

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM INFECTOLOGIA

FERNANDA FOREQUE SARMENTO

***ACINETOBACTER* MULTIRRESISTENTE: FATORES DE RISCO E MEDIDAS DE
CONTROLE EM SITUAÇÕES DE SURTO**

VITÓRIA
2012

FERNANDA FOREQUE SARMENTO

**ACINETOBACTER MULTIRRESISTENTE: FATORES DE RISCO E MEDIDAS DE
CONTROLE EM SITUAÇÕES DE SURTO**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Infectologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a conclusão da Residência Médica em Infectologia.
Orientadora: Dr^a Luciana Neves Passos

VITÓRIA
2012

FERNANDA FOREQUE SARMENTO

***ACINETOBACTER* MULTIRRESISTENTE: FATORES DE RISCO E MEDIDAS DE
CONTROLE EM SITUAÇÕES DE SURTO**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Infectologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a conclusão da Residência Médica em Infectologia.

Aprovada em / /

COMISSÃO EXAMINADORA

Dr^a. Luciana Neves Passos
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Dr. José Américo Carvalho
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof^a Dr^a. Tânia Queiroz Reuter Motta
Universidade Federal do Espírito Santo

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

A minha mãe, exemplo de força e determinação, e
quem sempre me incentivou na busca do
conhecimento.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e pelas oportunidades concedidas. Grande mentor de tudo, que me guiou até aqui, e permitiu que eu concluísse mais essa etapa em minha vida!

À Dra Luciana Neves, exemplo de dedicação ao trabalho; pela orientação, sempre com enorme paciência e pela compreensão que me foi dedicada!

Agradeço também a todos que conviveram comigo ao longo desses três anos, em especial ao Dr. Aloísio Falqueto, à Dra.Tânia Reuter, ao Dr. Carlos Urbano, ao Dr. José Américo e a Enfermeira Lourdinha os quais participaram direta ou indiretamente do meu crescimento profissional e certamente, do meu crescimento pessoal.

RESUMO

Acinetobacter baumannii multirresistente (MDR) é um patógeno hospitalar emergente e potencialmente grave. Nos últimos anos, vem sendo isolado de maneira mais freqüente, particularmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde é responsável por diversas infecções graves como infecção de corrente sanguínea, pneumonias, infecção do trato urinário e infecção cirúrgica. Infecções por esse microorganismo são difíceis de tratar dada sua ampla resistência intrínseca e, a partir do início dos anos 90, ao aumento na incidência de pacientes colonizados ou infectados por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem. Sua longa sobrevivência em superfícies secas e em superfícies inanimadas como travesseiros e cortinas contribuem para sua ampla disseminação no ambiente hospitalar o que, somado a sua capacidade em adquirir diversos mecanismos de resistência o torna um agente com grande potencial para causar surtos. Infreqüentemente encontrado na pele humana, relatos de surtos têm sugerido a transmissão deste patógeno entre pacientes através do contato direto com mãos dos profissionais de saúde ou do contato indireto com artigos e superfícies contaminadas. Entre os fatores de risco envolvidos destacam-se o uso prévio de cefalosporinas, carbapenens, fluoroquinolonas e ventilação mecânica. Por conseguinte, para evitar a disseminação de infecções por *Acinetobacter* MDR relacionadas à assistência à saúde, é importante promover o uso racional de antimicrobianos. Para controle de surtos hospitalares, além da estrita adesão às práticas de controle de infecção habituais, faz-se necessário uma limpeza e desinfecção do ambiente adequada, o uso de sistemas de sucção fechados, e, eventualmente, pode ser necessário o fechamento de unidades.

Palavras-chave: “*acinetobacter* multirresistente”. “*acinetobacter* resistente a carbapenem”. “controle de surtos hospitalares”.

ABSTRACT

Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR) is an emerging nosocomial pathogens and potentially serious. In recent years, has been isolated from more frequent, particularly in intensive care units (ICU), which is responsible for several serious infections such as bloodstream infection, pneumonia, urinary tract infection and surgical infection. Infections by this organism are difficult to treat do to its wide intrinsic resistance, and from the early 90s, the increase in the incidence of patients colonized or infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. His long survival on dry surfaces and on inanimate surfaces such as pillows and curtains contribute to its wide spread in the hospital environmental which, together with its ability to acquire multiple resistance mechanisms makes an agent with great potential to cause outbreaks. Infrequently found in human skin, reports of outbreaks have suggested this pathogen transmission among patients through direct contact with hands of health professionals or indirect contact with contaminated items and surfaces. Among the risk factors involved include the prior use of cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones and mechanical ventilation. Therefore, to prevent the spread of MDR *Acinetobacter* infections related to healthcare, it is important to promote rational use of antimicrobials. To control outbreaks in hospitals, in addition to strict adherence to infection control practices usual, it is necessary cleaning and disinfection of a suitable environmental, the use of closed suction systems, and eventually may be necessary to close units.

Key-words: “multidrug-resistant acinetobacter”. “carbapenem-resistant acinetobacter”. “hospitals outbreaks control”.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Proporção de isolados de <i>Acinetobacter</i> resistentes a amicacina, imipenem e ceftazidime em UTI - NNIS (1986-2003).....	16
Gráfico 2 - Evolução da susceptibilidade ao Imipenem em diferentes continentes...	27
Gráfico 3 - Taxa de resistência do <i>Acinetobacter baumannii</i> ao Imipenem nos principais países da Europa (2000-2006).....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da Família Neisseriaceae.....	18
Tabela 2 - Resumo da distribuição e contexto genético das enzimas tipo OXA em <i>A. baumannii</i>	23
Tabela 3 - Tipos de mutações que mudam os alvos ou as funções celulares encontrados em espécies de <i>Acinetobacter</i>	25
Tabela 4 - Agentes antimicrobianos usados para definir MDR, XDR e PDR para <i>Acinetobacter</i> spp.....	31
Tabela 5 - Itens envolvidos na contaminação do ambiente em surtos por <i>A. baumannii</i>	36
Tabela 6 - Surtos por <i>A. baumannii</i> em locais de assistência à saúde.....	41
Tabela 7 - Características dos quatro períodos do estudo.....	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismos de resistência das Bactérias Gram-negativas e antimicrobianos envolvidos.....	26
Figura 2 - Definições de resistência de espécies de <i>Acinetobacter</i> de acordo com a opção terapêutica e fatores envolvidos no desenvolvimento de resistência.....	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Principais Fatores de Risco para Colonização/Infecção por espécies de <i>Acinetobacter</i> multirresistentes.....	40
---	----

