709-14.
49. Stoeva T, Higgins PG, Bojkova K, Seifert H. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jul;14(7):723-7.
50. Perencevich E, McGregor J, Shardell M, Furuno J, Harris A, Morris JJ, et al. Summer Peaks in the Incidences of Gram-Negative Bacterial Infection Among Hospitalized Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Dec;29(12):1124-31.
51. Peterson LR. A review of tigecycline--the first glycylcycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Dec;32 Suppl 4:S215-22.

52. Pimentel JD, Low J, Styles K, Harris OC, Hughes A, Athan E. Control of an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit and a surgical ward. *J Hosp Infect.* 2005 Mar;59(3):249-53.
53. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Mar;57(3):557-61.
54. Prates C, Martins A, Superti S, Lopes F, Ramos F, Cantarelli V, et al. Risk factors for 30-day mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in an intensive care unit. *Epidemiol Infect.* 2010 Jun:1-8.
55. Poirel L, Mansour W, Bouallegue O, Nordmann P. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Tunisia producing the OXA-58-like carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-97. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 May;52(5):1613-7.
56. Sheng W, Liao C, Lauderdale T, Ko W, Chen Y, Liu J, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis.* 2010 Jun.

57. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*. 2007 Jan;13(1):97-103.
58. Tognim M, Andrade S, Silbert S, Gales A, Jones R, Sader H. Resistance trends of *Acinetobacter* spp. in Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Infect Dis*. 2004 Sep;8(5):284-91.
59. Towner K. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. Proceedings of a symposium held on 4-5 November 1996 at Eilat, Israel. *J Med Microbiol*. 1997 Sep;46(9):721-46.
60. Towner K. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*. 2009 Dec;73(4):355-63.
61. Turton JF, Kaufmann ME, Warner M, Coelho J, Dijkshoorn L, van der Reijden T, et al. A prevalent, multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii* in Southeast England. *J Hosp Infect*. 2004 Nov;58(3):170-9.
62. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med*. 1998 Aug;129(3):182-9.

63. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Jul;27(7):607-12.
64. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Rüden H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*. 1997 Jun;35(6):1394-7.
65. Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study of adult burn patients. *Clin Infect Dis*. 1999 Jan;28(1):59-66.
66. Yalcin AN. Socioeconomic burden of nosocomial infections. *Indian J Med Sci*. 2003 Oct;57(10):450-6.
67. Zavascki A, Soares F, Superti S, Silbert S, Silva F, Barth A. Stable carbapenem susceptibility rates among multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. strains in a setting of high prevalence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Aug;30(2):187-9.
68. Zavascki AP, Li J, Nation RL, Superti SV, Barth AL, Lutz L, et al. Stable polymyxin B susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. despite persistent recovery of these organisms from respiratory secretions

of patients with ventilator-associated pneumonia treated with this drug. *J Clin Microbiol.* 2009 Sep;47(9):3064-5.



## 6. ARTIGO

Mortalidade atribuível a *Acinetobacter Baumannii* resistente a antimicrobianos carbapenêmicos em um surto em unidade de terapia intensiva

Attributable mortality to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit during an outbreak.

Lessandra Loss Nicoláo Cauduro, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

*A ser enviado ao periódico: Journal of Hospital Infection*

**Attributable mortality to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit during an outbreak.**

Lessandra Loss Nicoláo Cauduro,

*Graduate Studies in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul*

*Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Helena Barreto dos Santos, MD, MSC in Epidemiology

*Advisor for Planning and Evaluation, Hospital de Clinicas de Porto Alegre*

*Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Suzi Camey, PhD in Statistics

*Mathematics Institute, Federal University of Rio Grande do Sul*

*Graduate Studies in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul*

*Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Ricardo Kuchenbecker, MD, PhD in Epidemiology

*Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil*

*Department of Social Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul*

*Brazil National Institute for Health Technology Assessment (IATS / CNPq)*

*Graduate Studies in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul*

Corresponding author:

Lessandra Loss Nicolao Cauduro

2340, Ramiro Barcelos St

Zip Code: 90035-903 Porto Alegre, Brazil

Phones: 00 55 51 3359 8276

e-mail: [lessandra.nicolao@gmail.com](mailto:lessandra.nicolao@gmail.com)

## ABSTRACT

**Background:** Attributable mortality due to infection by *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems (CRAB) remains controversial. A systematic review of observational studies documented an attributable mortality to CRAB, in the hospital and in the intensive care unit ranging respectively from 7.8% to 23% and from 10% to 43%<sup>16</sup>. **Design and objective:** A matched retrospective cohort was conducted to estimate the attributable mortality of CRAB during an outbreak in the Adult Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, South of Brazil. **Methods:** A total of 90 patients with culture-positive for CRAB and 179 controls matched for age and sex were selected during a period of eighteen months. **Results:** Bivariate analysis showed that the following variables were associated with higher mortality rates among cases compared to controls: APACHE II score at ICU admission, hospital length of stay (hLOS) and the period spent at the Emergency Room, mechanical ventilation and invasive urinary procedures, patients submitted to parenteral nutrition and use of penicillin prior to documented infection by CRAB. In the multivariate analysis, patients with more severe diseases, with longer hLOS (HR: 0.95, 95% CI 0.92-0.97), higher APACHE II scores (HR: 1.08, 95% CI 1.03-1.14) and more frequently submitted to invasive procedures such as mechanical ventilation (HR: 6.28, 95% CI 1.34-29.40), nutritional support involving parenteral nutrition (HR: 4.26, 95% CI 1.14-16.00) were more prone to die from CRAB infection. Cases and controls differed significantly of in-hospital crude mortality, respectively, 58.9% (53/90) and 36.9% (66/179) ( $P = 0.001$ ). The CRAB infection estimated attributable mortality was 22% (95% CI 8.8% - 35.2%). **Conclusion:** ICU patients with

prolonged hLOS and that are submitted to mechanical ventilation and/or parenteral nutrition are at high risk of mortality due to CRAB infection.

**Keywords:** carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, attributable mortality, risk factors, hospital infection.

