

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Mortalidade em uma unidade de terapia intensiva durante um surto de  
*Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos**

Cassiana Gil Prates

Orientador: Prof. Dr. Alexandre P. Zavascki

Dissertação de Mestrado

2010

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais – **Sérgio e Elaine Prates**. Meu pai, exemplo de determinação e trabalho. Minha mãe, o exemplo do dom mais sublime – o amor incondicional.

Às minhas irmãs – **Renata, Juliana e Samantha Prates**. Minhas verdadeiras amigas. Exemplos de amizade, força e companheirismo.

Ao Superintendente Médico – **Dr. Ricardo Guterres** e ao Coordenador da Perspectiva Médico Assistencial do Hospital Ernesto Dornelles – **Dr. Airton Bagatini**, por terem oportunizado a realização desta pesquisa e pelo apoio e valorização do meu trabalho.

À **Enfª Francyne Lopes**, importante colaboradora da coleta de dados desta pesquisa. Minha companheira diária na luta por uma assistência mais segura aos pacientes.

Ao meu orientador **Dr. Alexandre Zavascki**, pela oportunidade e confiança depositada. Exemplo de orientador e dedicação à pesquisa.

Para ***Luise***,

A quem dedico minhas conquistas.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	5
REVISÃO DA LITERATURA.....	10
1 Microbiologia do gênero <i>Acinetobacter</i> .....	10
2 Epidemiologia do <i>A. baumannii</i> e da resistência aos carbapenêmicos .....	12
3 Manifestações e impacto clínico do <i>A. baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos .....	16
4 Prevenção e controle da disseminação do <i>A. baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos.....	20
5. Mecanismos de resistência antimicrobiana do <i>A. baumannii</i> .....	23
5.1 Resistência aos carbapenêmicos.....	24
5.1.1 Produção de Betalactamases .....	25
5.1.1.1 Metallo- $\beta$ -lactamases.....	26
5.1.1.2 Oxacilinases .....	27
5.1.2 Outros mecanismos de resistência.....	28
6. Opções terapêuticas no tratamento do <i>A. baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos.....	29
6.1 Polimixinas .....	29
6.2 Tigeciclina.....	31
6.3 Ampicilina sulbactama.....	32
JUSTIFICATIVA .....	35
OBJETIVOS.....	36
REFERÊNCIAS.....	37
ARTIGO.....	49
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	71
ANEXOS .....	74
Instrumento de Pesquisa .....	74

## RESUMO

Nas últimas três décadas, o *A. baumannii* passou de um germe de patogenicidade questionável para um importante agente causador de infecções no mundo, principalmente por sua capacidade de se tornar resistente aos antimicrobianos. Surto de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (ABRC) têm sido descritos em vários países. O objetivo deste estudo foi avaliar a mortalidade, em 30 dias, de pacientes colonizados e/ou infectados por ABRC, bem como os fatores preditores desse desfecho. Uma coorte histórica foi conduzida durante o período de março de 2006 a dezembro de 2008, e os pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de hospital terciário de Porto Alegre com cultura positiva para ABRC foram incluídos. Os potenciais preditores de mortalidade foram avaliados. Foram incluídos 66 pacientes, e a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 47%. Na análise de regressão multivariada, a presença de choque séptico e o escore de gravidade APACHE II no momento da identificação do ABRC foram os fatores de risco estatisticamente significativos associados à mortalidade. Terapia antimicrobiana apropriada foi um fator protetor, embora sem significância estatística, fato que pode ser em razão do uso de doses subótimas de polimixina B. O mecanismo de resistência identificado nas amostras testadas foi a produção de OXA-23, e foram identificados quatro clones envolvidos no surto. Apesar de não atingir significância estatística no modelo de análise multivariada, pacientes que receberam terapia adequada para infecções por ABRC apresentaram forte tendência a menor mortalidade em 30 dias. Terapêutica adequada pode ser a única variável modificável capaz de influir beneficemente no desfecho clínico de pacientes com infecções por ABRC.

## INTRODUÇÃO

Os micro-organismos do gênero *Acinetobacter* são cocobacilos Gram-negativos, aeróbicos, imóveis, catalase positiva, oxidase negativa. Isolado do solo pela primeira vez em 1911 e identificado como *Micrococcus calcoaceticus*, foi reconhecido como *Acinetobacter* em 1954. São bactérias amplamente distribuídas na natureza, podendo ser isoladas em objetos inanimados e animados. Em 1986, foi descrito um sistema fenotípico para identificação da maioria das espécies de *Acinetobacter*. O *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, genomoespécie 3 e genomoespécie 13TU, não foram bem separados por esse sistema e, por serem extremamente semelhantes em suas características bioquímicas de identificação, receberam a denominação de complexo *A. calcoaceticus-A. baumannii*.<sup>[1-3]</sup>

Várias espécies já foram reconhecidas e descritas: *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii* e *A. Iwoffii* têm sido encontradas como habitantes naturais da pele ou de outros sítios humanos; *A. calcoaceticus*, *A. Iwoffii* e *A. radioresistens*, no ambiente; e o *A. baumannii* tem sido a espécie mais relacionada às infecções hospitalares.<sup>[1,3]</sup>

Nas últimas três décadas, o *A. baumannii* passou de um germe de patogenicidade questionável para um importante agente causador de infecções, e a preocupação está na habilidade de esse agente acumular diversos mecanismos de resistência antimicrobiana.<sup>[2,4]</sup> Vários estudos têm reportado a ocorrência de *A. baumannii* multirresistente, tornando-o um dos mais importantes patógenos nosocomiais na atualidade em todo o mundo.<sup>[1,5]</sup>

São micro-organismos oportunistas, que geralmente necessitam de falha do sistema imune para causar infecção, sendo os pacientes críticos internados em terapia intensiva os mais suscetíveis.<sup>[1,6,7]</sup> Pneumonia associada à ventilação

mecânica e infecção da corrente sanguínea são as mais frequentes, ambas relacionadas com considerável morbi-mortalidade, podendo chegar a 59%,<sup>[1,8-10]</sup> seguidas de infecções urinárias, cirúrgicas, de pele e tecidos moles e meningite.<sup>[1,11,12]</sup>

Os fatores de risco que predisõem a colonização e/ou infecção incluem tempo de internação prolongado em hospital, permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), procedimentos invasivos, como ventilação mecânica e cateter vascular, cirurgia, prematuridade em recém-nascido e tratamento prévio com antimicrobiano.<sup>[1,3,13,14]</sup>

O *A. baumannii* caracteriza-se por apresentar resistência intrínseca a uma ampla variedade de antimicrobianos. O uso extensivo de antimicrobianos tem contribuído para a seleção de cepas resistentes a antimicrobianos, aos quais essa bactéria era previamente sensível.<sup>[7]</sup> Os principais mecanismos de resistência incluem a produção de enzimas que inativam os antibióticos, como as betalactamases de amplo espectro e enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, sistemas de bomba de efluxo, que retiram o antibiótico de seu sítio de ação, e perda da permeabilidade da membrana externa.<sup>[3,5]</sup>

A principal preocupação nesse contexto é a resistência aos antibióticos carbapenêmicos: imipenem e meropenem.<sup>[4]</sup> Os carbapenêmicos são antibióticos betalactâmicos de amplo espectro e alta potência contra bacilos Gram-negativos, incluindo *A. baumannii*, que geralmente são usados na última linha de defesa contra infecções graves por essa bactéria.<sup>[15,16]</sup> Em muitas situações, isolados multirresistentes, incluindo resistência aos carbapenêmicos, são somente sensíveis às polimixinas, antibióticos antigos que reemergiram na prática clínica justamente

pelo aumento da prevalência de multirresistência em bactérias como *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, entre outras.<sup>[17-19]</sup>

É difícil quantificar a epidemiologia da resistência global, o perfil varia entre países e entre instituições.<sup>[1]</sup> Dados do Center for Disease and Control (CDC) demonstram aumento da resistência do *A. baumannii* aos carbapenêmicos de 9%, em 1995, para 40%, em 2004, nos hospitais americanos.<sup>[2]</sup> Numerosos surtos de infecção e colonização por *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (ABRC) têm sido descritos nas Américas,<sup>[20,21]</sup> na Europa,<sup>[6,22,23]</sup> na Ásia<sup>[24]</sup> e na África.<sup>[3]</sup>

No Brasil, isolados de ABRC e surtos por essa bactéria têm sido reportados em hospitais de vários locais do país.<sup>[25-28]</sup> Em Porto Alegre, o primeiro isolado de ABRC foi relatado em 2004 e, atualmente, o ABRC é prevalente e endêmico na maioria dos hospitais dessa cidade.<sup>[29]</sup>

Estudos sugerem maior mortalidade em pacientes com bacteremia ou pneumonia por *A. baumannii*<sup>[30-32]</sup> e em pacientes infectados com cepas multirresistente.<sup>[33]</sup> Entretanto, o *A. baumannii* geralmente acomete pacientes com doença de base grave e pior prognóstico, sugerindo que a mortalidade estaria relacionada com a gravidade da doença mais do que em consequência da aquisição do *A. baumannii*.<sup>[1-3]</sup>

A maioria dos relatos de surtos hospitalares por *A. baumannii* limita-se à descrição epidemiológica deles e das características microbiológicas dos isolados, de modo que a avaliação das características clínicas e do desfecho dessas infecções é ainda pouco estudada. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar a mortalidade em 30 dias de pacientes colonizados e/ou infectados por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos durante um surto em uma Unidade de



Terapia Intensiva de um hospital de Porto Alegre, bem como identificar os fatores preditores de mortalidade, o mecanismos de resistência envolvido e a epidemiologia molecular dos isolados de ABRC.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1 Microbiologia do gênero *Acinetobacter*

O gênero *Acinetobacter* foi isolado do solo em 1911 e denominado, na época, *Micrococcus calcoaceticus* por Beijerinck. Nos anos seguintes, organismos similares foram descritos – *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii* var. *glucidolytica*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum* e *Achromobacter mucosus*. A designação do termo *Acinetobacter* foi proposta por Brisou e Prévot, em 1954.<sup>[3,34]</sup>

Nas últimas três décadas, as espécies do gênero passaram por mudanças significativas em sua taxonomia e ainda hoje a proposta taxonômica e o delineamento das espécies pertencentes ao gênero são objetos de estudo. A mais recente publicação taxonômica propôs que o gênero *Acinetobacter* fosse classificado na família *Moraxellaceae*.<sup>[3,34]</sup>

A mais significativa informação na longa e complicada história do gênero foi a distinção proposta por Bouvet e Grimont, em 1986, através de hibridização de DNA de 12 grupos e genomospécies diferenciadas por 28 testes fenotípicos. Atualmente, existem, pelo menos, 31 genomoespécies descritas dentro do gênero *Acinetobacter*, das quais 17 espécies já foram validadas: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. calcoaceticus*, *A. gernerii*, *A. grimontii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. parvus*, *A. radioresistens*, *A. schindleri*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri* e *A. ursingii*.<sup>[1,3,34]</sup>

Por dificuldades de diferenciação, em razão da alta similaridade de hibridização do DNA-DNA das espécies *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomoespécie 3 e *Acinetobacter* genomoespécie 13TU, foi proposto que estas fossem agrupadas e que fosse utilizada a terminologia complexo *A. calcoaceticus*-*A. baumannii*. Na perspectiva clínica, esse agrupamento não é adequado, uma vez que se constitui das três espécies clínicas mais relevantes (*A. baumannii*, genomoespécie 3 e genomoespécie 13TU) e de uma espécie relacionada com o ambiente (*A. calcoaceticus*).<sup>[1,3]</sup>

O gênero *Acinetobacter* apresenta-se na forma de cocobacilos Gram-negativos, dispostos como diplococos, catalase-positivo e oxidase-negativo, imóveis, estritamente aeróbicos, não fermentadores de glicose e não esporulados. A maioria das espécies isoladas de humanos cresce bem nos meios de incubação rotineiramente utilizados nos laboratórios de microbiologia a uma temperatura de 37°C. Em 24 horas de incubação, as colônias do complexo *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* se tornam opacas e adquirem o diâmetro de 1,5mm a 3mm, enquanto as outras espécies produzem colônias menores e mais translúcidas.<sup>[3]</sup>

A necessidade da identificação das espécies de *Acinetobacter* na rotina dos laboratórios de microbiologia vem sendo questionada por alguns pesquisadores. Do ponto de vista clínico e de controle de infecção, seria necessária a distinção do grupo *A. baumannii*, uma vez que as espécies fora deste raramente apresentam implicações clínicas, são geralmente sensíveis aos antimicrobianos e tendem a um desfecho favorável para o paciente. Na perspectiva da pesquisa, estudos clínicos que utilizam métodos apropriados para identificação das espécies de *Acinetobacter* são mais importantes para o conhecimento sobre epidemiologia, patogenicidade e impacto clínico das várias espécies desse gênero.<sup>[3]</sup>