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Medidas para controlar a transmissão de <i>Acinetobacter</i> MDR entre pacientes.....	50
--	----

LISTA DE SIGLAS

ADC - Cefalosporinases derivadas do *Acinetobacter*
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASP SENTRY - Antimicrobial Surveillance Program SENTRY
AVM - Assistência Ventilatória Mecânica
CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC - Centers for Disease Control and Prevention
CIM - Concentração Inibitória Mínima
CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute
CVC - Cateter Venoso Central
ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control
EPI - Equipamentos de Proteção Individual
ESBL - β – lactamase de espectro ampliado
EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA - Food and Drug Administration
IMP - Imipenemase
IRAS - Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
MDR – Multirresistentes ou Multidrug resistant
MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
MYSTIC - Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
NHSN - National Healthcare Safety Network
OMP- Porinas de membrana externa
PAV - Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
PDR - Pandrug resistant
PFGE - Pulsed Field Gel Electrophoresis
PVPI - Polivinilpirrolidona-iodo
SIM-1 - Seul Imipenemase
SVD - Sonda Vesical de Demora
TVPH - Tratamento de Vapor de Peróxido de Hidrogênio
UTI - Unidade de Terapia Intensiva
UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

UTQ - Unidade de Tratamento de Queimados

VIM - Verona imipenemase

VPH - Vapor de Peróxido de Hidrogênio

VRE - *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina

XDR - Extensively drug resistant

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3. MICROBIOLOGIA.....	17
4. HABITAT.....	19
5. MECANISMO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS.....	20
5.1 Enzimas Inativadoras de Antimicrobianos.....	22
5.2 Redução dos Acessos aos Alvos Bacterianos.....	24
5.3 Mutações que mudam os Sítios de Ligação do Antibiótico (Alvos) ou as funções celulares.....	25
6. MULTIRRESISTENTE X AMPLAMENTE RESISTENTE X TOTALMENTE RESISTENTE.....	28
7. EPIDEMIOLOGIA DOS SURTOS.....	32
7.1 A Importância do Ambiente.....	35
8. FATORES DE RISCO PARA AQUISIÇÃO DE ACINETOBACTER MULTIRRESISTENTE.....	39
9. MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE EM SITUAÇÕES DE SURTO.....	41
9.1 Introdução de Novas Tecnologias.....	53
10. OPÇÕES TERAPÊUTICAS.....	57
11. CONCLUSÃO.....	61
12. REFERÊNCIAS.....	63

1. INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) causadas por microorganismos multirresistentes (MDR) são importante problema de saúde pública, aumentando custos diretos e indiretos e resultando em elevada morbidade e mortalidade. *Acinetobacter* MDR tem sido implicado como agente etiológico destas infecções em todas as topografias, sendo freqüentemente relacionado a surtos em unidades hospitalares, o que pode ser atribuído, entre outros fatores, à sua habilidade em sobreviver por longos períodos em ambiente e superfícies (JAWAD et al., 1996).

As bactérias do gênero *Acinetobacter* são saprófitas amplamente distribuídas na natureza, sendo mais comumente encontradas na água e no solo além de alimentos e flora normal de animais. Toleram uma ampla variedade de temperatura e pH e utilizam uma grande diversidade de substrato para seu crescimento. Estão presentes na flora da pele, particularmente em região axilar, inguinal e ponta dos dedos e, amplamente distribuídos no ambiente hospitalar especialmente em locais úmidos como torneiras, pias, umidificadores e qualquer equipamento de ventilação que forme aerossóis e, por conseguinte, causar infecção; especialmente em pacientes imunocomprometidos. Elevadas taxas de colonização da pele, trato respiratório e digestivo já foram descritos em muitos surtos de infecção hospitalar; particularmente, surtos envolvendo pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, sob ventilação mecânica (CHOI et al., 2010).

O *Acinetobacter* é caracteristicamente um patógeno relacionado a infecções nosocomiais, particularmente aquelas relacionadas a dispositivos invasivos e aos procedimentos. Todavia, salvo em pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV), é um agente etiológico pouco habitual nas demais IRAS, sendo isolado em menos de 3% de todos os materiais clínicos (National Healthcare Safety Network - NHSN, 2008).

Dados do Antimicrobial Surveillance Program (ASP) SENTRY (1997-2008) mostram o *Acinetobacter* spp. como o quinto agente causador de pneumonia associada à assistência à saúde; isolado em 6,8% das pneumonias. Na América Latina, essa

prevalência difere um pouco onde os não fermentadores passam ao primeiro lugar, tendo o *Acinetobacter* uma taxa de incidência de 13,3% (JONES, 2010).

O desenvolvimento de resistência aos carbapenems (Gráfico 1) foi descrito a partir de 1991 e estudos microbiológicos recentes têm reportado taxas de resistência em torno de 30%, porém, observam-se importantes diferenças geográficas (ROSSI et al., 2008; NHSN, 2008).