## Introduction

*Acinetobacter baumannii* has emerged as an opportunistic pathogen of great importance in healthcare-related acquired infections (HAI) and is responsible for several outbreaks worldwide. <sup>1</sup> *Acinetobacter* species, especially *A. baumannii*, are involved in a wide spectrum of HAI, including bacteremia, secondary meningitis, urinary tract infection and, particularly, ventilation-associated pneumonia (VAP). Such infections occur mostly in Intensive Care Units (ICU), where patients with severe diseases and multiple comorbidities are treated with broad spectrum antimicrobials which potentiate the risk of emerging multiresistance. <sup>2-4</sup> Furthermore, reports show a progressive increase in the prevalence of infections with *Acinetobacter* spp. resistant to several classes of antimicrobials, especially isolates of carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) among ICU patients. <sup>5,6</sup>

Risk factors related to the acquisition of infection by *A. baumannii* include the severity of illness (i.e. elevated APACHE II ICU scores) <sup>7-9</sup>, prolonged hospital length of stay (hLOS) or ICU length of stay (ICULOS), previous use of broad-spectrum antibiotics, as well as mechanical ventilation procedures amongst other invasive procedures. <sup>1,10-14</sup> *Acinetobacter* spp. is considered a bacteria of low virulence and, except for patients undergoing multiple interventions and with simultaneous comorbidities, their role in the occurrence of infections and its contribution to mortality remains to be better understood. Paradoxically, *Acinetobacter* spp. became one of the microorganisms more difficult to control and to eradicate, probably due to the emergence of multidrug resistance to antimicrobial agents<sup>15</sup>. There is evidence supporting an association between infection by *Acinetobacter baumannii* <sup>15, 16</sup> and

increased rates of crude and attributable mortality<sup>16,17,18,19</sup>, although the role of this agent as a direct cause of death has not been sufficiently demonstrated<sup>15</sup>. On the other hand, other studies have found no significant increase in attributable mortality due to *Acinetobacter* spp.<sup>20,21,22</sup>. Studies assessing the attributable mortality due to *Acinetobacter* spp. demonstrate substantial methodological limitations<sup>19,15</sup>, beyond the limitations inherent to observational studies in the process of establishing causal inferences<sup>19</sup> and the control of potential biases, including the risk of overmatching<sup>21</sup>. Moreover, the role of multidrug resistance in *Acinetobacter* spp. antimicrobial use is a factor that deserves further investigation, because studies show conflicting results regarding the increase in attributable mortality.<sup>23,24,22,18</sup>

The aim of this study was to characterize the attributable mortality to HAI caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in an outbreak determined by this bacterium in an adult ICU of a university hospital in Brazil.

## **Methods**

### **Context**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) is the teaching hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS) with 760 beds, 67 medical specialties, three intensive care units corresponding to 34 beds that provides tertiary care, situated in Porto Alegre, southern Brazil.

### **Design**

We performed a matched retrospective cohort as part of an outbreak investigation of patients detected with isolates of *Acinetobacter baumannii* exhibiting resistance to carbapenems in an Adult ICU.

### **Selection of Cases and Controls**

Cases were defined as patients with positive culture for CRAB admitted between January/2007 to July/2008 in the studied ICU, comprising 90 patients. Case definition included infection by CRAB that occurred more than 48 hours after hospital admission in accordance with CDC criteria <sup>25</sup>. To avoid duplication of data from the same patient, only the first isolate of each patient was considered. Controls were selected among patients admitted to the ICU during the same period as cases, without documented infection with CRAB. Controls were selected in a 2:1 ratio and matched with cases based on the following criteria: LOS in the ICU for a period not exceeding four days before and four days after the day of identification of culture positive of the corresponded cases; age five years below or above the age of the corresponding case. Controls were also matched to the sex, when possible, of the corresponding case. To be eligible as a control, the patient should have been admitted to the ICU for a period of at least 24 hours.

Whenever more than two controls were identified per case, the following criteria was used: patients with admission date closest to the date of admission of the reference case and closeness in age range according to cases. In case of concurrence on the admission dates, controls were randomly selected.

Clinical and laboratory data were obtained by reviewing the patient medical records as well as from provided by the Hospital Infection Control Committee (ICC)

available in the electronic corporate database of the hospital. The electronic system provided information on demographic, clinical and the outcomes HAI due to CRAB. The study was approved by the ethics committee of HCPA.

### **Laboratory Identification**

The identification of *Acinetobacter baumannii* was performed by the API<sup>®</sup> semi-automated (Biomérieux). Isolates were tested for antimicrobial susceptibility using the disc diffusion method according to the criteria of Control Laboratory Standard Institute (CLSI)<sup>26</sup>. For the purpose of the present study, CRAB consisted in isolates with resistance to more than two classes of antimicrobials, including carbapenems.

### **Definitions of variables**

The following variables were analyzed as possible risk factors for attributable mortality to CRAB: sex, Charlson comorbidity score<sup>27</sup>, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score (APACHE II)<sup>28</sup> on ICU admission, admitted patients transferred from other hospitals, elective inpatient submission, hLOS, LOS in the ICU and Emergency Department, and LOS in ICU before infection CRAB, admission to a bed that is situated next to a patient with positive culture for CRAB, readmissions in hospital until the date of data collection for the study, surgery prior to CRAB infection, invasive procedures (mechanical ventilation, tracheostomy, installation of urinary catheter or vascular and hemodialysis), as well as the use of parenteral nutrition and previous exposure to antimicrobials.



Prior exposure to antibiotics and surgery was defined as: time between a patient's stay in hospital until the date of positive culture for CRAB (cases) and time lapse between admission to hospital and date of discharge from the ICU of the index hospitalization (or death) in the controls.

To assess the time period elapsed between infection and death it was defined the time  $T_0$  the date of identification of the first positive culture for CRAB (cases) and the date that the patient was admitted to the ICU (controls), this corresponds to the moment that the controls were matched with cases.<sup>15</sup> The survival time corresponded to the total hLOS.

### **Statistical analysis**

Continuous variables were described with the respective mean value and its corresponding standard error. The comparison between cases and controls was made using t-test for independent samples. Proportions were compared by  $\chi^2$ -test. We estimated the hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI). The attributable mortality to infection by *Acinetobacter* was defined as the excess mortality associated with infection by CRAB and was calculated using the difference between the crude mortality rate of cases and controls. The Fisher's exact test was used to determine if the crude mortality rate for cases and controls was significantly different and the difference of proportions test was used to determine the 95% CI of attributable mortality rate.<sup>15</sup> All tests were two-tailed and  $P\text{-value} \leq 0.05$  was considered statistically significant. Bivariate analysis for each variable to produce plausibility in relation to mortality was performed by conditional logistic regression. Variables with

*P* value up to 0.20 were included in the model of multivariate analysis to assess the risk in relation to mortality. The statistical package SPSS 16.0 was used in the analysis.