## 2 Epidemiologia do *A. baumannii* e da resistência aos carbapenêmicos

O *Acinetobacter*, que até as três últimas décadas era considerado um micro-organismo de patogenicidade questionável, emergiu como um importante agente causador de infecção hospitalar no mundo.<sup>[2]</sup>

Historicamente, costuma ser um patógeno encontrado em clima quente e úmido e é considerado um problema recorrente durante guerras e desastres naturais.<sup>[1,2,35]</sup>

Desde as últimas duas décadas, é comumente encontrado em regiões de clima temperado.<sup>[1]</sup> O Center for Disease and Control (CDC), desde 1974, vem registrando taxas mais altas de infecção hospitalar causadas por esse agente no verão, comparadas com as demais estações do ano, podendo esse aumento chegar a 50%, conforme alguns relatos do CDC. As possíveis explicações para essa variação incluem o aquecimento e a umidade do ar, que favorecem o crescimento do *Acinetobacter* em seu hábitat natural, e a contaminação de ambientes potencialmente preveníveis, como filtros de ar-condicionado.<sup>[2]</sup>

Na Guerra do Vietnã, foram relatados 63 casos de infecção de tecidos moles. De 2002 a 2004, no Afeganistão e na região do Kuwait, 85 infecções de corrente sanguínea entre esses militares, sendo que destes isolados, 4% já se mostravam resistentes.<sup>[2,35]</sup>

Dos sobreviventes do tsunami que atingiu o sudeste asiático em 2004, 17 enfermos em situação grave foram encaminhados para Alemanha, o *A. baumannii* multirresistente foi isolado em 20% das amostras laboratoriais de ferida, sangue e secreção respiratória desses pacientes.<sup>[2]</sup>

Na comunidade, os estudos existentes sugerem que o *A. baumannii* apresenta baixa prevalência. O *Acinetobacter* spp. pode fazer parte da microbiota transitória da pele, particularmente nas regiões axilares e inguinais. Ocasionalmente, pode ser encontrado na cavidade oral e no trato respiratório de adultos saudáveis, sendo a taxa de colonização normalmente baixa.<sup>[1]</sup> Há relatos de infecção comunitária grave na Austrália e na Ásia.<sup>[1]</sup> Já nos Estados Unidos, é considerado um evento raro.<sup>[2]</sup>

Diferentemente, no ambiente hospitalar, o *A. baumannii* vem assumindo importante papel, e inúmeros são os relatos de surto de infecção hospitalar no mundo. O mais preocupante nesse contexto são a endemicidade nas instituições de saúde e a disseminação dos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos, resultando em aumento significativo de mortalidade, morbidade e custos.<sup>[1,3,35]</sup>

Estudos demonstram que até a década de 1970, as infecções causadas por *A. baumannii* eram tratadas com sucesso. Os primeiros relatos de resistência às penicilinas, às cefalosporinas de primeira e segunda gerações, aos aminoglicosídeos, ao cloranfenicol e às tetraciclinas foram documentadas entre os anos de 1971 e 1974.<sup>[34]</sup> A partir da década de 1990, passou a ser considerado importante patógeno nosocomial em vários países, apresentando alta prevalência de resistência a aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração, cefepima, fluoroquinolonas e piperacilina/tazobactam.

A resistência aos carbapenêmicos foi descrita a partir de meados dos anos 1990 e, desde então, diversos surtos de *A. baumannii* multirresistente vêm sendo descritos.<sup>[3,35]</sup> Segundo dados do Estudo SENTRY – Programa de Vigilância Antimicrobiana, no período de 2001-2004, a sensibilidade do *A. baumannii* ao

imipenem foi de 89% na América do Norte, 74% na Europa e Ásia e de 86% na América Latina.<sup>[36]</sup>

Na Europa, surtos de infecção hospitalar causado pelo *A. baumannii* têm sido investigados, desde o início de 1980, na Inglaterra, França, Alemanha, Itália, Espanha e Holanda, através de métodos de tipagem molecular. Na maioria deles, uma ou duas cepas estão envolvidas e há relatos de transmissão inter-hospitais, provavelmente por transferência de pacientes colonizados.<sup>[23]</sup> Na Turquia, um estudo multicêntrico revelou altas taxas de resistência aos carbapenêmicos: 42% a imipenem e 48% ao meropenem, e um terço das cepas eram resistentes a todos os antimicrobianos testados.<sup>[37]</sup> Além da Turquia, a maioria dos relatos aponta que Grécia, Itália, Espanha e Inglaterra são os países com as taxas mais elevadas de resistência aos carbapenêmicos, já na Alemanha e Holanda permanecem baixas.<sup>[3]</sup>

Na América do Norte, de 1991 a 1992, após aumento no consumo de carbapenêmicos para tratamento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro estendido durante um surto, uma importante epidemia de ABRC foi observada em um hospital da cidade de Nova York. Desde então, surtos clonais de multirresistência e panresistência têm sido relatados na cidade e em outras regiões americanas.<sup>[38,39]</sup>

A última publicação do National Healthcare Safety Network (NHSN), programa do CDC, anteriormente denominado National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS), que compila dados de infecção hospitalar e resistência bacteriana dos hospitais americanos voluntários, reporta que no período de 2006-2007, o *Acinetobacter baumannii* foi o nono agente mais frequente relacionado com as infecções hospitalares; o terceiro lugar entre as pneumonias associadas à ventilação

mecânica; a resistência aos carbapenêmicos foi de 29,2%; e a incidência média de pneumonia associada à ventilação por ABRC, em UTI geral, foi de 0,14/1.000 respiradores-dia.<sup>[40]</sup>

Na Ásia e no Oriente Médio, inúmeros surtos de *A. baumannii* multirresistente têm sido documentados nos últimos anos, e os inúmeros genes de resistência foram originalmente descritos nesse continente.<sup>[3]</sup> Surtos de ABRC foram descritos principalmente na China, tendo relato de disseminação clonal em 16 diferentes cidades, com predominância de seis clones entre 342 isolados de ABRC.<sup>[41]</sup>

Já na África, são restritas as publicações sobre a prevalência e resistência do *A. baumannii*. Há relato de endemicidade nas unidades de queimados e terapia intensiva, com prevalência de 30% de ABRC nas amostras de hemocultura.<sup>[3]</sup>

Na Oceania, surtos com o envolvimento de cepas de ABRC foram relatados na costa leste da Austrália e da Polinésia Francesa.<sup>[3]</sup>

As taxas de resistência aos carbapenêmicos na América Latina parecem ser as mais altas do mundo,<sup>[42]</sup> além de uma variedade de genes de resistência terem sido identificados com base em amostras isoladas do Brasil,<sup>[43]</sup> na Colômbia<sup>[44]</sup> e na Argentina.<sup>[45]</sup>

No Brasil, não diferente do restante do mundo, o ABRC constitui um sério e preocupante problema, representando 8,8% do total de infecções hospitalares das UTIs que participam do programa MYSTIC Brasil.<sup>[46]</sup> Relatos de surtos têm sido descritos, principalmente nas regiões Sul e Sudeste.<sup>[27,47,48]</sup>

No Rio Grande do Sul, o primeiro caso de ABRC foi descrito em 2004, e um surto com o envolvimento de 16 hospitais com mais de 500 isolados foi investigado

de 2004 a 2008, no qual revelou, pela primeira vez, a presença de ABRC produtor de OXA-23 em Porto Alegre.<sup>[29]</sup>

### **3 Manifestações e impacto clínico do *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos**

A maioria das infecções é geralmente causada pelo *A. baumannii*, entretanto, as genomoespécies 3 e 13TU também têm sido implicadas como agentes etiológicos de infecções. Infecções causadas por outras espécies são raras e restritas a infecção relacionada com cateter venoso central.<sup>[1]</sup> Na maioria das publicações sobre manifestações clínicas das infecções causadas por *Acinetobacter*, os métodos para identificação da espécie não são apropriados. Entretanto, com certo grau de aceitabilidade, dizem respeito ao *A. baumannii*.<sup>[3]</sup>

O *Acinetobacter* é um patógeno oportunista implicado numa variedade de infecções em pacientes criticamente enfermos. Os fatores de risco para aquisição e infecção por *A. baumannii* são similares aos identificados nos demais patógenos hospitalares: tempo de permanência no hospital e em UTI; cirurgia prévia; trauma (principalmente queimadura); prematuridade em recém-nascido; utilização de procedimentos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central, traqueostomia e sonda enteral); tratamento antimicrobiano prévio com cefalosporina de terceira geração, fluoroquinolona ou carbapenêmicos.<sup>[1,2]</sup>

Apesar das inúmeras publicações nas últimas duas décadas, continua controverso o papel do *Acinetobacter* no aumento da morbi-mortalidade. Muitos ainda o colocam na lista de patógenos de baixa virulência,<sup>[49,50]</sup> uma vez que a maioria dos relatos de surtos hospitalares por *A. baumannii* limita-se à descrição



epidemiológica deles e das características microbiológicas dos isolados, e a avaliação das características clínicas e do desfecho dessas infecções é pouco estudada.

Contudo, nos últimos cinco anos, alguns estudos foram publicados com o intuito de alertar para o impacto clínico e a associação com o aumento da mortalidade.<sup>[51]</sup> Uma revisão sistemática com a presença de nove estudos de coorte e caso-controle sobre mortalidade atribuída ao *A. baumannii* (independentemente de seu perfil de resistência) demonstrou taxas que variavam de 7,8% a 23%, e entre pacientes internados em terapia intensiva a taxa variou de 10% a 43%. As evidências dessa revisão sugerem que as infecções por *A. baumannii* estão relacionadas com considerável aumento de mortalidade e que todos os esforços deveriam ser despendidos para seu controle.<sup>[32]</sup>

Em 2007, foi publicado o primeiro estudo que avaliou o desfecho relacionado com o *A. baumannii* multirresistente e controlado por gravidade, através de uma coorte retrospectiva de 166 pacientes internados em Baltimore no período de 2003 a 2004. O estudo avaliou o desfecho do tratamento de pacientes infectados por *A. baumannii* multirresistente e comparou-o com cepas sensíveis e pacientes sem infecção por *Acinetobacter*. Ele demonstrou maior mortalidade entre os pacientes infectados por *A. baumannii* multirresistente, embora a diferença tenha sido estatisticamente significativa apenas na comparação com os pacientes sem infecção.<sup>[33]</sup>

Entre as infecções hospitalares mais frequentes associadas ao *A. baumannii* estão a pneumonia relacionada com a ventilação mecânica e a infecção de corrente sanguínea, ambas associadas a considerável morbi-mortalidade que pode chegar a

59%. Os fatores de risco para o desfecho desfavorável são marcadores de gravidade, comorbidades e choque séptico associado à infecção.<sup>[1]</sup>

Os fatores que influenciam a sobrevida de pacientes com bacteremia por *A. baumannii* têm sido objetos de estudo. Uma análise retrospectiva de nove anos para avaliar fatores de risco e o impacto clínico e econômico da infecção de corrente sanguínea causada por *A. baumannii* identificou uma mortalidade atribuída de apenas 2,6%, explicada talvez pela baixa prevalência de isolados resistentes a carbapenêmicos (4,5%). Nesse estudo, os pacientes que receberam tratamento antimicrobiano adequado apresentaram taxas de mortalidade menor do que os que receberam terapia inadequada (24,5% e 39,3%, respectivamente), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.<sup>[52]</sup>

Diferença estatisticamente significativa na mortalidade em pacientes que receberam terapia antimicrobiana inadequada para tratamento de bacteremia por *A. baumannii* foi encontrada em uma coorte retrospectiva que envolveu três hospitais, no período de 2000 a 2005 na Coreia. A taxa geral de mortalidade, em 30 dias, entre os pacientes que receberam terapia adequada foi de 23,9% e entre aqueles que receberam terapia inadequada foi de 67,6% ( $p < 0,001$ ). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade quando foram estratificados os grupos resistente e sensível ao imipenem: 28,6% para os que receberam terapia adequada e 73,1% com terapia inadequada no grupo do *A. baumannii* resistente ao imipenem e 21,9% x 50% no grupo sensível. Na análise multivariada, os fatores de risco independentes associados à mortalidade em 30 dias foram idade, escore Pitt bacteremia, imunossupressão e terapia antimicrobiana discordante. Quando a terapia discordante foi retirada da análise, a resistência ao imipenem foi associada à mortalidade.<sup>[31]</sup>

O impacto da administração precoce da terapia antimicrobiana adequada na sobrevida de pacientes com infecção de corrente sanguínea por *A. baumannii* foi estudado através de uma coorte histórica, de 2005 a 2008, que envolveu 103 pacientes na Turquia. Choque séptico, idade avançada, uso de ventilação mecânica e terapia antimicrobiana inadequada foram os fatores de risco estatisticamente significativos para mortalidade. A taxa de mortalidade geral foi de 54,4%, sendo 39,5% no grupo que recebeu tratamento adequado e 65% no grupo que recebeu terapia inadequada. A resistência aos carbapenêmicos foi de 59,2%, e terapia antimicrobiana adequada foi administrada em 19,7% desses pacientes, enquanto nos pacientes infectados por *A. baumannii* sensível aos carbapenêmicos a adequação foi de 73,8%.<sup>[53]</sup>

Uma coorte prospectiva que avaliou a influência na sobrevida de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* multirresistente demonstrou incidência de 7,1 episódios a cada 10 mil pacientes-dia e uma taxa geral de mortalidade de 63% em 14 dias e de 72% em 30 dias. Na análise univariada, resistência aos carbapenêmicos, terapia antimicrobiana inadequada e choque séptico foram fatores de risco estatisticamente significativos para mortalidade. Quando realizada a análise multivariada, os fatores de risco independentes associados à mortalidade em 14 dias foram diabetes melito, resistência aos carbapenêmicos e choque séptico.<sup>[37]</sup>

Na literatura atual, ainda são restritos os estudos que avaliam os desfechos clínicos e os fatores preditores de mortalidade em pacientes colonizados e/ou infectados por ABRC, sendo a influência da terapia antimicrobiana no tratamento desse agente fator importante a ser evidenciado.