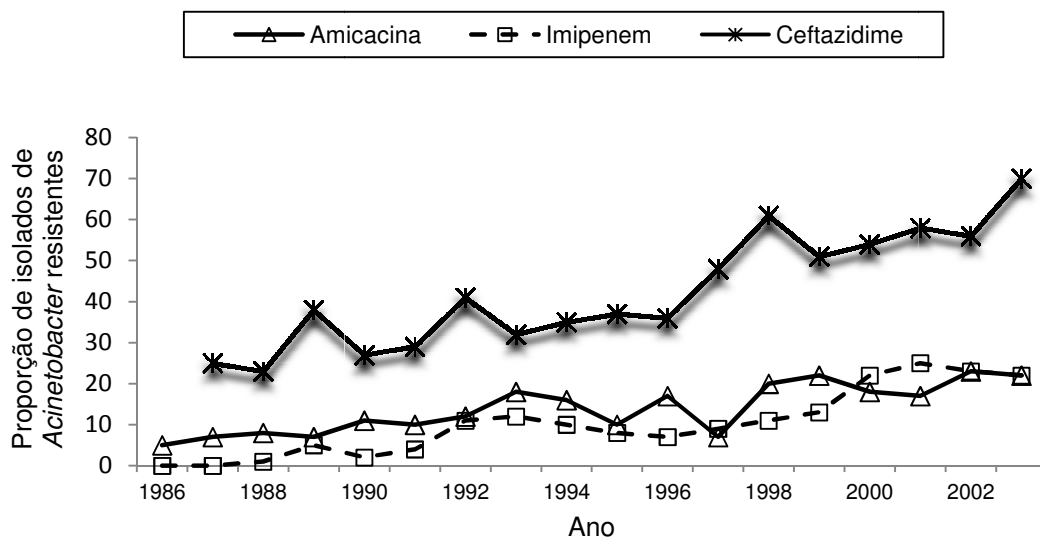


Gráfico 1 - Proporção de isolados de *Acinetobacter* resistentes a amicacina, imipenem e ceftazidime em UTI – NNISS (1986-2003)

Fonte: Adaptado de GAYNES et al., 2005

De acordo com o Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC), obtido a partir de isolados de *Acinetobacter* provenientes de 28 hospitais europeus no ano de 2007, a sensibilidade ao meropenem e ao imipenem são aproximadamente 74,1% e 78,9%, respectivamente; valores superiores aos encontrados na América Latina (TURNER, 2009). Por outro lado, o ASP SENTRY (2007) reporta taxas de sensibilidade ao imipenem na Europa em torno de 58,1%, substancialmente inferiores ao MYSTIC (GALES; JONES; SADER, 2011).

Em decorrência do aumento de infecções causadas por *Acinetobacter* MDR, do aumento de sua resistência em todos os continentes e das escassas opções terapêuticas atuais, muitas incertezas e indagações têm sido geradas no meio científico, suscitando um número crescente de estudos publicados referente a esse

assunto. Desta maneira, torna-se necessário uma melhor revisão acerca do tema a fim de verificar a existência de possíveis fatores de risco associados à infecção ou colonização por *Acinetobacter* MDR assim como a necessidade de avaliar as medidas verdadeiramente eficazes para o controle deste agente no ambiente hospitalar.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Nesse trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados *Pubmed* (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), compreendendo artigos publicados em língua inglesa no período de 01 de janeiro de 1995 e 01 de agosto de 2011, realizando-se busca com os localizadores “carbapenem-resistant acinetobacter”, “multidrugresistant acinetobacter”, “healthcare–associated infections”, “Acinetobacter resistance”, “Outbreak Acinetobacter”, “Acinetobacter AND control”. Foram encontrados 1748 artigos relacionados, dentre os quais 25, compreendendo artigos de revisão e caso-controle foram selecionados. Alguns artigos de interesse, identificados a partir da bibliografia de outros artigos, e dados atualizados obtidos a partir do site www.cdc.gov/hai e www.cdc.gov/nhsn também foram incluídos.

3. MICROBIOLOGIA

O gênero *Acinetobacter* só foi estabelecido em 1971. Sua denominação provém do grego *akinetose* e significa motilidade reduzida (In: MANDELL, 2010). Até meados de 1910 era classificado como *Micrococcus calcoaceticus* em decorrência de seu pequeno tamanho e de ter sido primeiramente isolado a partir do enriquecimento do solo com meio de cultura contendo acetato de cálcio. (BEIJERINCK apud MANCHANDA; SANCHAITA; SINGH, 2010, p. 292). Em 1986, baseado em diferenças genéticas, 12 diferentes espécies foram reconhecidas e algumas formalmente nomeadas, incluindo *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lowffii*, *A. calcoaceticus* e *A. baumannii*.

Este gênero tem uma ampla história taxonômica. Antes da década de 1970, era freqüentemente identificado como outro microorganismo por apresentar propriedades bioquímicas e expressão fenotípicas inespecíficas. Foi primeiramente descrito em 1908 como *Diplococcus mucosus* e identificado pela ausência de características comuns como: imobilidade, ausência de cor, incapacidade para reduzir nitratos e para fermentar a lactose as quais delinearão uma ampla variedade de denominações ao longo dos anos.

Estudos subseqüentes definiram mais precisamente o gênero *Acinetobacter* e o incluíram na família Neisseriaceae. (Tabela 1). São bactérias que apresentam a forma de bacilo durante a fase de crescimento rápido e de cocobacilo na fase estacionária; aeróbios estritos, Gram-negativos, não fermentadores da lactose, catalase positivo, oxidase negativo; geralmente encapsulados e imóveis. Crescem em Agar padrão, entre 20^o- 30 °C e são freqüentemente confundidos com *Neisseria* ou *Moraxella* à técnica de Gram.

Tabela 1 - Características da Família Neisseriaceae

Características	Gênero			
	<i>Acinetobacter</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Moraxella</i>	<i>Kingella</i>
FORMA	Cocobacilo	Diplococo	Diplococo	Cocobacilo
OXIDASE	-	+	+	+
CATALASE	+	+	+	-
REDUÇÃO DO NITRATO	-	+	±	+
ÁCIDO A PARTIR DA GLICOSE	±	-	-	+

+, presente; -, ausente.

Fonte: Adaptado de MANDELL et al., 2010

Recentes esforços estão voltados para a classificação taxonômica e melhor discriminação das espécies do gênero *Acinetobacter*. Referências publicadas antes de meados de 1980 reconheciam ora uma espécie, *Acinetobacter calcoaceticus*, com duas subespécies (var. *anitratus* e var. *lwoffii*) ora duas espécies, *A. calcoaceticus* e *A. lwoffii*. As duas subespécies e as espécies se distinguem pela

capacidade do *A. calcoaceticus* var. *anitratu*s produzir ácido a partir da glicose e da incapacidade da var. *Iwoffi* a fazê-lo. (In: MANDELL, 2010).