## Results

During the study period, 1,757 patients were admitted to the ICU, of which 98 were positive for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Of these, 90 patients met the a priori defined criteria for inclusion in the study. Of the 180 patients matched as controls, one was withdrawn from the study due to a positive culture for CRAB.

The characteristics of the studied patients are presented in Table I. The frequency of male patients was higher among the controls compared to cases, respectively (53% e 44%,  $P = 0.053$ ). The average age, and the frequency of the proportions of patients with Charlson comorbidity score greater than 2, patients who were not admitted electively, the readmissions and the frequency of surgeries were similar among the studied groups.

Compared to control, cases were more frequently transferred from another hospital ( $P < 0.001$ ), occupied beds next to cases of colonization or infection by CRAB ( $P < 0.001$ ), underwent parenteral nutrition ( $P < 0.001$ ), mechanical ventilation ( $P < 0.001$ ), urinary catheters ( $P = 0.031$ ), central catheters for vascular access ( $P = 0.006$ ) and catheters for hemodialysis ( $P < 0.001$ ). Likewise, cases had higher frequency of prior exposure to antimicrobials, compared with controls: penicillin ( $P < 0.001$ ), 1st

and/or 2nd generation cephalosporins ( $P<0.001$ ), carbapenems ( $P<0.001$ ), aminoglycosides ( $P=0.046$ ), quinolones ( $P=0.004$ ) and glycopeptides ( $P=0.001$ ).

Cases presented higher LOS than controls, including hLOS ( $P=0.002$ ), LOS in ICU ( $P<0.001$ ) and LOS in the ICU before infection by CRAB ( $P=0.03$ ). The average APACHE II score<sup>28</sup> on admission to the ICU was also significantly higher among the cases compared to controls, indicating greater severity of disease among patients with CRAB ( $P<0.001$ ).

It was possible to identify the site of infection of 86 out of 90 (95%) cases. CRAB-related infections could be detected in more than one site in the same patient. Tracheobronchitis and pulmonary infections related to mechanical ventilation were the most frequent, respectively, 37% and 43%, followed by pulmonary infection related to other sources (13.9%), urinary catheter related infection (8.1%) infection related to surgery (6.9%), sepsis (6.9%), catheter-related infection (5.8%), tracheobronchitis (1.2%) and mediastinitis (1.2%). Eleven cases (12.2%) were considered as colonized by CRAB.

There was a difference in the rate of in-hospital crude mortality among cases and controls, respectively, 58.9% (53/90) and 36.9% (66/179) ( $P=0.001$ ). The attributable mortality due to CRAB infection was 22% (95% CI, 8.8% - 35.2%). The average time period between infection and death was 37.8 days (SE=10.8).

Bivariate analysis (Table II) showed that total hLOS and LOS at the Emergency department were factors significantly associated with higher mortality among cases compared with controls. Likewise, the frequency of patients undergoing mechanical ventilation and invasive urinary procedures was higher among cases compared to controls. Among the cases, significantly more patients received

penicillin prior to identification of CRAB compared to controls, the same occurring in relation to parenteral nutrition. Likewise, APACHE II average scores were significantly higher compared to controls.

The following variables were included in the Cox multivariate model: hLOS and LOS at the emergency department, patients undergoing mechanical ventilation and invasive urinary procedures, use of penicillins and 1st/2nd generation cephalosporins before infection by CRAB, parenteral nutrition, APACHE II score on admission to the ICU. The variables that comprised the final multivariable model were considered as independently predictive mortality factors and are presented in Table III.

Multivariate analysis indicated that more severe patients, with higher APACHE II scores and more frequently submitted to invasive procedures such as mechanical ventilation, nutrition support involving parenteral nutrition have been associated with increased risk of mortality related to CRAB infection .

## **Discussion**

The present matched cohort retrospective study was undertaken during an outbreak of CRAB in an ICU estimated the attributable mortality to CRAB infection in 22% (95% CI, 8.8% - 35.2%). The differences between the hLOS and ICU LOS, amongst cases and controls, indicated greater severity of disease among the former, probably as a result of substantial differences in estimating mortality. Other studies

evaluating the attributable mortality to multiresistant *Acinetobacter* spp. were performed using similar matching mechanisms that included the scores of disease severity and LOS prior to the identification of the bacteria<sup>21, 20, 15</sup>. Of note, two of these three studies showed no significant differences in attributable mortality<sup>21, 20</sup> and one demonstrated substantial attributable mortality rates<sup>15</sup>.

Our study has some limitations. Although cases and controls have been paired by sex, this mechanism of matching demonstrated to be insufficient given the limitations in the identification of controls considering the need to identify admissions to contemporaneous cases. Consequently, more men were selected for the control group compared to the cases, which may also have contributed to an imbalance among the studied groups in terms of mortality risk. Our study was not matched for scores of morbidity or mortality, such as the APACHE II score. A matched cohort study assumes that the controls are selected from the same source population of cases<sup>30</sup>, although there are difficulties in relation to this procedure<sup>31</sup>, which can determine the presence of confounding factors that can bias estimates of association. On the other hand, an extensive matching of risk factors may have resulted in overmatching, and thus generating bias to the estimatives of association between exposure and the desired outcome. A useful alternative considering the dynamic nature of the outbreak and the complexity associated with the identification of potential confounding factors in studies that estimate risk factors and attributable mortality can reside on case-crossover studies<sup>32</sup> or case-time-control<sup>31</sup>, although this is subject controversial<sup>33</sup>.