#### **4 Prevenção e controle da disseminação do *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos**

A emergência nas duas últimas décadas do ABRC, como um germe prevalente causador de infecção hospitalar nas instituições de saúde, é uma preocupação mundial.<sup>[54]</sup> Relatos de surtos demonstram sua capacidade de sobrevivência por longos períodos de tempo (semanas) em ambientes secos e inanimados, sendo esta uma característica importante para o aumento da transmissibilidade e disseminação cruzada entre pacientes.<sup>[55]</sup>

De uma maneira geral, o surgimento do ABRC em uma unidade hospitalar se dá a partir da colonização de um paciente, desenvolvida por pressão seletiva dos antimicrobianos, ou da admissão na unidade de um paciente já colonizado por ABRC. A partir desse momento, a dinâmica da disseminação é, na maioria das vezes, a transmissão cruzada.<sup>[1]</sup> Uma vez introduzido no ambiente hospitalar, a persistência e a transmissão de cepas multirresistentes são determinadas pela vulnerabilidade dos pacientes, pela pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos, pela pressão de colonização – potencial de aumento da disseminação por um grande número de pacientes colonizados e/ou infectados –, pelos esforços organizacionais despendidos e pelo impacto na implementação e adesão dos profissionais às medidas recomendadas.<sup>[56]</sup>

Acredita-se que a principal via de transmissão entre pacientes ocorre pelas mãos dos profissionais de saúde. Apesar da existência de fortes evidências de que a adequada higienização das mãos é uma das medidas mais importantes para redução da transmissão cruzada de micro-organismos e da infecção hospitalar, estudos prévios demonstram baixa adesão entre os profissionais de saúde. A

adesão média é de 40%, variando entre 5% e 83%. Observa-se aumento quando são realizadas medidas de estímulo, como campanhas e educação continuada, porém, não ultrapassa o índice de 90%, mesmo em Unidades de Terapia Intensiva.<sup>[57-59]</sup>

Associadas às medidas de precaução padrão, que são aquelas normas básicas de prevenção da transmissão de patógenos, aplicadas a todos os pacientes, independentemente da unidade onde estejam internados e de seu estado infeccioso – higienização das mãos; uso de equipamento de proteção individual (luvas, avental, óculos de proteção e máscara) sempre que houver contato ou risco de contato com sangue, excreções e secreções; e limpeza e desinfecção dos equipamentos de assistência (estetoscópio, esfignomanômetro, termômetro) quando em contato com diferentes pacientes –, associa-se as medidas de precaução de contato para assistência dos pacientes colonizados e/ou infectados por ABRC: quarto privativo ou sistema de coorte (agrupamento de pacientes com o mesmo germe identificado) e rigoroso controle da limpeza e desinfecção do ambiente.<sup>[56,60]</sup>

O primeiro desafio para o controle da disseminação do ABRC no ambiente hospitalar é identificar sua presença o mais precocemente possível para estabelecer imediatamente as medidas de prevenção. A maioria dessas medidas está baseada nos relatos de surtos descritos na literatura e não difere das medidas recomendadas para os demais patógenos nosocomiais multirresistentes.<sup>[2]</sup>

Não raro na investigação desses surtos é a identificação de um reservatório comum implicado em sua disseminação. O *Acinetobacter* já foi isolado de colchões, travesseiros, monitores e equipamento. Em geral, quando identificada e eliminada essa fonte comum, o controle do surto tende a ser favorável. Uma revisão de 51

relatos de surto foi realizada, demonstrando que 25 destes tinham um reservatório comum – equipamento de assistência ventilatória ou fômites contaminados.<sup>[61]</sup> Falhas nos processos de limpeza, desinfecção e esterilização de artigos e equipamento médico-hospitalar e, conseqüentemente, falha na higienização das mãos após o contato com estes estão fortemente relacionados com a persistência desse patógeno no ambiente inanimado.<sup>[2]</sup>

Contudo, quando não identificada uma fonte comum, as medidas recomendadas dependem de vigilância ativa e contínua, com instituição de medidas de precaução de contato para pacientes colonizados e infectados e estimulação da adesão dos profissionais de saúde à higienização das mãos e ao manejo asséptico de dispositivos invasivos. Além dessas medidas, recomenda-se rigor na limpeza, na desinfecção ambiental e nos processos de desinfecção e esterilização dos artigos médico-hospitalares.<sup>[2,55,56]</sup>

A pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos já foi demonstrada como sendo importante fator de risco para aquisição de colonização e ou infecção por ABRC. Em diversos estudos, o uso prévio de cefalosporina de terceira geração (ceftazidima) e carbapenêmicos (imipenem e meropenem) foi considerado fator de risco estatisticamente significativo para o desenvolvimento da multirresistência.<sup>[62]</sup> Para o efetivo controle da disseminação de agentes multirresistentes, uma política de controle e uso restrito de antimicrobianos é parte importante no escopo das medidas a serem implementadas. A política deve estar centrada no tratamento antimicrobiano efetivo: tratar apenas infecção, e não a colonização/contaminação; evitar o uso prolongado de agentes antimicrobianos; restringir o uso de antimicrobianos de espectro estendido e antimicrobianos de reserva para o tratamento de infecções graves.<sup>[56]</sup>

Culturas de vigilância de rotina em todos os pacientes para identificação dos que estão colonizados por ABRC são recomendadas apenas em situações de surto e para fins de pesquisa, considerando a escassez de evidências que sustentem a adoção dessa prática.<sup>[60]</sup> Além disso, não estão claros quais sítios devem ser pesquisados nem o número de amostras adequado, pois a sensibilidade e a especificidade desse tipo de estratégia não estão bem definidas.<sup>[60]</sup> As culturas de vigilância em ambiente e em profissionais de saúde também devem ser realizadas apenas em casos de surtos hospitalares, para identificar potenciais focos de disseminação.<sup>[55]</sup>

## **5. Mecanismos de resistência antimicrobiana do *A. baumannii***

Um dos grandes avanços da medicina na prática clínica foi a introdução dos agentes antimicrobianos para o tratamento das doenças infecciosas. Porém, desde a inclusão do primeiro antimicrobiano, a resistência bacteriana vem sendo descrita e, atualmente, tem emergido em uma ampla variedade de patógenos, tanto nosocomiais quanto comunitários.<sup>[63]</sup>

A disseminação e a emergência da resistência resultam da combinação de múltiplos fatores: mutações dos genes de resistência que aumentam seu espectro de atividade; troca de informações genéticas, nas quais os genes de resistência são transferidos para novos micro-organismos; pressão seletiva exercida pelas condições do meio que favorece a emergência e a disseminação de micro-organismos resistentes; proliferação e disseminação de clones multirresistentes.<sup>[63]</sup>

A resistência antimicrobiana entre as espécies de *Acinetobacter*, em particular *A. baumannii*, aumentou consideravelmente na última década.<sup>[5]</sup> Assim como a *P.*

*aeruginosa*, o *A. baumannii* é intrinsecamente resistente a uma variedade de agentes antimicrobianos e, o mais importante, possui extraordinário arsenal de mecanismos de resistência, tornando-se facilmente resistente à maioria dos antimicrobianos disponíveis comercialmente.<sup>[64]</sup>

O conceito de multirresistência não é consenso na literatura médica, porém, o mais difundido é a resistência a três ou mais classes de drogas usualmente testadas. Termos como panresistência, extensiva resistência ou extrema resistência também têm sido propostos, mas também não são consenso entre os pesquisadores, assim como a definição precisa de cada termo. Tem-se denominado *A. baumannii* panresistente quando ele apresenta resistência a todas as opções terapêuticas disponíveis, incluindo as polimixinas.<sup>[64]</sup>

### **5.1 Resistência aos carbapenêmicos**

Por sua natureza saprófita, o *Acinetobacter* é um gênero que esteve exposto, por longos períodos, a organismos produtores de antimicrobianos no solo e, por pressão seletiva, pode justificar sua capacidade de desenvolver resistência aos antimicrobianos de forma rápida.<sup>[34]</sup> Múltiplos são os mecanismos de resistência, e algumas cepas acumulam diversos deles, tornando-se multirresistentes.

A crescente utilização de carbapenêmicos no ambiente hospitalar nos últimos anos, em decorrência da maior prevalência de bacilos Gram-negativos resistentes a cefalosporinas de espectro ampliado, exerce maior pressão seletiva sobre a microbiota hospitalar, o que pode ocasionar aumento da resistência e esses agentes.<sup>[4]</sup>



Os mecanismos de resistência do *Acinetobacter* aos carbapenêmicos são similares aos já descritos em outras bactérias Gram-negativas: produção de betalactamases, que conferem a capacidade de hidrolisar carbapenem (carbapenemases); redução da permeabilidade da membrana externa, causada pela perda ou expressão reduzida de porinas, que resulta na diminuição da permeabilidade aos antimicrobianos através da membrana externa da célula bacteriana; superexpressão de bombas de efluxo, que promove a diminuição da concentração do antimicrobiano no interior da bactéria; e alterações da proteína ligadora de penicilina (PBP), impedindo sua ação.<sup>[35,65]</sup>

### **5.1.1 Produção de Betalactamases**

A maioria dos estudos publicados recentemente sobre a genética e a bioquímica da resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* está relacionado com a produção de betalactamases – enzimas que catalisam a hidrólise do anel betalactâmico, inativando o antimicrobiano e impedindo que ele apresente atividade sobre as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana.

As betalactamases foram divididas, segundo a classificação de Ambler, em quatro classes moleculares – A, B, C e D –, baseadas na homologia da sequência dos aminoácidos e, de acordo com as diferenças em seus mecanismos catalíticos, ainda podem ser classificadas em dois grupos: serina- $\beta$ -lactamases (classes A, C e D) e metalo- $\beta$ -lactamases (classe B).<sup>[4]</sup> As metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ L) e as enzimas classe D, também denominadas oxacilinases, têm sido identificadas como principais mecanismos da resistência aos carbapenêmicos.<sup>[4]</sup>

### 5.1.1.1 Metallo- $\beta$ -lactamases

Até o início dos anos 1990, as M $\beta$ L não possuíam muita importância clínica, pois eram produzidas intrinsecamente por alguns micro-organismos encontrados no meio ambiente e por alguns patógenos oportunistas que, com exceção da *Stenotrophomonas maltophilia* e do *Bacillus anthracis*, raramente causavam infecções graves. Em razão do surgimento das M $\beta$ L mediadas por plasmídeos em micro-organismos importantes do ponto de vista clínico e epidemiológico, como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e, com menor frequência, membros da família Enterobacteriaceae, em vários países, esse mecanismo de resistência tem se tornado um sério problema, pois limita as opções de tratamento para as infecções causadas por esses patógenos.