Estudos mais contemporâneos, utilizando técnicas de hibridização reconhecem mais de 30 espécies, dentre as quais 18 estão formalmente nomeadas e pelo menos 21 são cepas genômicas ou "genospecies". Dada a semelhança genética, a diferenciação dessas genoespécies através de testes fenotípicos é complexa. Sendo assim, para a prática clínica, adota-se a terminologia complexo *Acinetobacter baumannii*–*Acinetobacter calcoaceticus* (que corresponde as genoespécies 1,2,3,13,) para as espécies freqüentemente associadas a doenças em humanos, representando 80% das amostras clínicas (KARAGEORGOPOULOS; FALAGAS, 2008; MANCHANDA, SANCHAITA, SINGH, 2010).

Recentes estudos têm demonstrado a presença do *A. baumannii*-*A. calcoaceticus* em reservatórios incomuns, como por exemplo, artrópodes e comidas; todavia, em um estudo realizado por Berlau e outros (apud FOURNIER; RICHET, 2006, p.693), acerca da distribuição de espécies de *Acinetobacter* encontrados na pele de profissionais de saúde revelou que tal espécie tratou-se apenas de 1,3% das amostras.

4. HABITAT

Acinetobacter se distingue de outros membros da família Neisseriaceae pela simplicidade de suas necessidades para crescimento. A habilidade de usar uma variedade de fontes de carbono através de diversas vias metabólicas expande seu habitat. Gêneros relacionados, como *Moraxella* e *Kingella* são parasitas de animais de sangue quente, enquanto *Acinetobacter* é um microorganismo de vida livre, podendo ser encontrado no solo, água, animais e humanos, além de objetos animados e inanimados. É capaz de sobreviver no ambiente por aproximadamente 20 dias com umidade relativa em torno de 31%, daí o ambiente e os equipamentos hospitalares servirem de reservatórios secundários (JAWAD apud FOURNIER; RICHET, 2006, p.693).

O *Acinetobacter baumannii* é mais comumente encontrado no solo e na água todavia, pode estar presente em alimentos como peixes, vegetais, aves e até carnes. Similarmente à *Escherichia coli*, o *A. baumannii* vem sendo isolado em alguns vegetais crus e frutas frescas; embora ainda existam poucos dados acerca do seu papel na cadeia alimentar. Berlau e outros (apud FOURNIER; RICHET, 2006 p. 693) detectaram a presença do *A. baumannii* em 17% dos vegetais, dentre eles tomates, repolho, cenoura, rabanete, couve-flor, alface, pepino, pimentão além de maçãs, melão, feijão e cogumelos e concluem que a comida hospitalar poderia, desta forma, ser fonte de aquisição deste microorganismo. Neste mesmo estudo, avaliou-se as espécies de *Acinetobacter* envolvidas e o complexo *A.baumannii-A.calcoaceticus* correspondeu a 56% de todos os isolados encontrados.

O *Acinetobacter* é infreqüentemente cultivado a partir de fontes humanas, incluindo a pele, saliva, urina, fezes e secreções vaginais. Seu isolamento a partir da pele de pacientes não hospitalizados é normalmente baixa, porém, em 2003, durante um estudo realizado num hospital terciário militar no Texas, 18 (12%) dos 151 soldados admitidos por lesões, provenientes da guerra do Iraque ou Afeganistão, apresentaram culturas positivas para *Acinetobacter* MDR sem sinais clínicos associados ou qualquer evidência de infecção (amostras obtidas a partir de swabs provenientes da região axilar, inguinal e feridas abertas). A colonização foi presumidamente atribuída ao ambiente, embora não comprovada (DAVIS et al., 2005).

5. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

A resistência bacteriana aos antimicrobianos está aumentando sua prevalência no mundo todo. Até meados dos anos 70, isolados clínicos de *Acinetobacter* spp. eram comumente sensíveis a monoterapia ou terapia combinada com gentamicina, minociclina, ácido nalidíxico, ampicilina ou carbenicilinas. Desde então, observa-se uma resistência em franca ascensão a vários grupos de antimicrobianos; inicialmente observados com as cefalosporinas de terceira e quarta geração,

seguidos pelas fluoroquinolonas e aminoglicosídeos e, a partir do final da década de 80 aos carbapenems (MANCHANDA, SANCHAITA, SINGH, 2010).

Resistência é uma causa significativa de excesso de morbidade, mortalidade, e custo. Numerosos relatos têm enfatizado a necessidade de uso de antimicrobianos em menor quantidade e de melhor maneira, melhora no controle de infecções, e o desenvolvimento de novos agentes a fim de reduzir o aparecimento de microorganismos multirresistentes e otimizar terapêuticas.

O aumento da incidência de infecções por *A. baumannii* multirresistente decorre da sua habilidade em sobreviver em reservatórios humanos e no ambiente e da sua elevada plasticidade genética. Trata-se de um patógeno com resistência intrínseca a diversos antimicrobianos, relacionada a baixa permeabilidade da membrana externa, sistema ativo de efluxo, produção de β -lactamases e de enzimas inativadoras de outros antimicrobianos. Adicionalmente, sua resistência adquirida ocorre através da aquisição de material genético pela transferência de plasmídeos, transposons e integrons (SOULI, GALANI, GIAMARELLOU, 2008).

O mecanismo mais comum de resistência aos β -lactâmicos é a degradação enzimática por β -lactamases. Contudo, dada a natureza complexa desse patógeno, muitas vezes, múltiplos mecanismos trabalham em conjunto para produzirem o mesmo fenótipo. A disseminação clonal de cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenem, mundialmente, é motivo de preocupação; dadas as escassas opções terapêuticas. Para alguns antimicrobianos tais como cefalosporinas de amplo espectro (quarta geração), imipenem, tobramicina, amicacina e fluoroquinolonas, permanecem relativamente sensíveis, mas a Concentração Inibitória Mínima (CIM) destes antimicrobianos têm aumentado substancialmente na última década.