Other studies have identified APACHE II scores as independent risk factors for mortality in *Acinetobacter baumannii* infections<sup>29</sup>. Indeed, a study of cases and

controls matched for age, sex, date of admission, length of hospitalization and major clinical diagnosis found 36% (95% CI 27-46%) of attributable mortality to *Acinetobacter* spp.. Multivariate analysis of that study identified as risk factors for *Acinetobacter baumannii*-related mortality: age, mechanical ventilation, renal failure and the occurrence of bacteremia by *Acinetobacter* spp.<sup>15</sup>. On the other hand, two matched cohorts involving ICU patients identified mortality rates attributable to *Acinetobacter* spp. of 7% and 7.8%<sup>20,21</sup>. In this sense, the difficulty of controlling the dynamic changes in the scores of morbidity is a complicating factor matching purposes. In the study by Grupper et al 2007, despite cases and controls were matched by APACHE II score, the cases and controls had different risk profiles before the onset of infection as suggested by the differences in rates of mechanical ventilation and use of central venous catheters. Thus, the severity of disease was an important potential confounding factor, given its influence on the risk of *Acinetobacter bacteremia* and mortality<sup>15</sup>. Furthermore, the study can not rule out the risk of reverse causality, since there is no unequivocal evidence that all deaths in patients with *Acinetobacter* infection were actually caused by this bacteria<sup>15</sup>.

The hLOS until the acquisition of CRAB was also identified as a predisposing factor for CRAB-related mortality<sup>23,16</sup>. In the present study, cases had mean of ICU LOS significantly higher than controls, although these variables have not maintained their effect in the multivariate analysis. Finally, our study did not assess the appropriateness of antimicrobial therapy used to treat infections by CRAB, since there is no conclusive evidence about the clinical impact of multidrug resistance and therapeutic options available to treat infections by CRAB<sup>24</sup>.

Noteworthy, the isolates of *Acinetobacter baumannii* are intrinsically resistant to penicillin due to the promoted change in targets for antimicrobial action as the penicillin-binding proteins. In this sense, the association between the use of penicillin before CRAB infection and increased mortality may be spurious, due to "proxy" effect of patients with certain clinical features such as surgical patients that require the use of penicilins, for example. Thus, the use of penicillin before infection by CRAB may not represent in fact a risk factor for mortality.

Although the CRAB-related mortality is still a controversial issue in the medical literature, we believe that the present study provides evidence that ICU patients with prolonged hLOS and that are submitted to mechanical ventilation and/or parenteral nutrition may be at high risk of mortality due to CRAB infection.

**ACKNOWLEDGMENTS:** We thank to the staff of the Infection Control Committee of HCPA for their collaboration in this study.

**FINANCIAL SUPPORT:** this study was supported by grants from CNPq, Brazil.

**POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST:** none declared

## References

1. Perez F, Hujer A, Hujer K, Decker B, Rather P, Bonomo R. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3471-3484.
2. Towner K. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*. 2009;73(4):355-363.
3. Towner K. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. Proceedings of a symposium held on 4-5 November 1996 at Eilat, Israel. *J Med Microbiol*. 1997;46(9):721-746.
4. Bou G, Cerveró G, Domínguez M, Quereda C, Martínez-Beltrán J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. *J Clin Microbiol*. 2000;38(9):3299-3305.
5. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S104-113.



6. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):101-106.
7. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect*. 2003;54(1):32-38.
8. Wong T, Tan B, Ling M, Song C. Multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a burns unit--clinical risk factors and prognosis. *Burns*. 2002;28(4):349-357.
9. Akinci E, Colpan A, Bodur H, Balaban N, Erbay A. Risk factors for ICU-acquired imipenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *J Hosp Infect*. 2005;59(4):317-323.
10. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med*. Aug 1998;129(3):182-189.
11. Peleg A, Seifert H, Paterson D. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-582.

12. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(12):939-951.
13. Falagas M, Karveli E, Siempos I, Vardakas K. *Acinetobacter* infections: a growing threat for critically ill patients. *Epidemiol Infect*. 2008;136(8):1009-1019.
14. García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):939-946.
15. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):293-298.
16. 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*. 2006;10(2):R48.
17. Sheng W, Liao C, Lauderdale T, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis*. 2010.

18. Apisarnthanarak A, Mundy L. Mortality associated with Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in Thailand. *Am J Infect Control*. 2009;37(6):519-520.
19. Falagas M, Rafailidis P. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care*. 2007;11(3):134.
20. Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study of adult burn patients. *Clin Infect Dis*. 1999;28(1):59-66.
21. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):471-475.
22. Daniels T, Deppen S, Arbogast P, Griffin M, Schaffner W, Talbot T. Mortality rates associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in surgical intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):1080-1083.
23. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):97-103.

24. Kwon KT, Oh WS, Song JH, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(3):525-530.
25. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-140.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fifteenth informational supplement. M100-S15. Wayne, PA: CLSI; 2007.
27. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali W. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(12):1288-1294.
28. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
29. Choi J, Park Y, Kim C, et al. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern Med J.* 2005;35(10):599-603.
30. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2001;32(7):1055-1061.

31. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology*. 1995;6(3):248-253.
32. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991;133(2):144-153.
33. Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology*. 1996;7(3):231-239.

**Table I - Clinical and demographic characteristics of patients at ICU**

<b>Variable</b>	<b>Cases (n = 90) (%)</b>	<b>Controls (n = 179) (%)</b>	<b>P</b>
Age (years, mean $\pm$ standard error)	57.83 $\pm$ 1.78	57.38 $\pm$ 1.26	0.83
Male	37 (44.1)	96 (53.6)	0.053
Patient transferred from another hospital	14 (15.6)	15 (8.4)	< 0.001
Inpatient non-elective	53 (58.9)	116 (64.8)	0.343
Length of stay in hospital (days, mean $\pm$ standard error)	63.84 $\pm$ 11.42	26.12 $\pm$ 1.6	0.002
Length of stay in ICU (days, mean $\pm$ standard error)	22.09 $\pm$ 2.03	9.61 $\pm$ 2.14	< 0.001
Period in the ICU before infection (days, mean $\pm$ standard error)	16.64 $\pm$ 1.8	9.61 $\pm$ 2.14	0.03
Period of stay of patients in the emergency department (days, mean $\pm$ standard error)	1.08 $\pm$ 0.21	1.00 $\pm$ 0.11	0.74
Admission to the physical area contiguous to patient colonized by CRAB	86 (95.6)	132 (73.7)	< 0.001
CHARLSON $\geq 2$ score	27 (30)	63 (35.2)	0.394
Re-hospitalization in the HCPA	22 (24.4)	59 (33)	0.151
Surgery prior to infection by CRAB	60 (66.6)	118 (65.9)	0.903
Procedures performed before the infection by CRAB			
Hemodialysis catheter	41 (45.5)	33 (18.4)	< 0.001
Vascular catheter	81 (90)	136 (76)	0.006
Urinary catheter	82 (91.1)	145 (81.0)	0.031
Mechanical ventilation	78 (86.7)	111 (62.0)	< 0.001
Tracheostomy	15 (16.7)	16 (8.9)	0.061
Antibiotic use prior to infection by CRAB			
Penicillins	60 (66.6)	73 (40.8)	< 0.001
Cephalosporins 1st/2nd generation	14 (15.6)	69 (38.5)	< 0.001
Cephalosporins 3rd /4th generation	31 (34.4)	69 (38.5)	0.511
Carbapenems	46 (51.1)	29 (16.2)	< 0.001
Aminoglycosides	14 (15.7)	14 (7.8)	0.046
Quinolones	41 (45.6)	50 (27.9)	0.004
Glycopeptides	55 (61.1)	71 (39.7)	0.001
Parenteral nutrition	19 (21.1)	4 (2.2)	< 0.001
APACHE II score at admission (mean $\pm$ standard error)	24.00 $\pm$ 0.79	19.85 $\pm$ 0.69	< 0.001
In-hospital death	53 (58.9)	66 (36.9)	0.001