As M $\beta$ L adquiridas identificadas até o momento pertencem a nove subclasses: IMP – Imipenemase,<sup>[66]</sup> VIM – Verona imipenemase,<sup>[67]</sup> SPM – São Paulo metalo- $\beta$ -lactamase,<sup>[43]</sup> GIM – German imipenemase,<sup>[68]</sup> SIM-1 – Seoul imipenemase,<sup>[69]</sup> AIM – Australian imipenemase,<sup>[70]</sup> DIM – Dutch imipenemase,<sup>[71]</sup> KHM-1 – Kyorin Health Science metalo- $\beta$ -lactamase<sup>[72]</sup> e NDM-1 – New Dheli metalo- $\beta$ -lactamase.<sup>[73]</sup>

As subclasses IMP e VIM são as mais comuns e identificadas em vários países em cepas de *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* sp. e enterobactérias. São conhecidas, até o presente, 26 variantes da subclasse IMP e 23 da VIM, sendo que as enzimas IMP-1, -2, -4, -6, -8 e -11 e VIM-1, -4 e -11 já foram identificados em *A. baumannii*.<sup>[64,74]</sup>

As enzimas SPM-1, GIM-1 e AIM-1 foram identificadas apenas em *P. aeruginosa* no Brasil, na Alemanha e na Austrália, respectivamente. As mais

recentes MβL descritas foram DIM-1, caracterizada a partir de uma *P. stutzeri* na Alemanha,<sup>[71]</sup> KHM-1, de um *C. freundii* no Japão<sup>[72]</sup> e NDM-1, de uma *K. pneumoniae* na Índia.<sup>[73]</sup>

Em *A. baumannii*, além das enzimas IMP e VIM, SIM foi detectada entre os anos de 2003 e 2004, proveniente de sete isolados clínicos de *A. baumannii* na Coreia.<sup>[69]</sup>

### 5.1.1.2 Oxacilinases

As betalactamases pertencentes à classe molecular D, conhecidas como oxacilinases, hidrolisam oxacilina, amoxicilina, metilcilina, cefaloridina e cefalotina. Mutações pontuais nessas enzimas de pequeno espectro levam a sua ampliação, determinando ação contra cefalosporinas de terceira e quarta gerações e, algumas enzimas, contra carbapenêmicos. Oxacilinases com atividade hidrolítica contra carbapenêmicos são denominadas OXA-carbapenemases.<sup>[64,74]</sup>

A resistência do *A. baumannii* aos carbapenêmicos é mais frequentemente mediada pelas oxacilinases do que pelas metalo-β-lactamases.<sup>[54,74]</sup> Existem cinco famílias de OXA-carbapenemases associadas com o *A. baumannii*: OXA-51 (cromossomal intrínseca) e OXA-23, OXA-24, OXA-58 e OXA-143 (adquiridas). Até o presente, 45 variantes da enzima OXA-51 já foram identificadas, e entre as variantes dos quatro grupos de carbapenemases adquiridas, OXA-23 inclui OXA-27, -49, -73, -133 e -134; OXA-24/OXA-33/OXA-40 inclui OXA-25, -26 e -72; OXA-58 inclui OXA-96 e -97; e OXA-143.<sup>[64,75]</sup>

*A. baumannii* produtor da enzima OXA-23 tem-se disseminado rapidamente, e surtos hospitalares têm sido descritos em vários países do mundo,<sup>[76]</sup> como

Coreia,<sup>[77]</sup> China,<sup>[24,78]</sup> Hong Kong,<sup>[79]</sup> Bélgica,<sup>[80]</sup> Tailândia,<sup>[81]</sup> Polinésia Francesa,<sup>[82]</sup> Alemanha,<sup>[83]</sup> Itália,<sup>[84]</sup> Bulgária,<sup>[85]</sup> Irlanda,<sup>[86]</sup> Tunísia,<sup>[87]</sup> Emirados Árabes,<sup>[88]</sup> Argentina,<sup>[89]</sup> Colômbia<sup>[90]</sup> e Brasil.<sup>[27,29,91]</sup>

A ocorrência do segundo grupo é menos frequente e geralmente é restrita à Europa, embora a OXA-24/40 tenha sido descrita nos Estados Unidos e a OXA-72, na Ásia. As enzimas OXA-58 já foram identificadas em vários países do mundo, e as variantes OXA-96 e -97 foram identificadas em Cingapura e na Tunísia, respectivamente.<sup>[92]</sup> A mais recente enzima codificada, OXA-143, foi identificada no Brasil em um *A. baumannii*.<sup>[93]</sup>

### **5.1.2 Outros mecanismos de resistência**

A resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* também pode resultar de modificações nas proteínas da membrana externa (OMP), denominadas porinas, por onde os carbapenêmicos penetram na membrana externa bacteriana. Estudos têm demonstrado que o *A. baumannii* possui algumas OMPs que desempenham importante papel na resistência aos carbapenêmicos. Redução na expressão ou ausência das proteínas 33-36-kDa, 29-kDa (CarO) ou 43-kDa tem sido relatada entre as cepas de ABRC.<sup>[64]</sup> A redução na expressão de duas proteínas (22 e 33kDa), associada à produção de carbapenemase, foi relatada como possível mecanismo de resistência em isolado de *A. baumannii* produtor de OXA-24.<sup>[4]</sup>

Outro mecanismo envolvido na resistência aos carbapenêmicos é a superexpressão da bomba de efluxo. Mutações nos genes podem levar à superexpressão da bomba de efluxo e aumentar a resistência antimicrobiana. A

superexpressão do sistema AdeABC reduz a sensibilidade ao meropenem, porém, não afeta a concentração inibitória mínima do imipenem.<sup>[94]</sup>

## **6. Opções terapêuticas no tratamento do *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos**

Diante da preocupante emergência da resistência do *A. baumannii* aos carbapenêmicos, que em situações favoráveis são os antimicrobianos betalactâmicos de mais amplo espectro e melhor atividade ante o *Acinetobacter* spp., as opções terapêuticas são limitadas.

No cenário atual, os antimicrobianos disponíveis para o tratamento do ABRC são as polimixinas, a tigeciclina e a ampicilina-sulbactama. Outros betalactâmicos usualmente são resistentes em isolados de ABRC, assim como é frequente a resistência a fluorquinolonas e aminoglicosídeos.

### **6.1 Polimixinas**

As polimixinas – um grupo de peptídeos policatiônicos isolados de *Bacillus* spp. – foram descobertas em 1947 e desenvolvidas para o tratamento de infecções causadas por bacilos Gram-negativos. O mecanismo de ação é a alteração na permeabilidade da membrana citoplasmática das bactérias que leva à morte celular. *In vitro*, apresenta atividade bactericida.<sup>[17,95]</sup>

Das cinco polimixinas conhecidas (A, B, C, D e E), apenas a B e a E (colistina) estão disponíveis para o uso clínico; a colistina é a mais utilizada, e a maioria dos recentes estudos avalia essa polimixina.<sup>[17,95]</sup> O conhecimento sobre a

farmacodinâmica e farmacocinética relacionado com a polimixina B ainda é limitado, e a maioria dos estudos é reportada às décadas de 1960 e 1970.<sup>[96]</sup> Recentemente, foi publicada uma pesquisa que comparou o uso das duas polimixinas no tratamento de infecções graves por ABRC, demonstrando similaridade em termos de eficácia e toxicidade.<sup>[97]</sup>

Por causa das discussões sobre toxicidade, principalmente nefrotoxicidade e neurotoxicidade, as polimixinas tiveram seu uso restrito no início dos anos 1980, exceto para o tratamento de fibrose cística.<sup>[55]</sup> Com o aumento da resistência e da limitação das opções terapêuticas, as polimixinas reemergiram para o tratamento das infecções causadas por *P. aeruginosa* e *A. baumannii* multirresistente. Estudos mais recentes sobre a farmacodinâmica e farmacocinética no uso intravenoso das polimixinas demonstram que essas toxicidades são menos freqüentes se comparadas com os estudos prévios.<sup>[2,17,18,55]</sup>

Estudos observacionais para o tratamento de infecção por *Acinetobacter* multirresistente, incluindo pneumonia, bacteremia e sistema nervoso central com colistina, relataram resposta clínica favorável em torno de 57%,<sup>[98]</sup> 73%<sup>[99]</sup> e 91%,<sup>[100]</sup> respectivamente.

Estudos metodologicamente apropriados sobre a farmacocinética do uso intravenoso de polimixina foram publicados apenas recentemente. Alguns resultados desses achados são: com as doses usualmente recomendadas (1,5-2,5mg/kg/dia), a concentração plasmática livre (não ligada a proteínas) fica próxima ou abaixo do atual ponto de corte estabelecido de suscetibilidade para *P. aeruginosa* e *A. baumannii* ( $\leq 2\mu\text{g/ml}$ );<sup>[96,101]</sup> a meia-vida média sérica é de, aproximadamente, 13.6h em pacientes não críticos com função renal normal<sup>[101]</sup> e de 14.4h em pacientes

críticos;<sup>[102]</sup> a máxima concentração sérica livre de colistina em paciente crítico com função renal normal, recebendo 3 milhões de unidades a cada 8 horas, foi de 2,3µg/ml.<sup>[102]</sup>

Resistência às polimixinas, particularmente heterorresistência, têm sido reportada, embora a maioria das cepas multirresistentes ainda apresente altos índices de sensibilidade à polimixina. A compilação dos dados de 2001 a 2004 do Programa SENTRY demonstrou sensibilidade à polimixina de 97,9% entre as 2.621 cepas de *Acinetobacter* spp. testadas.<sup>[36]</sup>

Embora as polimixinas sejam as melhores opções terapêuticas atualmente para o tratamento das infecções causadas por ABRC, ainda são necessários estudos que retratem a segurança na utilização de altas doses, bem como estudos que avaliem a estratégia de terapia antimicrobiana combinada.

## 6.2 Tigeciclina

A tigeciclina é um antimicrobiano da classe das glicilciclinas cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese proteica, ligando-se a subunidade 30S do ribossoma bacteriano, prevenindo a incorporação de resíduos de aminoácidos no alongamento da cadeia peptídica.<sup>[103]</sup> Tem a capacidade de prevenir o mais importante mecanismo de resistência à tetraciclina, determinada pela aquisição dos determinantes genes *tet*, promovendo a proteção ribossomal e bomba de efluxo.<sup>[103]</sup> Exibe atividade *in vitro* contra uma ampla variedade de micro-organismos, Gram-positivos e Gram-negativos aeróbicos, aneróbios, micro-organismos atípicos e micobactérias de crescimento rápido, inclusive as cepas de *A. baumannii* multirresistente.<sup>[2,3]</sup>

A tigeciclina foi licenciada para tratamento de infecções intra-abdominais e infecções complicadas de pele e tecidos moles. Tem sido utilizada para o tratamento de infecção de corrente sanguínea e respiratória causada por *A. baumannii*, com resposta clínica variando de 68% a 84%, embora seja controversa sua capacidade de penetração tissular<sup>[104]</sup> e ainda não existam evidências científicas categóricas.<sup>[105]</sup>

Séries de casos têm sido publicadas indicando que a tigeciclina parece ser uma opção terapêutica para *A. baumannii* multirresistente, contudo, ainda há controvérsias em relação a sua indicação: primeiro, não existe definição do ponto de corte de suscetibilidade estabelecida pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI);<sup>[103,106]</sup> segundo, existem problemas na determinação da concentração inibitória mínima (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) pelo E-test e discrepâncias nos resultados são observadas quando comparados com a técnica de microdiluição;<sup>[107]</sup> terceiro, há necessidade de confirmação, através do método de microdiluição, quando o MIC determinado pelo E-test for de, aproximadamente, 2µg/ml ou mais;<sup>[107]</sup> quarto, estudos farmacocinéticos demonstram que a concentração sérica de tigeciclina, nas doses usualmente recomendadas, está abaixo do indicado para o tratamento de micro-organismos com MICs de 1-2µg/ml.<sup>[103]</sup>

No cenário atual, o uso da tigeciclina representa uma alternativa, embora ainda sejam necessários estudos clínicos que determinem a segurança e a eficácia no uso de altas doses.<sup>[5,64,105]</sup>

### **6.3 Ampicilina sulbactama**

Outra possível opção terapêutica para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii* multirresistente é a sulbactama, disponível comercialmente em



associação com a ampicilina. Surgiu na década de 1980 como um inibidor de betalactamase. É uma molécula betalactâmica sintética com estrutura e propriedades farmacocinéticas e químicas similares às das aminopenicilinas. Seu mecanismo de ação é a ligação irreversível às betalactamases, que forma um complexo inativo que permite a ação do betalactâmico. Apresenta atividade intrínseca antibacteriana significativa contra *Acinetobacter* spp. e *Bacteroides fragilis* por possuir capacidade de ligação irreversível com as PBP2 desses patógenos.<sup>[5,64,108]</sup>

A eficácia e a segurança no uso de altas doses de ampicilina sulbactama para o tratamento de pneumonia associada a ventilação mecânica foram comparadas com a colistina e não demonstraram diferença estatisticamente significativa nos desfechos analisados: o sucesso clínico no grupo tratado com colistina, comparado com o grupo sulbactama, foi de 60% x 61,5% e a mortalidade em 28 dias, 33,3% x 30%, respectivamente, porém, o estudo foi conduzido com 28 pacientes (15 no grupo tratado com colistina e 13 no grupo sulbactama).<sup>[109]</sup>

Embora estudos multicêntricos do início desta década e inúmeras séries de casos tenham relatado sensibilidade de 81% a 100%<sup>[108]</sup> e a indicação dessa droga para o tratamento de infecções graves por *A. baumannii*, a resistência ao sulbactama tem sido observada em isolados de ABRC, limitando seu uso. A compilação dos dados de 2001 a 2004 do Programa SENTRY demonstrou uma resistência à ampicilina-sulbactama de 31,6% entre 2.621 cepas de *Acinetobacter* spp. testadas.<sup>[36]</sup>

Em cepas sensíveis, a ampicilina-sulbactama é uma opção terapêutica segura e eficaz, embora ainda exista uma lacuna a ser preenchida quanto à dose e ao modo de administração.<sup>[104]</sup>

## **JUSTIFICATIVA**

Ao considerar a importância clínica e epidemiológica do ABRC e suas repercussões na epidemiologia das infecções hospitalares, as inúmeras descrições de surtos e os poucos estudos sobre mortalidade e fatores preditores de mortalidade em pacientes colonizados e/ou infectados por essa bactéria, torna-se relevante aprofundar o conhecimento acerca do tema, através de estudos que avaliem aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos sobre o ABRC.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

Avaliar a mortalidade em 30 dias de pacientes colonizados e/ou infectados por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos durante um surto em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de Porto Alegre.