Os mecanismos de resistência antimicrobiana do *A. baumannii* dividem-se em três categorias: enzimas inativadoras de antimicrobianos, reduzido acesso ao alvo bacteriano e mutações que mudam os alvos ou as funções celulares. A associação desses mecanismos num mesmo microorganismo é possível e tem sido observado com freqüência (MARAGAKIS, PERL, 2008).

5.1 Enzimas Inativadoras de Antimicrobianos

Espécies de *Acinetobacter* possuem uma grande variedade de β -lactamases que hidrolisam e conferem resistência às penicilinas, cefalosporinas e carbapenens. As β -lactamases são enzimas que rompem o anel β -lactâmico, inativando o antibiótico. Essas enzimas são classificadas de acordo com a sua preferência por certo substrato (classificação de Bush) ou de acordo com sua homologia na seqüência de aminoácidos (classificação de Ambler). Dentre as principais β -lactamases destacam-se as do tipo Amp-C também denominadas cefalosporinases derivadas do *Acinetobacter* (ADC), β -lactamases de amplo espectro (ESBL) e carbapenemases.

A. baumannii possui Amp C de origem cromossomal e, diferentemente das enzimas Amp C encontradas em outros gram-negativos, sua expressão é regulada pela seqüência promotora denominada IS*Aba 1*. A presença desse elemento correlaciona-se a hiperexpressão de Amp C a qual confere resistência as cefalosporinas de amplo espectro, salvo cefepime e carbapenêmicos os quais não são hidrolisados por essa enzima (MANCHANDA, SANCHAITA, SINGH, 2010).

Algumas variantes (PER-1, VEB-1, TEM-1, TEM-2, CARB-5) das ESBL, pertencentes à Classe A de Ambler, também têm sido descritas para o *A. baumannii*, porém, sua verdadeira prevalência é desconhecida dada sua difícil detecção laboratorial, sobretudo pela presença de outros mecanismos que interferem nos testes de ESBL, especialmente na presença de AmpC (PELEG, SEIFERT, PATERSON, 2008).

Dentre todas as β -lactamases, as carbapenemases adquiridas têm se tornado um problema de saúde pública. Diferentes surtos causados por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos têm sido associados à produção dessas enzimas, principalmente as Oxacilinases (classe D de Ambler) e, em menor proporção às metalo- β -lactamases (classe B de Ambler).

Metaloenzimas são prevalentes em algumas regiões, especialmente no leste da Ásia. Algumas variações, como as IMP (Imipenemase), VIM (Verona Imipenemase) e o tipo SIM-1 (Seul Imipenemase) já foram identificadas a partir do *Acinetobacter*

baumannii. Todas conferem elevada resistência aos carbapenems e outros β -lactâmicos, exceto o Aztreonam. Por localizarem-se em elementos genéticos móveis, podem ser facilmente transferidos entre diferentes cepas de uma mesma espécie ou entre diferentes bactérias, aumentando significativamente seu risco de disseminação (PELEG, SEIFERT, PATERSON, 2008).

Carbapenemases pertencentes à classe molecular D (OXA enzimas) têm emergido globalmente como o principal mecanismo responsável pela resistência ao carbapenem nestas espécies, tendo sido relatados surtos a partir destes no Brasil. A expressão dessas enzimas também exige a inserção do *ISAbal1*. Para sua identificação faz-se necessário o uso de técnicas moleculares.

Mais de 150 variantes diferentes de OXA já foram descritas. Os subtipos de OXA que possuem elevada similaridade genética fazem parte de um mesmo subgrupo filogenético. Até o momento, já foram descritas OXA de cinco subgrupos baseadas na variação da sequência homóloga: OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-58, OXA-51 e OXA-143, conforme descrito na Tabela 2. (PELEG, SEIFERT, PATERSON, 2008).

Tabela 2: Resumo da distribuição e contexto genético das enzimas tipo OXA em *A. baumannii*

Subtipo	Localização	Distribuição
OXA-51-like	Cromossomal	Ocorrência natural na espécie <i>A. baumannii</i>
OXA-23-like	Cromossomal e Plasmidial	Europa, Austrália, Coréia, Tahiti, China, Singapura, Brasil, EUA, Vietnã, Líbia
OXA-58-like	Cromossomal ou Plasmidial	França, Espanha, Bélgica, Turquia, Romênia, Itália, EUA, Argentina, Grécia, Áustria
OXA-24-like	Cromossomal ou Plasmidial	Espanha, Bélgica, EUA, Portugal
OXA-143	Plasmidial	Brasil ?

Fonte: PELEG, SEIFERT, PATERSON, 2008

Nota: Dados adaptados pelo autor

A OXA-23 foi primeiramente identificada na Escócia, em 1985 e, desde então, surtos desta vêm sendo descritos em todo o mundo, com casos relatados na Alemanha e Ásia. Na América Latina, isolados de *Acinetobacter* produtor de OXA-23 já foram

reportados na Argentina, Brasil e Colômbia. A disseminação mundial dos genes bla_{OXA} é uma preocupação crescente, visto que essas cepas são resistentes aos carbapenems e a quase todos os demais antimicrobianos freqüentemente ativos contra espécies de *Acinetobacter* (MANCHANDA, SANCHAITA, SINGH, 2010).

O primeiro caso descrito de *Acinetobacter* produtor de OXA-23 no Brasil foi na cidade de Curitiba, em 2003, em dois hospitais universitários de nível terciário, porém, o primeiro surto por este patógeno foi descrito em 1996, no Hospital das Clínicas em São Paulo onde 71 casos de colonização e infecção por *A. baumannii* sensível apenas a polimixina B foram identificados no período de dezembro de 1992 e fevereiro de 1993 (LEVIN et al., 1996).

Recentemente, uma nova carbapenemase da classe D, com 63% de semelhança à OXA-23 foi detectada no Brasil. Denominada OXA-143, é capaz de hidrolizar penicilinas, oxacilina, meropenem e imipenem, salvo as cefalosporinas de espectro expandido. Mantém susceptibilidade a ampicilina-sulbactam, colistina, tigeciclina e netilmicina. (ROSSI, 2010).