**Table II - Univariate analysis for factors associated with mortality in infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii***

Variables	Discharge (n = 150)		Deaths (n = 119)		Hazard Ratio (95%CI)	P
	Cases N = 37	Controls N = 113	Cases N = 53	Controls N = 66		
Male sex	21 (56.8)	62 (54.9)	16 (30.2)	34 (51.5)	0.81 (0.41-1.58)	0.53
Patient transferred from another hospital	8 (21.6)	12 (10.6)	6 (11.3)	3 (4.5)	0.67 (0.25-1.80)	0.43
Inpatient non-elective	21 (56.8)	69 (61.1)	32 (60.4)	47 (71.2)	1.58 (0.85-2.92)	0.15
Length of stay in hospital (days)	92.69±26.59	26.07±2.08	43.72±4.30	26.20±2.51	0.98 (0.96-0.99)	0.001
Length of stay in ICU (days)	26.49±3.92	6.89±0.73	19.2±2.04	14.27±5.66	1.00 (0.99-1.01)	0.74
Period in the ICU before infection (days)	17.62±2.46	6.89±0.73	15.96±2.55	14.27±5.66	1.00 (0.99-1.01)	0.63
Period of stay of patients in the emergency department (days)	0.89±0.27	0.72±0.10	1.21±0.96	1.48±0.23	1.32 (1.11-1.56)	0.001
Admission to the physical area contiguous to patient colonized by CRAB (days)	34 (91.9)	77 (68.1)	52 (98.1)	55 (83.3)	1.13 (0.53-2.44)	0.75
CHARLSON 2≥score	7 (18.9)	35 (31.0)	20 (37.7)	28 (42.4)	1.34 (0.77-2.35)	0.30
Surgery prior to infection by CRAB	26 (70.3)	75 (66.4)	34 (64.2)	43 (65.2)	0.82 (0.47-1.42)	0.48
Procedures performed before the infection by CRAB						
Hemodialysis catheter	18 (48.6)	15 (16.0)	31 (58.5)	24 (36.4)	1.31 (0.75-2.28)	0.34
Vascular catheters	34 (91.9)	78 (83.0)	53 (100)	60 (90.9)	1.85 (0.66-5.21)	0.24
Urinary catheters	36 (97.3)	86 (91.5)	52 (98.1)	65 (98.5)	6.22 (0.78-49.68)	0.08
Mechanical ventilation	31 (83.8)	59 (62.8)	52 (98.1)	63 (95.5)	4.54 (1.32-15.68)	0.02
Tracheostomy	14 (37.8)	5 (5.3)	18 (34.0)	13 (19.7)	0.80 (0.42-1.55)	0.51
Antibiotic use prior to infection by CRAB						
Penicillins	22 (59.5)	34 (30.1)	38 (71.7)	39 (59.1)	2.59 (1.43-4.68)	0.002
Cephalosporins 1st/2nd generation	7 (18.9)	44 (38.9)	7 (13.2)	25 (37.9)	0.54 (0.28-1.04)	0.06
Cephalosporins 3rd /4th generation	10 (27.0)	33 (29.2)	21 (39.6)	36 (54.5)	1.21 (0.71-2.07)	0.47
Carbapenems	19 (51.4)	15 (13.3)	27 (50.9)	14 (21.2)	1.10 (0.62-1.95)	0.73
Aminoglycosides	6 (16.7)	8 (7.1)	8 (15.1)	6 (9.1)	1.71 (0.69-4.23)	0.25
Quinolones	14 (37.8)	26 (23.0)	27 (50.9)	24 (36.4)	1.43 (0.84-2.45)	0.19
Glycopeptides	21 (56.8)	33 (29.2)	34 (64.2)	38 (57.6)	1.30 (0.79-2.13)	0.30
Parenteral nutrition	5 (13.5)	1 (0.9)	14 (26.4)	3 (4.5)	3.41 (1.25-9.26)	0.02
APACHE II score at admission	20.86±1.17	16.63±0.76	26.17±0.96	25.38±1.08	1.09 (1.05-1.14)	< 0.001

**Table III. Multivariable analysis for factors associated with mortality due to infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii***

<i>Characteristics</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>P</i>
Length of stay in hospital	0.95 (0.92 - 0.97)	<0.001
Mechanical ventilation	6.28 (1.34 - 29.40)	0.020
Use of penicillin before infection CRAB	5.02 (1.91 - 13.18)	0.001
Parenteral nutrition	4.26 (1.14 - 16.00)	0.032
APACHE II score at admission	1.08 (1.03 - 1.14)	0.003