### **Objetivos Específicos**

1. Identificar os fatores preditores de mortalidade em pacientes colonizados e/ou infectados por ABRC de uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de Porto Alegre;
2. Identificar o mecanismo de resistência aos carbapenêmicos dos isolados de ABRC de uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de Porto Alegre;
3. Avaliar a epidemiologia molecular dos isolados de ABRC de uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de Porto Alegre.

## REFERÊNCIAS

1. **Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H.** An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews. Microbiology* 2007; **5**: 939-951.
2. **Munoz-Price LS, Weinstein RA.** *Acinetobacter* infection. *The New England Journal of Medicine* 2008; **358**: 1.271-81.
3. **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL.** *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; **21**: 538-582.
4. **Poirel L, Nordmann P.** Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection* 2006; **12**: 826-36.
5. **Maragakis LL, Perl TM.** *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical Infection Disease* 2008; **46**: 1254-63.
6. **Orsi GB et al.** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; **20**: 219-24.
7. **Murray CK, Hospenthal DR.** *Acinetobacter* infection in the ICU. *Critical Care Clinics* 2008; **24**: 237-48.
8. **Mai MH et al.** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in ventilator associated pneumonia at a medical center in southern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2007; **40**: 401-5.
9. **Luna CM, Aruj PK.** Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia. *Respirology* 2007; **12**: 787-91.
10. **Wareham DW et al.** Bloodstream infection due to *Acinetobacter spp*: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008; **27**: 607-12.

11. **Sebeny PJ, Riddle MS, Petersen K.** *Acinetobacter baumannii* skin and soft-tissue infection associated with war trauma. *Clinical Infection Diseases* 2008; **47**: 444-9.
12. **Rodríguez GA et al.** Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; **61**: 908-13.
13. **Del Mar TM et al.** Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2005; **11**: 540-6.
14. **Brahmi N et al.** Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; **13**: 400-4.
15. **Rahal JJ.** The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections. *Critical Care* 2008; **12**: 4.
16. **Nicolau DP.** Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2008; **9**: 23-37.
17. **Zavascki AP et al.** Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; **60**: 1206-15.
18. **Zavascki AP, Li J.** Intravenous colistimethate for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases* 2008; **8**: 403-5.
19. **Zavascki AP et al.** Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clinical Infectious Diseases* 2008; **47**: 1298-1304.
20. **Gales AC et al.** Genotypic characterization of carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter spp.* isolated in Latin America. *Microbial Drug Resistance* 2004; **10**: 286-91.

21. **Tognim MC et al.** 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. *International Journal of Infectious Diseases* 2004; **8**: 284-91.
22. **Moro M et al.** An outbreak caused by multidrug-resistant OXA-58-positive *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit in Italy. *The Journal of Hospital Infection* 2008; **68**: 97-9.
23. **Wybo I et al.** Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece. *The Journal of Hospital Infection* 2007; **67**: 374-80.
24. **Zong Z et al.** An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase in western China. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; **31**: 50-4.
25. **Furtado GH et al.** Clinical culture surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species in a teaching hospital in Sao Paulo, Brazil: a 7-year study. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2006; **27**: 1270-3.
26. **Tognim MC et al.** Dissemination of IMP-1 metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter* species in a Brazilian teaching hospital. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2006; **27**: 742-7.
27. **Dalla-Costa LM et al.** Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; **41**: 3403-6.
28. **Gales AC et al.** Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2003; **45**: 77-9.
29. **Martins AF et al.** Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Enzyme: Dissemination in Southern Brazil. *Infection* 2009; **37**: 474-6.

30. **Grupper M et al.** Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2007; **28**: 293-8.
31. **Kwon KT et al.** Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; **59**: 525-30.
32. **Falagas ME, Kopterides P, Siempos II.** Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infection among critically ill patients. *Clinical Infection Disease* 2006; **43**: 389-90.
33. **Sunenshine RH et al.** Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerging Infectious Diseases* 2007; **13**: 97-103.
34. **Bergogne-Bérézin E, Towner KJ.** *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews* 1996; **9**: 148-65.
35. **Perez F et al.** Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; **51**: 3471-84.
36. **Gales AC, Jones RN, Sader HS.** Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clinical Microbiology and Infection* 2006; **12**: 315-21.
37. **Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B.** Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *European Journal of Internal Medicine* 2009; **20**: 540-4.
38. **Quale J et al.** Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clinical Infectious Diseases* 2003; **37**: 214-20.
39. **Landman D et al.** Genetic relatedness of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City. *Epidemiology and Infection* 2009; **137**: 174-80.



40. **Hidron AI et al.** NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2008; **29**: 996-1011.
41. **Zhou H et al.** Clonal spread of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* among different cities of China. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; **45**: 4054-7.
42. **Unal S, Garcia-Rodriguez JA.** Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005; **53**: 265-71.
43. **Toleman MA et al.** Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; **50**: 673-9.
44. **Villegas MV et al.** Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 Carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; **51**: 2001-4.
45. **Coelho J et al.** Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter spp.* collected over 10 years in three continents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; **50**: 756-8.
46. **Kiffer C et al.** MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005; **9**: 216-24.
47. **Carvalho KR et al.** Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla (OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; **34**: 25-8.

48. **Takagi EH et al.** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak at University Hospital. *Brazilian Journal of Microbiology* 2009; **40**: 339-41.
49. **Fournier PE, Richet H.** The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clinical Infectious Diseases* 2006; **42**: 692-9.
50. **Harbarth S, Nobre V, Pittet D.** Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clinical Infectious Diseases* 2007; **44**: 87-93.
51. **Falagas ME, Rafailidis PI.** Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Critical Care* 2007; **11**: 134.
52. **Jang TN et al.** Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *The Journal of Hospital Infection* 2009; **73**: 143-50.
53. **Erbay A et al.** Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; **34**: 575-9.
54. **Higgins PG et al.** Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; **65**: 233-8.
55. **Karageorgopoulos DE, Falagas ME.** Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *The Lancet Infectious Diseases* 2008; **8**: 751-62.
56. **Siegel JD et al.** Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American Journal of Infection Control* 2007; **35**: 165-93.
57. **Pittet, D.** Improving compliance with hand hygiene. In: Wenzel, RP. Prevention and control of nosocomial infections. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 524-41.
58. **Buffet-Bataillon S et al.** Influence of job seniority, hand hygiene education, and patient-to-nurse ratio on hand disinfection compliance. *Journal Hospital Infection* 2010, **5**.

59. **De Wandel D et al.** Behavioral determinants of hand hygiene compliance in intensive care units. *American Journal of Critical Care* 2010; **19**: 230-9.
60. **Marchaim D et al.** Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; **45**: 1551-5.
61. **Villegas MV, Hartstein AI.** *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2003; **24**: 284-95.
62. **Tsai HT et al.** Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2008; **62**: 298-305.
63. **Bertoncheli CM, Hörner R.** Uma revisão sobre metalo- $\beta$ -lactamases. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; **44**: 577-99.
64. **Zavascki AP et al.** Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2010; **8**: 71-93.
65. **Bonomo RA et al.** Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases* 2006; **43**: 49-56.
66. **Bush K.** New beta-lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2001; **32**: 1085-9.
67. **Jacoby GA, Munoz-Price LS.** The new beta-lactamases. *The New England Journal of Medicine* 2005; **352**: 380-91
68. **Castanheira M et al.** Molecular characterization of a beta-lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo-beta-lactamase. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; **48**: 4654-61.

69. **Lee K et al.** Novel acquired metallo- $\beta$ -lactamase gene, bla<sub>SIM-1</sub>, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; **49**: 4485-91.
70. **Yong D et al.** A novel sub-group metallo- $\beta$ -lactamase (MBL), AIM-1, emerges in *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) from Austrália. Presented at: 47<sup>th</sup> Interscience and Chemotherapy. Chicago, IL, USA, 17-20 september 2007 (abstract C1-593).
71. **Poirel L et al.** Characterization of DIM-1, an Integron-Encoded Metallo- $\beta$ -Lactamase from a *Pseudomonas stutzeri* Clinical Isolate in the Netherlands. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010; **22**.
72. **Sekiguchi J et al.** KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo-beta-lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; **52**: 4194-7.
73. **Yong D et al.** Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; **53**: 5046-54.
74. **Bush K, Jacoby GA.** Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010; **54**: 969-76.
75. **Turton JF et al.** Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; **44**: 2974-6.
76. **Mugnier PD et al.** Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerging Infectious Diseases* 2010; **16**: 35-40.
77. **Jeon BC et al.** Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 beta-lactamase in korea. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; **43**: 2241-5.
78. **Fu Y et al.** Wide dissemination of OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal complex 22 in multiple cities of China. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; **12**.

79. **Chu YW et al.** OXA-23-type imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in Hong Kong. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; **34**: 285-6.
80. **Bogaerts P et al.** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing the blaOXA-23 gene associated with ISAba4 in Belgium. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2008; **52**: 4205-6.
81. **Niumsup PR et al.** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 in Thailand. *Japanese journal of infectious diseases* 2009; **62**: 152-4.
82. **Naas T et al.** Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-23 in a tertiary care hospital of Papeete, French Polynesia. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; **43**: 4826-9.
83. **Kohlenberg A et al.** Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. *Journal of Medical Microbiology* 2009; **58**: 1499-507.
84. **Mendes RE et al.** Clonal dissemination of two clusters of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 or OXA-58 in Rome, Italy. *Clinical Microbiology and Infection* 2009; **15**: 588-92.
85. **Stoeva T et al.** Nosocomial spread of OXA-23 and OXA-58 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian hospital. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; **63**: 618-20.
86. **Boo TW, Walsh F, Crowley B.** First report of OXA-23 carbapenemase in clinical isolates of *Acinetobacter* species in the Irish Republic. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; **58**: 1101-2.
87. **Mansour W et al.** Dissemination of OXA-23-producing and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a University Hospital in Tunisia. *Microbial Drug Resistance* 2008; **14**: 289-92.
88. **Mugnier P et al.** Carbapenem-resistant and OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* isolates in the United Arab Emirates. *Clinical Microbiology and Infection* 2008; **14**: 879-82.

89. **Merkier AK et al.** Polyclonal spread of bla(OXA-23) and bla(OXA-58) in *Acinetobacter baumannii* isolates from Argentina. *Journal of Infection in Developing Countries* 2008; **2**: 235-40.
90. **Villegas MV et al.** Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 Carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; **51**: 2001-4.
91. **Schimith Bier KE et al.** Temporal evolution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Curitiba, southern Brazil. *American Journal of Infection Control* 2010; **31**.
92. **Mendes RE et al.** Emergence and widespread dissemination of OXA-23-24/40 and -58 carbapenemases among *Acinetobacter spp.* in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; **63**: 55-9.
93. **Higgins PG et al.** OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; **53**: 5035-8.
94. **Marchand I et al.** Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; **48**: 3298-304.
95. **Michalopoulos A, Falagas ME.** Colistin and polymyxin B in critical care. *Critical Care Clinics* 2008; **24**: 377-91.
96. **Zavascki AP et al.** Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clinical Infectious Diseases* 2008; **47**: 1298-304.
97. **Oliveira MS et al.** Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2009; **65**: 431-4.
98. **Garnacho-Montero J et al.** Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clinical Infectious Diseases* 2003; **36**: 1111-8.

99. **Markou N et al.** Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Critical Care Clinics* 2003; **7**: 78-83.
100. **Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH.** Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; **29**: 9-25.
101. **Kwa AL et al.** Pharmacokinetics of polymyxin B1 in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2008; **60**: 163-7.
102. **Plachouras D et al.** Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; **53**: 3430-6.
103. **Peterson LR.** A review of tigecycline-the first glycylicycline. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; **32**: 215-22.
104. **Gordon NC, Wareham DW.** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; **35**: 219-26.
105. **Karageorgopoulos DE et al.** Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; **62**: 45-55.
106. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI. Document M100-S18. Wayne, PA: CLSI, 2008.
107. **Casal M et al.** Influence of testing methodology on the tigecycline activity profile against presumably tigecycline-non-susceptible *Acinetobacter* spp. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; **64**: 69-72.

108. **Levin AS.** Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clinical Microbiology and Infection* 2002; **8**:144-53.
109. **Betrosian AP et al.** Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of Infection* 2008; **56**: 432-6.