5.2 Redução dos Acessos aos Alvos Bacterianos

A resistência aos β -lactâmicos também tem sido atribuída a mecanismos não enzimáticos como modificações na permeabilidade da membrana externa do *Acinetobacter* spp. A bicamada lipídica da membrana externa dos gram-negativos é impermeável a compostos hidrofóbicos como os carbapenêmicos. Por conseguinte, canais protéicos transportadores, denominados porinas de membrana externa (OMP) são essenciais para o transporte do antimicrobiano para dentro da célula a fim de acessar o alvo bacteriano. Deste modo, modificações na estrutura molecular das porinas podem, por exemplo, resultar em menor entrada de β -lactâmicos no espaço periplasmático, com subsequente amplificação da atividade da β -lactamase.

Modificações na estrutura molecular das porinas ou na sua expressão genética são mecanismos utilizados pelo *Acinetobacter* spp. para se protegerem da ação dos

carbapenêmicos. Entretanto, seu real impacto e prevalência permanecem desconhecidos.

5.3 Mutações que mudam os Sítios de Ligação do Antibiótico (Alvos) ou as funções celulares

Os antibióticos ligam-se a sítios específicos na bactéria. Se esse sítio for alterado, o antibiótico não pode efetivar a ligação e torna-se ineficiente contra a mesma. Estes mecanismos de resistência (Tabela 3) envolvem mutações pontuais, como a produção de bombas de efluxo ou outras proteínas.

Tabela 3: Tipos de Mutações que mudam os alvos ou as funções celulares encontrados em espécies de *Acinetobacter*

Mecanismos de resistência	Antimicrobiano envolvido
Mutação DNA-topoisomerase	Quinolonas
Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos	Aminoglicosídeos
Produção de Bombas de Efluxo	Tigeciclina, Aminoglicosídeos, Quinolonas, Tetraciclina
Modificações do lipopolissacarídeo da Membrana celular	Colistina

Fonte: Adaptado de MANCHANDA, SANCHAITA, SINGH, 2010

As bombas de efluxo, presentes em todas as células, são responsáveis pelo transporte de compostos tóxicos para fora da célula. Elas têm capacidade de exportar ativamente β -lactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas e até citoplasma da célula. Em decorrência da baixa permeabilidade da membrana externa nos bacilos gram-negativos, quando sistemas ativos de efluxo estão presentes, o antimicrobiano terá dificuldade para penetrar novamente através da membrana externa, depois de ter sido expulso da célula. Desta forma, a hiperexpressão desse sistema, decorrente de mutações, associado à perda de porinas contribuem para a multirresistência.

A resistência às quinolonas é mediada por alterações na DNA topoisomerase, por bombas de efluxo e por modificações dos lipopolissacarídeos a partir de mutações em ambas as enzimas *gyrA* e *parC* topoisomerases (MARAGAKIS, PERL, 2008).

O mecanismo de resistência mais importante que inativa os aminoglicosídeos é a produção de enzimas codificadas por genes que estão associadas aos integrons de classe 1. Essas enzimas (acetiltransferases, nucleotidiltransferases e fosfotransferases) modificam a estrutura do antimicrobiano tornando-o inativo (PELEG, SEIFERT, PATERSON, 2008).

A resistência à colistina provavelmente associa-se a modificações na membrana celular bacteriana, por exemplo, nos lipopolissacarídeos, o que interfere na sua atuação no alvo bacteriano. A resistência às tetraciclina, por sua vez, decorre da expressão de sistemas específicos de efluxo e também por sistemas de efluxo multidrogas. A tigeciclina, um novo antimicrobiano da classe das glicilciclina, também é um substrato para esse sistema de efluxo (SOULI, GALANI, GIAMARELLOU, 2008). Os principais mecanismos de resistência encontram-se descritos na Figura 1.

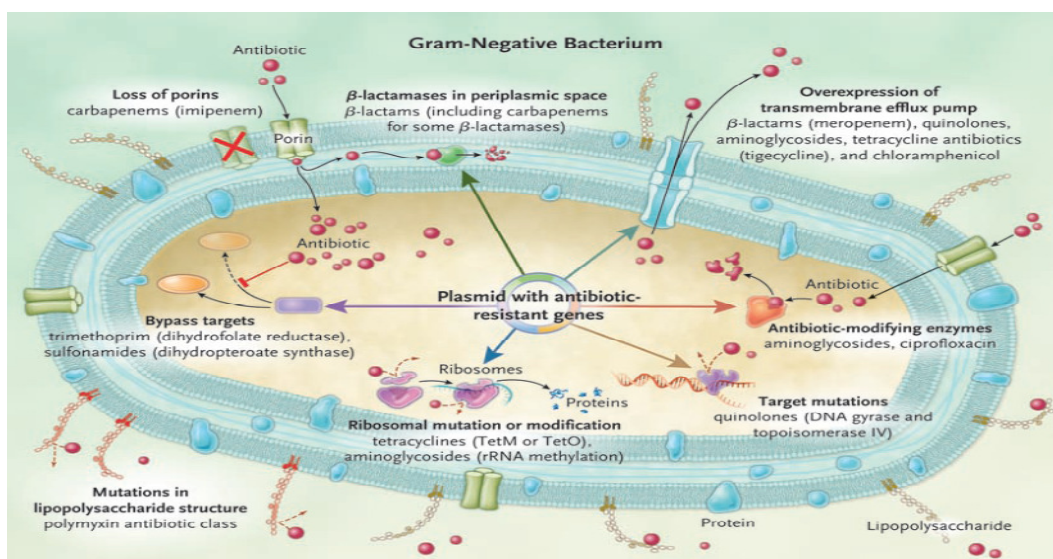


Figura 1 – Mecanismos de resistência das Bactérias Gram-negativas e antimicrobianos envolvidos

Fonte: PELEG, HOOPER, 2010.

Há diferenças significantes na resistência ao *Acinetobacter* de acordo com a região, país, centros e até mesmo entre as unidades de um hospital, entretanto, há uma tendência ascendente de resistência em todo o mundo. O uso extensivo de antimicrobianos no ambiente hospitalar tem levado ao rápido aparecimento de isolados de *A. baumannii* multiresistentes. Em 2007, dados da América do Norte e

da Ásia-Pacífico revelam sensibilidade ao imipenem discretamente superiores (61,5% de 226 e 69,4% de 669, respectivamente) aos da Europa e América Latina (58,1% de 253 e 58% de 288, respectivamente) (Gráfico 2) (GALES, JONES, SADER, 2011).