## RESUMO

O estudo de coorte retrospectivo pareado que propôs caracterizar a mortalidade atribuível a infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB) em um surto no Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Num período de 18 meses, 90 pacientes casos com cultura positiva para CRAB e 179 pacientes controles, pareados por idade e sexo, foram selecionados. A análise univariável demonstrou que os tempos de permanência no hospital e no serviço de emergência, ventilação mecânica e procedimentos urinários invasivos, penicilinas prévia à infecção por CRAB, alimentação parenteral e escore APACHE II na admissão foram fatores significativamente associados à maior mortalidade entre os casos comparativamente aos controles. Na análise multivariável, pacientes mais graves, com período de permanência no hospital maior (HR: 0,95;  $P < 0,001$ ), com escore de APACHE II maiores (HR: 1,08;  $P = 0,003$ ) e que mais frequentemente foram submetidos a procedimentos invasivos como ventilação mecânica (HR: 6,28;  $P = 0,02$ ), suporte nutricional envolvendo dieta parenteral (HR: 4,26;  $P = 0,032$ ) estiveram mais propensos a risco de mortalidade associada à infecção por CRAB. Houve diferença na taxa de mortalidade bruta intra-hospitalar entre casos e controles, respectivamente, 53 (58,9%) e 66 (36,9%) ( $P = 0,001$ ). A mortalidade atribuível foi 22% (IC 95%; 8,8%-35,2%). As curvas de sobrevivência cumulativa para casos e controles não apresentaram diferença significativa entre os grupos ( $P = 0,207$ ). A investigação da mortalidade atribuível ao *Acinetobacter baumannii* ainda não é conclusiva. As dificuldades podem estar relacionadas às populações estudadas de pacientes, características metodológicas dos estudos, proporção de pacientes que receberam

terapia empírica apropriada e eventuais fatores associados ao patógeno propriamente dito.

**Palavras-chave:** *Acinetobacter baumannii* resistente à carbapenêmicos, mortalidade atribuível, fator de risco, infecção hospitalar.

## CONCLUSÕES

Os resultados obtidos a partir deste estudo de casos e controles permitiram conhecer as características dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com infecção por *A. baumannii* resistentes à carbapenêmicos e estabelecer fatores associadas à mortalidade atribuível à infecção por CRAB. Observou-se que pacientes mais graves, com período de permanência no hospital maior, mais frequentemente submetidos a procedimentos invasivos estiveram mais propensos a risco de mortalidade. Nesse estudo os fatores associados com a mortalidade e a taxa de mortalidade atribuível identificados vão ao encontro da literatura, apesar dela ainda não ser conclusiva.

A literatura enfatiza também a necessidade de criar sistemas de alerta que informem, no momento de uma reinternação, uma infecção ou colonização prévia do paciente por germe multirresistente. Também vê-se a necessidade de trabalhar fortemente em estratégias de controle de infecção, haja vista que a maioria dos hospitais no Brasil tem condições precárias de políticas para prevenir infecções por germes multirresistentes, os quais representam um ônus elevado para as instituições hospitalares e para os próprios pacientes.

Como perspectivas futuras, nota-se a necessidade de avaliar aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados a infecções por *Acinetobacter* multirresistente. em contextos endêmicos, visto que a grande maioria desses estudos aborda aspectos relacionados a surtos epidêmicos; além de, através de modelos matemáticos compreender a transmissão de organismos multirresistentes dentro de um hospital, permitindo uma intervenção mais específica, com dados observacionais próprios.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve início em um projeto que se propunha descrever o surto de *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenêmicos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, identificando fatores de risco associados com a colonização e infecção dos pacientes, e à dinâmica de transmissão da bactéria entre os pacientes, considerando as rotas de contaminação. Contudo, ao longo do processo de desenvolvimento do projeto identificou-se que a literatura ainda não é conclusiva quanto à investigação da mortalidade atribuível à *Acinetobacter baumannii*, apresentando limitações metodológicas no estabelecimento de inferências causais.

Dessa forma, trabalhou-se para caracterizar a mortalidade atribuível a infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos, estabelecendo fatores associados com a mortalidade.

## ANEXOS

- a. Projeto de Pesquisa
- b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa
- c. Questionários/Formulários

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA  
MESTRADO ACADÊMICO

PROJETO DE PESQUISA

Aluna: **Lessandra Loss Nicoláo Cauduro**  
Orientador: **Ricardo de Souza Kuchenbecker**

**Estudo da Dinâmica de Transmissão de Infecção em um Surto de *Acinetobacter*  
*Baumannii* no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**Questão de pesquisa:**

Descrever o surto de *Acinetobacter* sp. resistentes aos carbapenêmicos, identificando fatores de risco associados com a colonização e infecção dos pacientes, e à dinâmica de transmissão da bactéria entre os pacientes, considerando as rotas de contaminação.

**Relevância:**

O *Acinetobacter* sp. é um cocobacilo gram-negativo, considerado patógeno oportunista e de grande importância nas infecções hospitalares. Estão envolvidas em um amplo espectro de infecções nosocomiais, incluindo bacteremia, meningite secundária e infecção do trato urinário. Porém sua maior prevalência é como agente de pneumonia nosocomial, particularmente pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs).

Considera-se *Acinetobacter* um patógeno de baixa virulência, podendo permanecer sob ou dentro do corpo humano sem causar doença. Assim, a disseminação pelas mãos do corpo clínico geralmente não é detectada. Pacientes com sintomas de infecção por *Acinetobacter* podem ser considerados apenas a “ponta do iceberg” da colonização. Quando infecções causadas por *Acinetobacter* tornam-se

aparentes, o número de pacientes colonizados é, provavelmente, muito elevado, assim sendo, as precauções para prevenir um surto são tardias. Uma vez que o surto está estabelecido, todas as superfícies inanimadas no ambiente podem ser reservatório de *Acinetobacter*.

Estudos prévios observaram que os fatores de risco identificados estão de acordo com os associados a outras infecções nosocomiais, tais como severidade da doença, uso prévio de antimicrobiano, número de dias com procedimento invasivo, tempo de permanência no hospital, contaminação ambiental.

Apesar de existirem dados clínicos e epidemiológicos consideráveis em relação ao papel do *A. baumannii* em infecções nosocomiais, os fatores de virulência específicos e mecanismos de patogenicidade desse microrganismo ainda precisam ser melhor elucidados.

**Delineamento:** Estudo de Caso Controle

### Sujeitos

- **Critérios de entrada**

**Definição dos casos:** Pacientes internados no Centro de Tratamento Intensivo Adulto (Áreas 1 e 2) do HCPA no período de 1 de janeiro de 2007 a 31 de julho de 2008 que apresentaram infecção na qual foi isolada a presença de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos.

Essa definição de caso compreende 90 pacientes internados no período do estudo.

**Definição dos controles:** Pacientes internados no Centro de Tratamento Intensivo Adulto (Áreas 1 e 2) do HCPA no mesmo período que os pacientes Casos que não apresentaram infecção na qual foi isolada a presença de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos.