## ARTIGO

# **Risk factors for 30-day mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in an intensive care unit**

**C. G. PRATES<sup>1,2</sup>, A. F. MARTINS<sup>1</sup>, S. V. SUPERTI<sup>3</sup>, F. S. LOPES<sup>2</sup>, F. RAMOS<sup>2,4</sup>,  
V. V. CANTARELLI<sup>5</sup> and A. P. ZAVASCKI<sup>4,6,\*</sup>**

<sup>1</sup>*Medical Sciences Postgraduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

<sup>2</sup>*Hospital Epidemiology and Infection Control Service, Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre, Brazil*

<sup>3</sup>*Microbiology Laboratory, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

<sup>4</sup>*Infectious Diseases Service, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

<sup>5</sup>*Weinmann Laboratory, Porto Alegre, Brazil*

<sup>6</sup>*Internal Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil*

\* Corresponding Author: Alexandre P. Zavascki. Internal Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90.035-903, Brazil. Fone/fax: +55 (51) 33598152, e-mail: azavascki@hcpa.ufrgs.br

## SUMMARY

This study assessed risk factors for 30-day mortality among patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) infection or colonisation during an outbreak in an intensive-care unit. Sixty-six patients were included. Clinical and demographic characteristics were evaluated. The overall 30-day mortality was 47.0%. In the multivariate Cox regression model, septic shock (adjusted hazard ratio [AHR] 5.01, 95% confidence interval [CI] 2.32-10.01), APACHE II score at the onset of infection (AHR 1.11, 95% CI 1.04-1.18) were significantly associated with 30-day mortality. Administration of appropriate therapy was a protective factor, but it was not statistically significant (AHR 0.48, 95% CI 0.21-1.12). A sample of isolates tested (n=27) carried the blaOXA-23 gene. Severity of baseline condition and severity of infection presentation were major risk factors for death during the outbreak. Patients who received appropriate therapy tended to have lower mortality rates, although therapy was started late and dosage was suboptimal in most cases.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, carbapenems, outbreak, treatment, mortality, polymyxin B, multidrug-resistance

## INTRODUCTION

Over the past three decades, *Acinetobacter baumannii* has emerged as one of the most important pathogens for health care institutions around the world [1-3]. This organism is particularly associated with ventilator-associated pneumonia, bacteraemia and urinary tract infection, especially in intensive care units (ICU) [1-3].

The ability of *A. baumannii* to survive under a wide range of environmental conditions and to persist for extended periods of time on surfaces make it a frequent cause of outbreaks [1, 2], and many nosocomial outbreaks have been reported in recent years [4]. Additionally, the isolates responsible for these outbreaks are commonly resistance to multiple antimicrobials, including carbapenems.

The increasing rates of carbapenem-resistant (CRAB) *A. baumannii* isolates represents a major clinical and public-health concern since these drugs are the most potent therapy against these organisms [5]. Polymyxins B and E (colistin) are frequently the only therapeutic option for these isolates [6, 7]. Multidrug-resistant (MDR) *A. baumannii*, including CRAB, colonization or infection tends to occur in patients exposed to antimicrobial agents with serious underlying diseases, prolonged length of hospitalization and at ICU, mainly in those under mechanical ventilation [1-4]. Since MDR *A. baumannii* usually occurs in severely ill patients, the crude mortality rates are usually high [3]. Nonetheless, the attributable mortality of these infections regardless of underlying illness severity has proven to be difficult [3].

Several studies have described CRAB outbreaks worldwide and some studies have investigated factors associated with mortality due to CRAB [1-5]. However, none have focused on identifying specific risk factors for mortality in the context of an outbreak. Thus, the aim of the present study was to assess risk factor for 30-day

mortality among patients with CRAB infection or colonisation during an outbreak in an ICU from a tertiary-care hospital.

## **METHODS**

### **Study design**

A cohort study was performed at a general 22-bed ICU of Ernesto Dornelles Hospital, a 300-bed tertiary-care hospital from Porto Alegre, Southern Brazil. The study period was from March 2006 (recovery of the index case) to December 2008. Patients with positive culture for CRAB were included in the study if the isolate was recovered during the ICU admission or within 72 hours of ICU discharge. They were excluded if the CRAB was recovered <48 hours after ICU admission. Only the first isolate of each patient were considered. All patients were followed up to death or to 30 days (when they were censored if they were alive) after the onset of infection. No patient was censored before 30 days.

Data were collected from patients medical charts and hospital epidemiology and infection control service records. The study was approved by the local ethic committee. Written informed consent was not required because it was a retrospective study.

### **Variables and definitions**

The primary outcome was 30-day mortality. Potential risk factors assessed were: age; sex; baseline diseases (malignancy; AIDS; neurological, pulmonary, digestive tract, renal or cardiac diseases; and diabetes); APACHE II score [8] at admission in ICU and at the onset of infection (defined as the day of culture collection that resulted in the growth of CRAB); arterial oxygen pressure/Inspired Oxygen Fraction

( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) at the onset of infection, previous surgery; presence of mechanical ventilation at the onset of infection, haemodialysis; polymicrobial infection (defined as the recovery of another organism at the same time from the same site of CRAB), presence of concomitant infection at the day of CRAB recovery (defined as the presence of an infection by another organism at site distinct of that affected by CRAB); length of ICU stay before CRAB recovery; classification of the CRAB isolate as infecting or colonizer according Center for Disease and Control (CDC) criteria [9]; presentation with septic shock (systolic blood pressure < 90 mm Hg or a reduction by 40 mm Hg or more from baseline in the absence of other causes for hypotension persisting despite adequate fluid resuscitation or need of vasopressor agents to maintain normal blood pressure levels) [10]; administration of appropriate therapy, defined as the use of an antimicrobial which the isolate presented *in vitro* susceptibility (polymyxin B and tigecycline were not tested in all isolates, but they were considered appropriate therapy since all tested isolates presented *in vitro* susceptibility as shown ahead); time to initiate the therapy; and antimicrobial association.

### **Microbiology and molecular typing**

Isolates were identified by the Vitek system (bioMérieux, Marcy-l'Etoile / France). Susceptibility was determined by the disk diffusion method and the results were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria [11]. A sample of 27 isolates was tested for polymyxin B by agar dilution method and for tigecycline by E-test® (Slowna, Sweden). MICs of imipenem and meropenem were also determined by E-test in this sample. These 27 isolates were also submitted

to a multiplex PCR for *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub> and *bla*<sub>OXA-51</sub> as described elsewhere [12].

Twenty-four of these selected isolates were genotyped by PFGE using the restriction endonuclease *Apal*. Analysis of PFGE patterns was performed by visual inspection using the criteria of Tenover *et al* [13].

### **Statistical analysis**

All statistical analyses were carried using SPSS for windows, version 13.0. Bivariate analyses were performed separately for each of the variables. *P* values were calculated using Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables and the Student's *t*-test for continuous variables. Variables for which the *p* value was in bivariate analysis were included one by one in a Cox regression model according their *p* value. Risk factors were checked for confounding and collinearity. A *p* of 0.10 was set  $\leq 0.10$  as the limit for acceptance or removal of the new terms in the model. Proportional hazards assumption was graphically checked inspecting the log[-log(S)] plot. All tests were two-tailed and  $p \leq 0.05$  was considered significant.

## **RESULTS**

During the study period, a total of 2918 patients were admitted to ICU (annual mean of 973 admissions), resulting in a total of 19042 patients-day (annual mean of 6 347 patients-day). Of the 2918 patients admitted to ICU, 72 (2.5%) presented at least one positive culture for CRAB. Of them, 6 (8.3%) were excluded because the isolate was recovered <48h of ICU admission, resulting in 66 patients included in the study. The isolates recovered from these 66 patients represented 60.0% of all *Acinetobacter* spp. isolates recovered during the study period (n=110). The proportion of

carbapenem resistance among *Acinetobacter* spp. at the ICU increased from 29.4% (10 of 34) in 2006, 68.6% (24 of 35) in 2007 to 78.0% (32 of 41) in 2008. The overall incidence rate of CRAB was 3.78 per 1 000 patients-day (1.49 in 2006, 4.32 in 2007 and 5.45 in 2008).

The overall in-hospital mortality of patients with CRAB was 69.7% (46 of 66) and the 30-day mortality was 47.0% (31 of 66). The main characteristics of the patients are summarized in table 1. The bivariate analysis of risk factors for 30-day mortality among the 66 patients are shown in table 2. Considering the results of bivariate analysis, the following variables were included one by one in the Cox multivariate model: septic shock, APACHE II score at the onset of infection, mechanical ventilation, bacteraemia, appropriate therapy, time to initiate appropriate therapy and APACHE II score at admission. All variables remaining in the final multivariate model are shown in table 3. Mortality rates of the 24 patients who received appropriate therapy compared with the 42 who did not received appropriate therapy are shown in figure 1.

Patients who received appropriated therapy were more frequently treated with polymyxin B (70.8%, 17 to 24), followed by ampicillin-sulbactam (16.7%, 4 of 24) and tigecycline (12.5%, 3 of 24). Among these patients who received appropriate therapy, 30-day mortality was 35.3% (6 of 17) for those treated with polymyxin B, 25.0% (1 of 4) for those treated with ampicillin-sulbactam and 33.3% (1 of 3) for those treated with tigecycline ( $P = 0.86$ ). The 24 patients started therapy after a mean of 4.4 days (range 1 to 9 days) from CRAB recovery. All patients treated with polymyxin B were received 50 mg/day by continuous intravenous infusion, except one who received 100mg/day.

All 27 CRAB isolates prove to be OXA-23 producers, and all of them were also positive for *bla*<sub>OXA-51</sub>. The MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of imipenem and meropenem were both >32mg/L. All tested isolates were susceptible to polymyxin B (both MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub>=0.5mg/L, range <0,25 to 0.5mg/L) and tigecycline (MIC<sub>50</sub>=1.5mg/L MIC<sub>90</sub>=1.5mg/L, range 0.125 to 2.0 mg/L). Amplified product of one *bla*<sub>OXA-23</sub> positive isolate underwent sequencing performed with the automated fluorescent dye terminator sequencing system (Applied Biosystems, Foster City, CA) and a homology search was done using the BLAST program available from the DNA Data Bank of Japan. This amplified product confirmed to be OXA-23.

Among the 24 isolates submitted to molecular typing, a major clone (A) was identified and included 13 (54.2%) isolates: 11 identical (A1) and 2 related isolates (A2 and A3). Nine (37.5%) isolates belonged to a second clone (B); and other two isolates (4.2% each one) belonged to other distinct clones (C and D, respectively).

## **DISCUSSION**

This study was undertaken to evaluate risk factors for mortality in patients infected or colonized with CRAB. Our findings showed high overall in-hospital (69.7%) and 30-day mortality (47.0%). The presence of septic shock and the APACHE II score at onset of infection were both independently associated with 30-day mortality in a multivariate Cox regression model. Administration of appropriate therapy was not statistically significant in the final model, but a clear trend to lower 30-day mortality rates in such patients was observed.

Our findings allow some conclusions. First, severity of infection presentation, represented by septic shock at the onset of infection, and severity of baseline condition, represented by APACHE II score at the onset of infections CRAB are both



the main predictors of 30-mortality among ICU patients with CRAB, as shown in other studies assessing mortality by infections due to *A. baumannii* [14-17]. Second, we could not unequivocally show the effect of appropriate therapy on 30-mortality in ICU patients. Although 30-mortality rates were importantly decreased in those who received appropriate therapy, this variable was not statistically significant in the final multivariate model (AHR=0.48, p=0.09). Even though we attempted to control for disease severity using the APACHE II score, residual confounding may explain this non-significant result. Additionally, we believe that the magnitude of the effect of therapy on the outcome was likely affected by the delay on administration of the first dose after the infection and by the administration of polymyxin B (most patients were treated with this drug) in dosages lower than those currently recommended [5, 6]. Also important, the high mortality rates found in our study, which may be partially explained by the severity of patients, are possibly related to this low proportion of patients (36.4%) who received appropriate therapy. This latter finding as well as the delay in starting therapy may have occurred owing to a potential underestimation of the pathogenic role of CRAB.

Interestingly, time to initiate therapy among the 24 patients who received appropriate therapy was significantly lower in patients who died within 30-days in bivariate analysis, which is in contrast to many findings demonstrating that the earlier the appropriate therapy is employed the lower the mortality [15, 16, 18-20]. Nevertheless, this variable was not significantly associated with the outcome in the multivariate model and this may be easily explained by the fact that patients who presented septic shock at the onset of infections received appropriate treatment significantly earlier than those who had not such presentation ( $3.0 \pm 1.6$  days vs.  $4.9 \pm 2.0$  days, respectively;  $P = 0.03$ ).

Also of interest, our study did not show a significant difference in 30-mortality between patients classified as colonised by CRAB, according to the CDC criteria, and those infected by these organisms. Although it might be due to lack of statistical power, it is possible that some patients could be misclassified using these criteria, since we do not believe that a real colonisation would have the same impact of infections in the patients' outcomes.