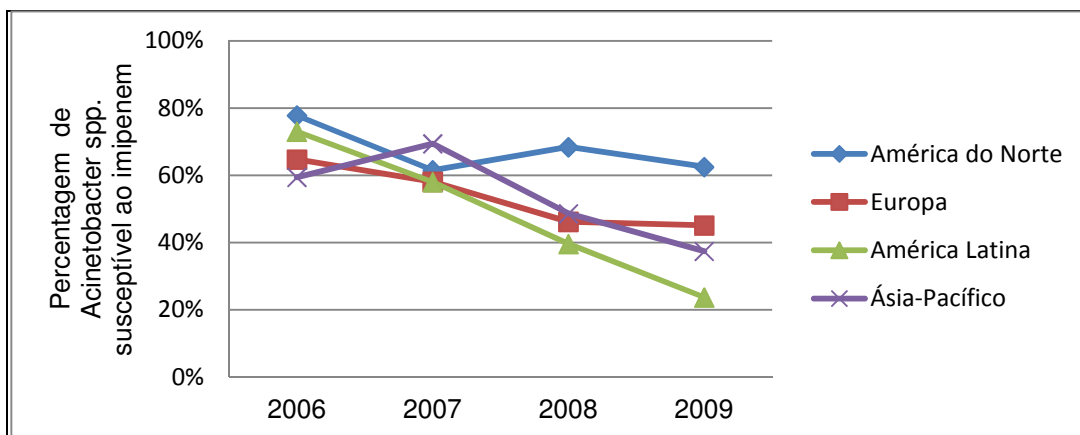


Gráfico 2- Evolução da Susceptibilidade ao Imipenem em diferentes continentes

Fonte: GALES, JONES, SADER, 2011

Nota: Dados adaptados pelo autor

Por outro lado, dados de 2007 do MYSTIC obtido de 9 países europeus revelam um considerável declínio nas taxas de resistência ao meropenem (12%) e imipenem (12,6%) neste continente, uma redução significativa comparada a ano de 2006, o que se atribui sobremaneira a não inclusão de países como a Turquia e a Grécia cuja resistência atribuída aos carbapenens é bastante elevada (85%), conforme se observa no Gráfico 3 (SOULI, GALANI, GIAMARELLOU, 2008). Felizmente, acerca da resistência a polimixina B as taxas são baixas, freqüentemente inferiores a 2% (GALES, JONES, SADER, 2011).

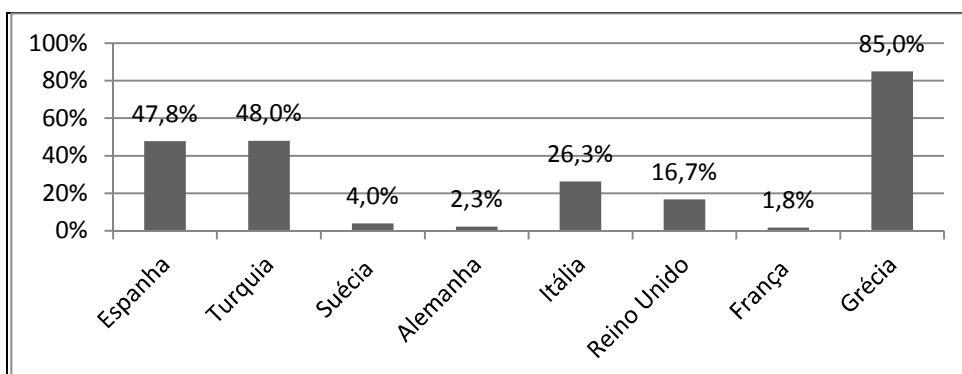


Gráfico 3 - Taxa de resistência do *Acinetobacter baumannii* ao Imipenem nos principais países da Europa (2000-2006)

Fonte: SOULI, GALANI, GIAMARELLOU, 2008

Nota: Dados adaptados pelo autor

No Brasil, dados do MYSTIC 2003 revelavam taxas de sensibilidade ao imipenem e meropenem em torno de 97% (n= 137), muito superiores as encontradas atualmente (55%-75%) (KIFFER et al., 2005; ROSSI, 2010).

Dados do ASP SENTRY (2004-2008) revelaram um importante declínio ($\geq 10\%$) na susceptibilidade a meropenem, doripenem e piperacilina-tazobactam em isolados de *Acinetobacter* responsáveis por pneumonia nosocomial na América Latina. A sensibilidade ao meropenem em casos de PAV e Pneumonia bacteriana relacionada à assistência à saúde foi respectivamente de 46% e 58% (JONES, 2010).

6. MULTIRRESISTENTE X AMPLAMENTE RESISTENTE X TOTALMENTE RESISTENTE

Microorganismo multirresistente é epidemiologicamente definido como aquele que apresenta resistência a mais de um agente antimicrobiano. A expressão “*A. baumannii* resistente a carbapenem ou multirresistente” foi primeiramente utilizada em 1991 durante um surto em um Hospital de Nova York. (URBAN, apud, ROMANELLI et al., 2009, p. 341).

As definições de resistência de organismos Gram-positivos e Gram-negativos variam na literatura, todavia, são comumente classificados frente ao mecanismo de resistência que apresentam ou a não susceptibilidade observada aos principais antimicrobianos ou classes de antimicrobianos utilizados no tratamento dessas infecções. Por alguns,

[...] são definidas como **multirresistentes** as cepas de *A. baumannii* que são susceptíveis aos carbapenems, amicacina, sulbactam e minociclina; e como **pan-resistentes** que são resistentes inclusive aos carbapenêmicos e, usualmente, sensíveis às polimixinas, como a colistina. (Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes, ANVISA, 2007, p.11, grifo do autor).