- **Recrutamento**

Os controles serão pareados com os pacientes casos, respeitando os seguintes critérios: internação no CTI por 24 horas ou mais; internação no CTI entre quatro dias

antes e quatro dias depois da cultura positiva dos casos; ter idade cinco anos abaixo ou acima da idade do caso; possuir o mesmo sexo dos casos.

Quando houver mais de dois controles para cada caso, os critérios para a escolha serão usados na seguinte ordem: aqueles com a data de internação mais próxima da data índices, e a seguir aqueles com idade mais próxima; se forem iguais, haverá sorteio.

Serão selecionados controles na proporção 2:1 casos. Os dados necessários para a realização do estudo serão obtidos através da revisão dos prontuários dos pacientes arrolados como casos e controles e pelos dados fornecidos pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) disponíveis no banco de dados eletrônico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **Variáveis**

- **Preditoras**

- Tempo de permanência no CTI;
- Motivo da internação;
- Local da infecção (área CTI),
- Cirurgias e/ou procedimentos realizados (ventilação mecânica, cateter vascular central, sondagem vesical);
- Antibioticoterapia (tipo e duração);
- Perfil de morbidade.

- **Desfecho**

- Colonização ou infecção pelo *Acinetobacter* sp. resistente aos carbapenêmicos.
- Mortalidade atribuível a infecção pelo *Acinetobacter* sp. resistente aos carbapenêmicos. - A mortalidade atribuída à infecção por *Acinetobacter* será calculada usando a diferença entre a taxa de mortalidade bruta dos pacientes casos e a dos pacientes controles relacionados. O teste de McNemar será usado para definir se a taxa de mortalidade bruta para pacientes caso e pacientes controle apresentará uma diferença significativa.



- Disseminação horizontal de clones resistentes. - A incidência de colonização e infecção ( $I_c$ ), será calculada a partir da prevalência de colonização na admissão ( $P_e$ ) e na alta do CTI ( $P_s$ ). Conforme proposto por Eveillard (EVEILLARD 2005), será calculada a pressão de colonização (PC; N de culturas positivas para *Acinetobacter baumannii* na entrada/ total de pacientes-dia) e a incidência de infecções hospitalares pelo *Acinetobacter baumannii* considerando a PC (ICP; densidade/ 100 pacientes –dia colonizados).

Considerando-se duas populações de entrada no CTI (colonizados ou não colonizados), será aplicado um modelo de transmissão cruzada do *Acinetobacter baumannii* através de um algoritmo matemático utilizando-se cadeias de Markov na análise. Os parâmetros do modelo foram descritos na tabela acima. Por fim, para a identificação do impacto das rotas de transmissão do *Acinetobacter sp.*, será usado o modelo proposto por Pelupessy (PELUPESSY 2002) e Bootsma (BOOTSMA 2007), que considera as colonizações inicial e final, e testa o modelo com os resultados da genotipagem.

- Custo e tempo de permanência. - O estudo pretende caracterizar: a) a eficácia/efetividade da pesquisa de colonização por *Acinetobacter baumannii*; b) o padrão de utilização dos insumos do hospital; c) custos originários do uso dos insumos providos pelo hospital. O modelo econômico que será utilizado é análise estocástica probabilística usando Cadeias de Markov. Esta abordagem permitirá uma análise de sensibilidade que dará conta das incertezas de parâmetros dos desfechos.

Para a construção do modelo, os dados dos custos da identificação e vigilância do *Acinetobacter sp.* serão obtidos através dos registros da investigação do surto, validação de estratégia de rastreamento de colonizados, estimativa de prevalência e incidência de casos colonizados e infectados pela bactéria e estimativa dos custos afetos às medidas de rastreamento e manejo dos casos. Outros dados referentes à cadeia de transmissão da bactéria e efetividade da intervenção serão obtidos conforme a Tabela abaixo.

<b>Parâmetros do modelo e fonte da informação</b>	
<b>Variáveis</b>	<b>Fonte</b>
Número de pacientes	Vigilância CCIH
Número de profissionais de saúde	Dados custos locais
Pacientes-dia	Dados custos locais
Frequência de higienização das mãos	Dados locais
Frequência de detecção de pacientes colonizados	Vigilância CCIH
Proporção de pacientes admitidos já colonizados	Vigilância CCIH
Frequência de contato entre cuidador e paciente	Dados custos locais
Probabilidade de transmissão entre cuidador e paciente	Literatura
Probabilidade de transmissão entre paciente e cuidador	Literatura
Taxa de transmissão cuidador-paciente ( $t = cp$ )	Literatura
Taxa de transmissão cuidador-paciente ( $t' = cp'$ )	Literatura
Relação staff/paciente	Dados custos locais
Intensidade do cuidado provido	Dados custos locais

#### **Aspectos estatísticos:**

Considerando-se os 90 casos, serão utilizados 2 controles para cada caso, a fim de aumentar o poder da amostra. Com esse número de controles, será possível ter um poder de 80%, com um nível de significância de 0,05, com uma *razão de odds* de 2,5 e prevalência de 40% de exposição nos controles. (dados obtidos na literatura). Os cálculos foram feitos no programa EPIINFO.

No processamento informatizado dos resultados utilizar-se-á os *softwares* *EpiInfo* 6.1, *EpiData* 3.1; *SPSS/PC+ for Windows* 16.0 para armazenagem de dados e análise estatística. Serão realizadas medidas de frequência, análise multivariável utilizando-se regressão logística condicional, regressão de Cox e/ou Poisson. Modelos lineares generalizados para avaliação de efeito “cluster” eventualmente existente. A partir do estudo de casos e controles, será realizada modelagem matemática envolvendo métodos *Bayesianos* (Cadeias de Markov) (Cooper 2004) e Análise de Verossimilhança Máxima (BOOTSMA 2007). A análise de custo-efetividade será estruturada utilizando-se árvore de decisão em *software TREEAGE PRO* 2007.