Among patients who received appropriate therapy, there was no significant difference in 30-day mortality according to the antimicrobial used. Most patients were treated with polymyxin B, and 16 of 17 patients treated with this drug had CRAB pneumonia or ventilator-associated pneumonia (data not shown). It has been shown that using currently recommended dosages of polymyxin B, peak free plasma concentration are around 2 mg/L or even lower [21]. The low MICs for polymyxin B found in the tested isolates of our study could partially explain the relatively good responses observed in our study in patients treated with this drug, considering the low dose regimes administered.

Although not all isolates could be recovered for molecular evaluation, all tested isolates proved to be OXA-23 producers which is a major resistance mechanism to carbapenems in *A. baumannii* isolates [5, 22, 23] and has been associated with many CRAB outbreaks worldwide, including in Brazil [24-26]. Additionally, all have the OXA-51 gene, which has been shown to be intrinsic to *A. baumannii* [27].

Our study has some limitations that should be noted. First, there are the limitations characteristics of studies using a retrospective design. However, most of our variables were objective and not affected by subjective evaluation. A possible single exception, classification as infected or colonized, was assessed prospectively by the infection control team of this hospital for surveillance purposes. Additionally,

not all isolates were tested for polymyxin B and tigecycline, and all were considered susceptible to these agents. Nonetheless, considering that isolates from distinct clones were tested, most were from patients who have received these drugs (data not shown) and all presented MICs within susceptible range for polymyxin B and all had MICs not higher than 2 mg/L for tigecycline, we believe that if some isolate was resistant to any of these drugs, it has not importantly affected our main results. It should also be noted that E-test for tigecycline, used in our study, may overestimate the MIC of *A. baumannii* isolates [28].

Another limitation of our study, but that not affected our main findings, is that not all isolates had their genetic basis of resistance determined and not all were submitted to molecular typing. The outbreak of the institution of this study has occurred in parallel with a large citywide outbreak occurred in our city after a long period of stable carbapenem susceptibility rates [26,29], and although the great majority of the isolates recovered from distinct institutions of our city were also OXA-23 producers, in a few isolates no carbapenemase could be detected [26]. Thus, it is not impossible that another resistance mechanism might be responsible to carbapenem-resistant phenotype in the remaining isolates, considering the characteristic of the isolates recovered from other institutions in our city. The same consideration can be done to the specie level identification (not all isolates were tested to *bla*<sub>OXA-51</sub>), so it is possible that some isolates belonged to other species of the *A. calcoaceticus* – *A. baumannii* complex.

In summary, our study showed that severity of baseline condition and severity of infection presentation were major risk factors for death among patients with CRAB infections at ICU during an outbreak by these organisms. Patients who received appropriate treatment tended to have lower mortality rates, despite the delay in

administration and under dosage regimes. Appropriate therapy may be the only modifiable variable able to improve outcome of these patients.

## **Funding**

None.

## **Transparency declarations**

A. P. Z. is research fellow from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Ministry of Science and Technology, Brazil (301829/2008-0).

All other authors: none to declare.

## References

1. **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL.** *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; **21**: 538-582.
2. **Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H.** An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews. Microbiology* 2007; **5**: 939-951.
3. **Falagas ME, et al.** *Acinetobacter* infections: a growing threat for critically ill patients. *Epidemiology and Infection* 2008; **136**: 1009-1019.
4. **Perez F, et al.** Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; **51**: 3471-3484.
5. **Zavascki AP, et al.** Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2010; **8**: 71-93.
6. **Zavascki AP, et al.** Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; **60**: 1206-1215.
7. **Zavascki AP, Li J.** Intravenous colistimethate for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases* 2008; **8**: 403-5.
8. **Knaus WA, et al.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985; **13**: 818-829.
9. **Garner JS, et al.** CDC definitions for nosocomial infections. *American Journal of Infection Control* 1988; **16**: 128-140.
10. **Bone RC, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus

Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; **101**: 1644–1655.

11. **Clinical and Laboratory Standards Institute**. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI. Document M100-S18. Wayne, PA: CLSI, 2008.
12. **Woodford N, et al**. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006; **27**: 351-353.
13. **Tenover FC, et al**. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of Clinical Microbiology* 1995; **33**: 2233-2239.
14. **Sunenshine RH, et al**. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerging Infectious Diseases* 2007; **13**: 97-103.
15. **Erbay A, et al**. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; **34**: 575-579.
16. **Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B**. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *European Journal of Internal Medicine* 2009; **20**: 540-544.
17. **Livermore DM, et al**. Antimicrobial treatment and clinical outcome for infections with carbapenem- and multiply-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; **35**: 19-24.

18. **Falagas ME, Rafailidis PI** . Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Critical Care* 2007; **11**: 134.
19. **Kwon KT, et al**. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; **59**: 525-530.
20. **Apisarnthanarak A, Mundy LM**. Mortality associated with Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in Thailand. *American Journal of Infection Control* 2009; **37**: 519-520.
21. **Zavascki AP, et al**. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. *Clinical Infectious Diseases* 2008; **47**: 1298-1304.
22. **Mugnier PD, et al**. Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerging Infectious Diseases* 2010; **16**: 35-40.
23. **Higgins PG, et al**. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009  
doi:10.1093/jac/dkp428.
24. **Dalla-Costa LM, et al**. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; **41**: 3403-3406.
25. **Carvalho KR, et al**. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla(OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; **34**: 25-8.

26. **Martins AF, et al.** Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Enzyme: Dissemination in Southern Brazil. *Infection* 2009; **37**: 474-476.
27. **Turton JF, et al.** Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; **44**: 2974-2976.
28. **Casal M, et al.** Influence of testing methodology on the tigecycline activity profile against presumably tigecycline-non-susceptible *Acinetobacter spp.* *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; **64**: 69-72.
29. **Zavascki AP, et al.** Stable carbapenem susceptibility rates among multidrug-resistant *Acinetobacter spp.* strains in a setting of high prevalence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; **30**: 187-189.



Table 1. *Characteristics of the 66 patients with carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (CRAB)*

Variables	n = 66 (%)
Age, years	70.1±14.1
Sex, male	32 (46.5)
APACHE II score at admission	17.7±4.8
Comorbidities	
Neurological	15 (22.7)
Cardiac	42 (63.6)
Pulmonary	24 (36.4)
Malignancy	6 (9.1)
Diabetes	17 (25.8)
Renal	19 (29.2)
Digestive Tract	7 (10.3)
AIDS	1 (1.5)
Previous antimicrobial (30 days before CRAB recovery)	
Aztreonam	2 (3.0)
Ceftriaxone	6 (9.1)
Ceftazidime	1 (1.5)
Cefepime	19 (28.8)
piperacillin-tazobactam	17 (25.8)
Imipenem	11 (16.7)
Meropenem	37 (56.1)
Fluorquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin)	12 (18.2)
Tigecicline	1 (1.5)
Anaerobicidal (metronidazole or clindamycin)	13 (19.7)

Table 1. Continuation

Previous antimicrobial	
Vancomycin	47 (71.2)
Mechanical ventilation at the onset of infection	40 (60.6)
Other infections	23 (34.8)
Previous surgery	38 (57.6)
Length of ICU stay before CRAB recovery, days	18.1± 14.1
APACHE II score at the onset of infection	19.3±7.0
Presentation with septic shock	22 (33.3)
Site of infection	
Pneumonia	19 (28.8)
Ventilator-associated pneumonia	22 (33.3)
Urinary tract	9 (13.6)
Primary bloodstream	7 (10.6)
Central venous catheter (CVC)	4 (6.0)
Bloodstream associated with CVC	1 (1.5)
Intra-abdominal	3 (4.5)
Central Nervous System	1 (1.5)
Infected	56 (84.8)
Polymicrobial infection	3 (4.5)
CRAB Bacteraemia	14 (21.2)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at the onset of infection*	224.3±145.2
Appropriate therapy	24 (36.4)
Time to start appropriate therapy, days (n=24)	4.33±2.00
Antibiotic association	1 (1.5)

Table 2. *Bivariate analysis of risk factors for 30-day mortality among the 66 patients with carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (CRAB)*

Variables	30-day mortality		Relative Risk (95% confidence interval)	P
	Non-survivors (n = 31)	Survivors (n = 35)		
Age, years	71.8 ± 12.7	68.6 ± 15.2	NA	0.36
Sex, male	12 (48.4)	17 (48.6)	1.00 (0.60-1.66)	0.87
APACHE II score at admission	19.1 ± 4.9	16.5 ± 4.4	NA	0.03
Comorbidities				
Neurological	6 (19.4)	9 (25.7)	0.82 (0.41-1.61)	0.79
Cardiac	19 (61.3)	23 (65.9)	0.91 (0.54-1.52)	0.90
Pulmonary	12 (38.7)	12 (34.3)	1.11 (0.66-1.86)	0.91
Malignancy	3 (9.7)	3 (8.6)	1.07 (0.46-2.49)	0.60
Diabetes	6 (19.4)	11 (31.4)	0.69 (0.34-1.39)	0.40
Renal	11 (36.7)	8 (22.9)	1.40 (0.84-2.35)	0.34
Digestive Tract	5 (16.1)	2 (5.7)	1.62 (0.93-2.81)	0.33
AIDS	1 (3.2)	0 (0)	2.17 (0.67-2.81)	0.47
Mechanical ventilation at the onset of infection	25 (80.6)	15 (42.9)	2.71 (1.29-5.69)	0.004
Other infections	14 (45.2)	9 (25.1)	1.54 (0.94-2.52)	0.16
Previous surgery	21 (67.7)	17 (48.6)	1.55 (0.87-2.75)	0.19
Length of ICU stay before CRAB recovery, days	16.9 ± 14.3	19.1 ± 14.1	NA	0.54
APACHE II score at the onset of infection	22.7 ± 5.9	16.0 ± 6.2	NA	≤ 0.001
Septic shock	20 (64.5)	2 (5.7)	3.64 (2.14-6.17)	≤ 0.001

Table 2. Continuation

Variables	30-day mortality		Relative Risk (95% confidence interval)	<i>P</i>
	Non-survivors (n = 31)	Survivors (n = 35)		
Site of infection			NA	0.35
Pneumonia	11 (35.5)	8 (22.9)		
Ventilator-associated pneumonia	10 (32.3)	12 (34.3)		
Urinary tract	2 (6.5)	7 (20.0)		
Primary bloodstream	5 (16.1)	2 (5.7)		
Central venous catheter (CVC)	1 (3.2)	3 (8.6)		
Bloodstream associated with CVC	1 (3.2)	0 (0)		
Intra-abdominal	1 (3.2)	2 (5.7)		
Central Nervous System	0 (0)	1 (2.9)		
Infected	28 (90.3)	28 (80.0)	1.67 (0.62-4.45)	0.41
Polymicrobial infection	1 (3.2)	2 (5.7)	0.70 (0.14-3.54)	0.55
CRAB Bacteraemia	11 (35.5)	3 (8.6)	2.04 (1.32-3,17)	0.008
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at the onset of infection*	216.7 ± 168.0	236.8 ± 101.9	NA	0.69
Appropriate therapy	8 (25.8)	16 (45.7)	0.61 (0.32-0.94)	0.02
Time to start appropriate therapy, days (n=24)	3.12 ± 2.0	5.00 ± 1.9	NA	0.03
Antibiotic association (n = 21)	0 (0)	1 (6.3)	1.46 (0.49-4.33)	0.76

All variables are n (%) or median ± standard deviation.

\* NA, not applicable; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, arterial oxygen pressure/Inspired Oxygen Fraction.

Table 3. *Multivariate analysis of factors associated with 30-mortality*

Variables	AHR (95% CI)	p
Septic Shock	5.01 (2.32–10.01)	<0.001
APACHE II Score at the onset of infection	1.11 (1.04–1.18)	0.002
Appropriate therapy	0.48 (0.21–1.12)	0.09

AHR, adjusted hazard ratio. CI, confidence interval.

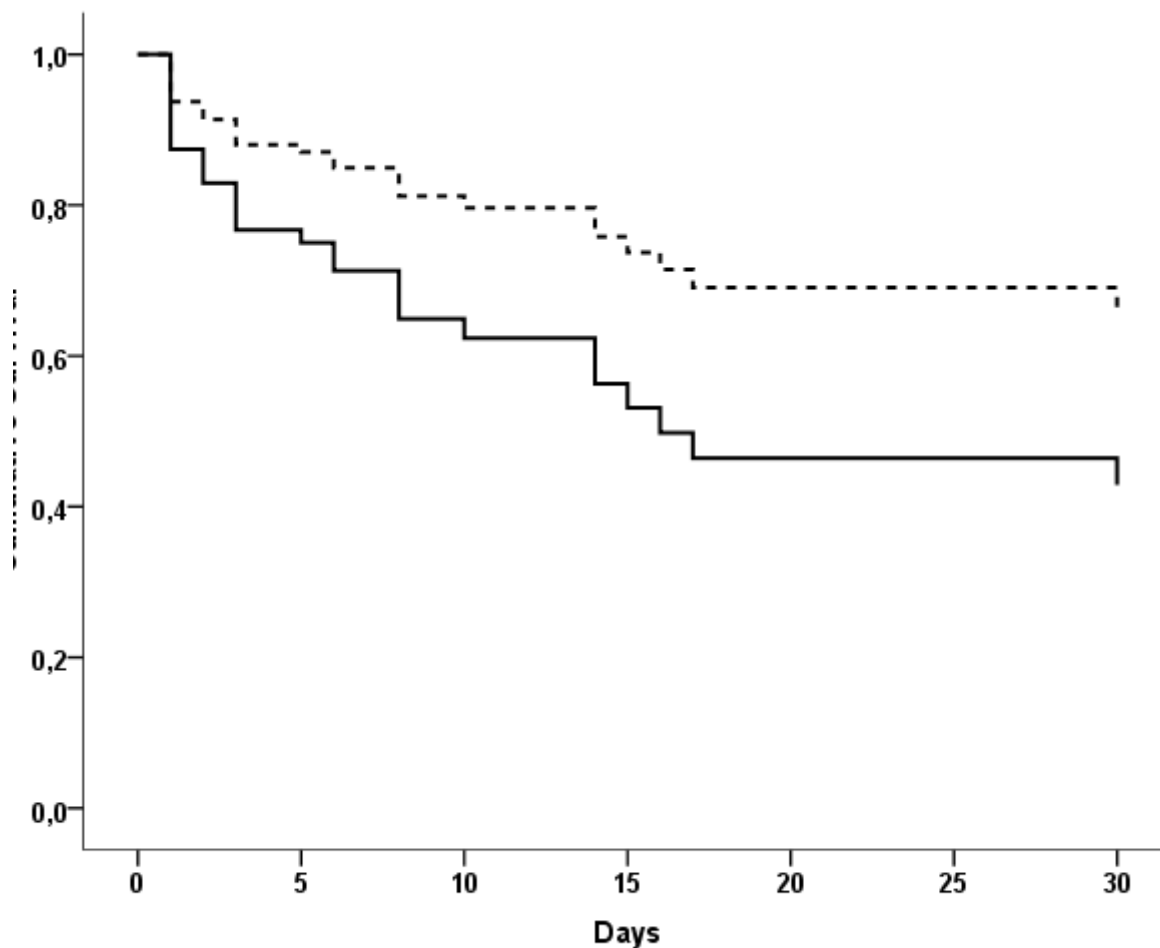


Figure 1. *Adjusted survival curves of patients according to administration of appropriate therapy (P value for this variable = 0.09). Mortality rates of the 24 patients who received appropriate therapy (scattered line) = 76/1000 patients-day. Mortality rates of the 42 patients who did not received appropriate therapy (continuous line) = 255/1000 patients-day. Survival curves adjusted for APACHE II score at the onset of infection and presentation with septic shock.*

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

O *A. baumannii* emergiu, nas últimas duas décadas, como um dos mais importantes patógenos hospitalares, sendo a principal preocupação o aumento crescente da resistência aos carbapenêmicos – antimicrobianos usualmente preconizados para o tratamento dessas infecções.<sup>[2,3,35]</sup> A disseminação do ABRC tem sido observada mundialmente, inclusive com disseminação clonal entre hospitais,<sup>[29]</sup> cidades<sup>[41,78]</sup> e até mesmo entre continentes.<sup>[88]</sup>

O objetivo deste estudo foi estabelecer a taxa de mortalidade, em 30 dias, de pacientes colonizados e/ou infectados por ABRC durante um surto em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de Porto Alegre, bem como os fatores preditores de mortalidade, o mecanismo de resistência envolvido e a epidemiologia molecular dos isolados, uma vez que é consenso na literatura a relevância clínica e epidemiológica desse agente.

A mortalidade geral hospitalar foi de 69,7% e, em 30 dias, de 47%. Choque séptico e escore de gravidade APACHE II no início da infecção e/ou colonização foram os fatores preditores independentes associados à mortalidade em 30 dias na análise multivariada. A administração apropriada de antimicrobiano não alcançou significância estatística no modelo final, mas uma forte tendência a taxas menores de mortalidade nos pacientes que receberam terapia apropriada foi observada. O mecanismo de resistência envolvido foi a produção de OXA-23, e todas as cepas testadas mostraram-se sensíveis à polimixina B e tigeciclina. Entre os isolados submetidos à tipagem molecular, identificaram-se quatro clones distintos, de modo que 91,7% pertenciam ao clone A ou B.

A maioria dos pacientes foi tratado com polimixina B, porém, o tempo para o início do tratamento foi tardio e a dose prescrita foi consideravelmente abaixo das doses recomendadas (1,5 a 2,5 mg/kg/dia). Lembrando que, atualmente, tende-se a recomendar as doses mais altas possíveis e que cada hora de atraso no início da terapia antimicrobiana aumenta o risco de mortalidade em pacientes com choque séptico, tais fatos podem ter contribuído de modo definitivo para a diminuição do efeito da terapia no desfecho.

Uma possível explicação para a inadequação da terapia antimicrobiana é o desconhecimento acerca da farmacodinâmica e da farmacocinética no uso da polimixina e ainda o receio da toxicidade renal, uma vez que a droga reemergiu no cenário apenas na última década, com o advento da multirresistência, e a literatura acerca do assunto é recente e escassa. Além disso, muitos clínicos ainda subestimam a patogenicidade do *Acinetobacter*, acreditando ser controverso seu papel nos desfechos clínicos de pacientes críticos.

Das cepas de ABRC encaminhadas para tipagem molecular, todas possuíam o gene OXA-51 (intrínseco ao *A. baumannii*) e, de acordo com a maioria dos surtos descritos na literatura mundial, a produção de OXA-23 foi o mecanismo de resistência identificado.

O reconhecimento de quatro clones distintos, porém sendo a imensa maioria pertencente a dois clones, evidencia a disseminação cruzada do ABRC durante o período de surto. Como relatado em estudos prévios, uma vez introduzido no ambiente hospitalar, o ABRC dissemina-se rapidamente, sobretudo através da transmissão cruzada, por falha na adesão às medidas básicas de prevenção de infecção.<sup>[5]</sup> A intensificação dessas medidas e a vigilância sistemática, juntamente



com um efetivo programa de uso restrito de antimicrobianos, são relevantes para o controle da disseminação do ABRC nas instituições hospitalares.

O estudo apresenta algumas limitações: primeira, a metodologia retrospectiva, porém, a maioria das variáveis era objetiva, e as possíveis variáveis subjetivas, como a classificação do ABRC em colonizante ou infectante, foram identificadas através de busca prospectiva pelos controladores de infecção da instituição; segunda, o teste de sensibilidade à polimixina B e à tigeciclina foi realizado apenas em uma amostra dos isolados de ABRC; terceira, a tipagem molecular para identificação do mecanismo de resistência também não foi realizada na totalidade dos isolados, porém, o surto ocorreu em paralelo com os demais hospitais da cidade, e através de um estudo foi identificado que maioria dos ABRC isolados em diferentes hospitais era produtor de OXA-23; quarta, é possível que alguns dos isolados sejam pertencentes a outras espécies do complexo *A. calcoaceticus* – *A. baumannii* por não terem sido todos testados para o gene *bla<sub>oxa</sub>*.

51.

Contudo, acreditamos, com este estudo, ter adicionado informações ao conhecimento sobre a epidemiologia do ABRC e suas implicações clínicas. Reforçamos a ideia de que ainda há um amplo espaço para discussão acerca desse importante patógeno hospitalar, principalmente relacionada com seu tratamento e que, diante das atuais evidências, embora escassas, seu papel no aumento da mortalidade é cada vez menos controverso.

## ANEXOS

### Instrumento de Pesquisa

#### Dados de Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Sexo: ( )M ( )F Idade: \_\_\_ anos Data Internação HED: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Unidade: \_\_\_\_\_

Data Internação CTI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

Doença(s) de Base: ( )CV ( )Pulmonar ( )SNC ( )DIGEST ( )IRCrônica ( )IRA

( )NEO ( )DM ( )HIV/SIDA ( )\_\_\_\_\_

#### Cultura positiva para ARC:

Material: ( )hemocultura ( )urina ( )ATQ ( )escarro ( )líquor ( )\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Nº dias CTI até cultura positiva: \_\_\_\_\_

Perfil de Sensibilidade: ( )ampicilina+sulbactama ( )cefepima ( )ceftazidima ( )ciprofloxacino

( )amicacina ( )tigeciclina ( )piperacilina-tazobactama MIC Polimixina: \_\_\_\_\_

Tipo: ( )colonizante ( )infectante

Se infectante, topografia: ( )Pneumonia ( )PAVM ( )IVAS

( )Infecção Urinária ( )Infecção Cirúrgica ( )Sepses abdominal

( )SNC ( )Sepses Primária ( )Sepses x CVC ( )\_\_\_\_\_

#### Infecção Polimicrobiana: ( )S ( )N

Se sim, agente: ( )MSSA ( )MRSA ( )VRE

( )Pseudomonas – Perfil: ( )carbapenêmico ( )ceftazidima ( )aztreonan

( )ESBL – ( )E coli ( )Klebsiella ( )Proteus

( )CESP – Perfil: ( )cefepima

( )\_\_\_\_\_

**Tratamento para ARC:**

ATB 1: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_ intervalo: \_\_\_\_\_ início: \_\_/\_\_/\_\_ fim: \_\_/\_\_/\_\_ n°dias: \_\_\_\_

ATB 2: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_ intervalo: \_\_\_\_\_ início: \_\_/\_\_/\_\_ fim: \_\_/\_\_/\_\_ n°dias: \_\_\_\_

ATB 3: \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_ intervalo: \_\_\_\_\_ início: \_\_/\_\_/\_\_ fim: \_\_/\_\_/\_\_ n°dias: \_\_\_\_

Tempo para início do tratamento: ( )1dia ( )2dias ( )3dias ( )>3dias

Necessidade de diálise após início do tratamento: ( )S ( )N

Se sim: ( )convencional ( )hemolenta. N° dias tratamento até início diálise: \_\_\_\_\_

Creatinina no início do tratamento: \_\_\_\_\_ No último dia do: \_\_\_\_\_

Creatinina + alta durante o tratamento: \_\_\_\_\_ N° dias após início: \_\_\_\_\_

**Infecção Concomitante:** ( )S ( )N

Se sim, topografia: ( )Pneumonia ( )PAVM ( )IVAS

( )Infecção Urinária ( )Infecção Cirúrgica ( )Sepses abdominal

( )SNC ( )Sepses Primária ( )Sepses x CVC ( )\_\_\_\_\_

Se sim, agente: ( )MSSA ( )MRSA ( )VRE

( )Pseudomonas – Perfil: ( )carbapenêmico ( )ceftazidima ( )aztreonan

( )ESBL – ( )E coli ( )Klebsiella ( )Proteus

( )CESP – Perfil: ( )cefepima

( )\_\_\_\_\_

Tratamento adequado da infecção concomitante: ( )S ( )N

**Uso prévio de ATB**(das 48h prévias isolamento ARC até 4 semanas): ( )S ( )N

Se sim, ATB1: \_\_\_\_\_ N° dias: \_\_\_\_\_

ATB2: \_\_\_\_\_ N° dias: \_\_\_\_\_

ATB3: \_\_\_\_\_ N° dias: \_\_\_\_\_

ATB4: \_\_\_\_\_ N° dias: \_\_\_\_\_

ATB5: \_\_\_\_\_ N° dias: \_\_\_\_\_

**Gravidade:**

Escore (no dia da cultura positiva para ACR) APACHE II: \_\_\_\_\_ Charlson: \_\_\_\_\_

Uso de vasopressor no momento do isolamento do ARC: ( )S ( )N

Relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no início da infecção: \_\_\_\_\_

VM no momento do isolamento do ARC: ( )S ( )N. Se sim, n<sup>o</sup>. dias: \_\_\_\_\_

VM prévia ao isolamento do ARC: ( )S ( )N. Se sim, n<sup>o</sup> dias: \_\_\_\_\_

SVD no momento do isolamento do ARC: ( )S ( )N. Se sim, n<sup>o</sup>. dias: \_\_\_\_\_

CVC no momento do isolamento do ARC: ( )S ( )N. Se sim, n<sup>o</sup>. dias: \_\_\_\_\_

Cirurgia: ( )S ( )N. Se sim, qual: \_\_\_\_\_

Diálise no momento do isolamento do ARC: ( )S ( )N. Se sim: ( )convencional ( )hemolenta

**Desfecho:**

( )óbito ( )alta do CTI Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ N<sup>o</sup> dias para desfecho: \_\_\_\_\_

VM após isolamento do ARC: ( )S ( )N. Se sim, n<sup>o</sup> dias: \_\_\_\_\_

**Observações:**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---