#### **Aspectos Éticos:**

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Eveillard M, Lancien E, Hidri N, Barnaud G, Gaba S, Benlolo JA, Joly-Gillou M-L. Estimation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission by considering colonization pressure at the time of hospital admission. *J Hosp Infect* 2005;60:27-31
2. Pelupessy I, Bonten MJM, Dieckmann O. How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings. *PNAS* 2002;99:5601-5605
3. Bootsma MCJ, Bonten MJM, Nijssen S, Fluit AC, Dieckmann O. An algorithm to estimate the importance of bacterial acquisition routes in hospital settings. *Am J Epidemiol* 2007;166:841-851
4. Cooper B, Lipsitch M. The analysis of hospital infection data using hidden Markov models. *Biostatistics* 2004;5:223-237

## APROVAÇÃO PELO COMITÊ DA ÉTICA E PESQUISA DO HCPA



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**  
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 07-495

**Pesquisadores:**

RICARDO DE SOUZA KUCHENBECKER  
ANDREZA FRANCISCO MARTINS  
ANELISE BREIER  
DENISE PIRES MACHADO  
HELENA BARRETO DOS SANTOS  
LARISSA LUTZ  
LORIANE RITA KONKEWICZ  
MARCIA ROSANE PIRES  
MARIO BERNARDES WAGNER  
NADIA MORA KUPLICH  
OTAVIO NEVES DA SILVA BITTENCOURT  
SUZI ALVES CAMEY  
THALITA SILVA JACOBY  
SANDRA LUDWIG GASTAL  
GUILHERME BECKER SANDER  
RODRIGO PIRES DOS SANTOS

**Título:** ESTUDO DA DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DE INFECÇÃO EM UM SURTO DE ACINETOBACTER BAUMANII NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada ao CEP/HCPA. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

Porto Alegre, 14 de novembro de 2007.

**HCPA**  
Biol. José Roberto Goldim  
Chefe do Serviço de Bioética

**FORMULÁRIO DE DADOS DO ESTUDO CASO-CONTROLE  
ACINETOBACTER**

**Número no estudo:** \_\_\_\_\_

**(caso) (controle1) (controle2)**

<b>Identificação do paciente:</b>		
Nome: _____		
Prontuário: _____ Data nascimento: ___/___/___ Sexo( <b>M</b> )( <b>F</b> )		
Hospital da internação índice: _____		
<b>Informações sobre a internação índice</b>		
Data de internação: ___/___/___ Leito internação: _____		
Data da alta (ou óbito) ___/___/___		
Data internação CTI: ___/___/___ Leito internação CTI: _____		
Veio transferido de outro hospital ( ) não ( ) sim		
Tipo de internação: ( ) via admissão ( ) via emergência		
Transferências de leitos dentro do hospital durante esta internação:		
datatrans ___/___/___ leito: _____		
datatrans1 ___/___/___ leito1: _____		
datatrans2 ___/___/___ leito2: _____		
datatrans3 ___/___/___ leito3: _____		
datatrans4 ___/___/___ leito4: _____		
datatrans5 ___/___/___ leito5: _____		
<b>Hospitalizações prévias nos 12 meses anteriores à internação índice:</b>		
Local: _____ data ___/___/___		
Local1 _____ data1 ___/___/___		
Local2: _____ data2 ___/___/___		
Local3: _____ data3 ___/___/___		
Local4: _____ data 4 ___/___/___		
Local5 : _____ data5 ___/___/___		
<b>Cirurgias realizadas</b>		
data cirurgia: ___/___/___ tipo: _____		

	data cirurgial: ___/___/___ tipo1 data cirurgia2: / / tipo2:	
<b>Procedimentos realizados</b>		
	inicproc1 ___/___/___ fimproced1: ___/___/___ tipo1: _____ inicproc2 ___/___/___ fimproced2: ___/___/___ tipo2: _____ inicproc3 ___/___/___ fimproced3: ___/___/___ tipo3: _____ inicproc4 ___/___/___ fimproced4: ___/___/___ tipo4: _____ inicproc5 ___/___/___ fimproced5: ___/___/___ tipoo5: _____ inicproc6 / / fimproced6: / / tipo6:	
<b>Antibióticos utilizados</b>		
	dataini ___/___/___ datafim ___/___/___ abt: _____ dataini1 ___/___/___ datafim1 ___/___/___ abt1: _____ dataini2 ___/___/___ datafim2 ___/___/___ abt2 _____ dataini3 ___/___/___ datafim3 ___/___/___ abt3: _____ dataini4 ___/___/___ datafim4 ___/___/___ abt4: _____ dataini5 ___/___/___ datafim5 ___/___/___ abt5: _____ dataini6 ___/___/___ datafim6 ___/___/___ abt6: _____ dataini7 ___/___/___ datafim7 ___/___/___ abt7: _____ dataini8 / / datafim8 / / abt8:	
<b>Uso de alimentação parenteral</b>		
	( ) não ( ) sim parentini1 ___/___/___ parentfim1 ___/___/___ parentini2 / / parentfim2 / /	
<b>Rastreamento</b>		
	Realizou rastreamento? ( ) não ( ) sim Número de swabs: ____ Local : _____ ( ) negativo ( ) positivo datarast ___/___/___ Local1 : _____ ( ) negativo1 ( ) positivo1 datarast1 ___/___/___ Local2 : _____ ( ) negativo2 ( ) positivo2 datarast2 ___/___/___ Local3 : _____ ( ) negativo3 ( ) positivo3 datarast3 ___/___/___ Local4 : _____ ( ) negativo4 ( ) positivo4 datarast4 / /	
<b>Informações sobre a infecção/colonização (APLICÁVEL PARA OS CASOS)</b>		
	Data da coleta da cultura: ___/___/___ Local: _____ material:	

Tipagem: _____ Data da coleta da cultura1: ___/___/___ Local1: _____ material1: _____ Tipagem1: _____ Data da coleta da cultura2: ___/___/___ Local2: _____ material2: _____ Tipagem2: _____	
<b>Proximidade com paciente ou ambiente positivo?</b>	
( ) não ( ) sim, na unidade ( ) sim, no mesmo quarto ( ) sim, ao lado	
<b>Gravidade do paciente (CID e APACHE)</b>	
CID1 _____ data CID2 _____ data CID3 _____ data CID4 _____ data CID5 _____ data APACHE da internação índice:	
<b>Desfecho</b>	
( ) alta ( ) óbito ( ) transferência para outro hospital	
<b>Reinternações após internação índice</b>	
Datarei1: ___/___/___ Localrei1: _____ Datarei2: ___/___/___ Localrei2: _____ Datarei3: ___/___/___ Localrei3: _____ Datarei4: ___/___/___ Localrei4: _____	