Entretanto, muitos estudos encontrados defendem a denominação *Acinetobacter* spp. multirresistente quando o mesmo é resistente as penicilinas (incluindo

combinações com inibidores), cefalosporinas, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos e classificam-no como amplamente resistentes quando também são resistentes aos carbapenems (Figura 2). Por conseguinte, a extrema resistência é definida como a perda completa de opções de antibióticos, semelhante à classificação usada na *Micobacterium tuberculosis*.

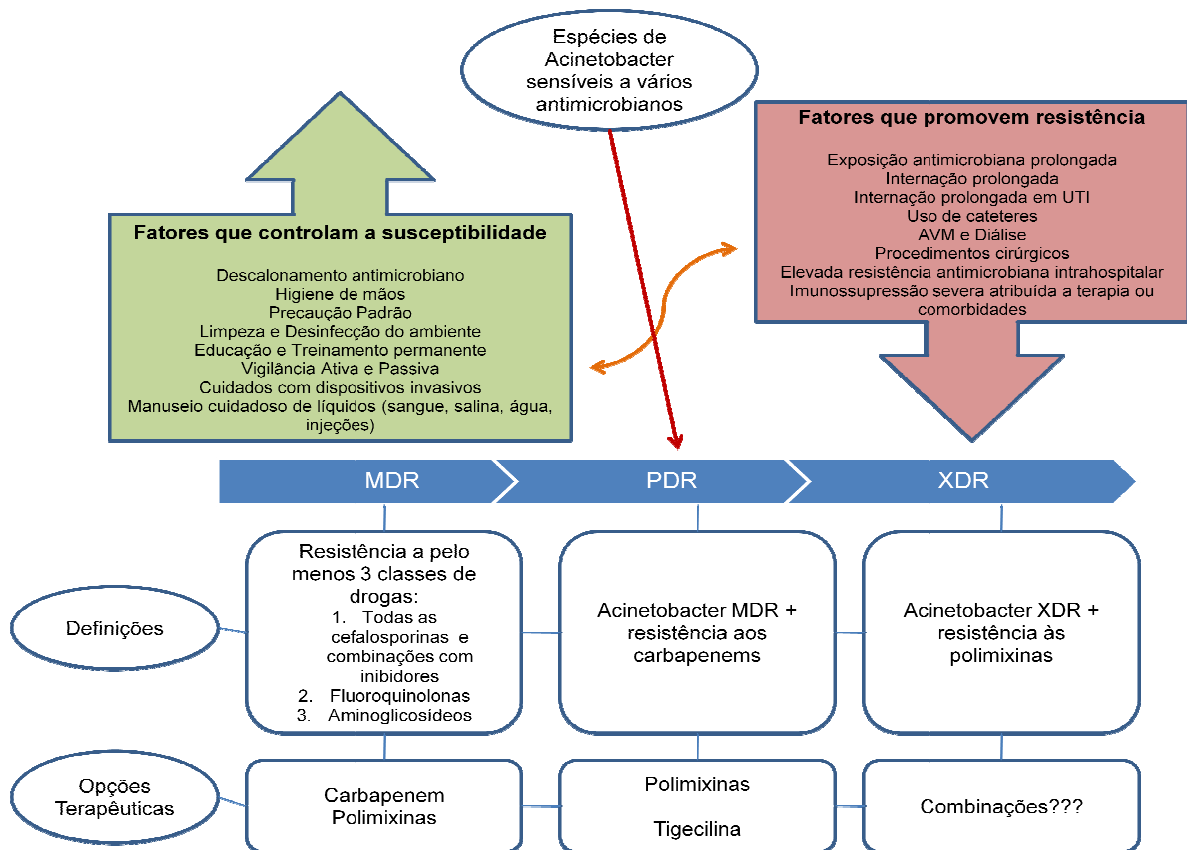


Figura 2- Definições de resistência de espécies de *Acinetobacter* de acordo com a opção terapêutica e fatores envolvidos no desenvolvimento de resistência.

Fonte: MANCHANDA, SANCHAITA, SINGH, 2010

Frente às inúmeras variações encontradas na literatura, a partir de 2008, especialistas do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e do European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) reuniram-se e propuseram uma terminologia internacional de resistência a antimicrobianos para os microorganismos de maior importância epidemiológica nos serviços de saúde e àqueles com grande emergência de resistência. Esta padronização de terminologia destina-se exclusivamente a uniformizar classificações de resistência e, conseqüentemente, proporcionar uma comparabilidade de dados de vigilância epidemiológica para estes

microorganismos em diferentes regiões do mundo; bem como avaliar seu impacto na saúde pública.

As definições aplicam-se as bactérias freqüentemente envolvidas em IRAS - *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (exceto *Salmonella* e *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. A classificação de resistência refere-se à resistência adquirida, baseada em resultados de testes de susceptibilidade microbiana *in vitro* obtida a partir dos pontos de corte definidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) e pelo Food and Drug Administration (FDA) e não aborda a resistência intrínseca.

Para cada microorganismo foi definida uma lista de antimicrobianos a ser testada, com base nas indicações clínicas aprovadas pelo FDA e nos pontos de corte definidos pelo CLSI e EUCAST. Foram excluídos da lista os antimicrobianos cujo microorganismo é intrinsecamente resistente ao mesmo; aqueles que apresentam concentrações terapêuticas adequadas apenas na urina e ainda aqueles cuja resistência já se encontra disseminada. Para o *Acinetobacter*, foram consideradas nove classes de antimicrobianos. A tigeciclina, por não possuir pontos de corte bem definidos para o *Acinetobacter* spp., não foi incluída dentre os agentes testados para este patógeno (Tabela 4).

Acinetobacter spp. multidrug-resistant (MDR) ou resistente a múltiplas drogas, também denominado multirresistente é aquele resistente a pelo menos um agente em três ou mais classes de agentes antimicrobianos.

Acinetobacter spp. é sabidamente extensivamente resistente (XDR) ou amplamente resistente quando mantém susceptibilidade a apenas uma ou duas categorias ou classes de antimicrobianos. Logo, uma bactéria classificada como amplamente resistente também será multirresistente.

Por fim, o *Acinetobacter* spp. é considerado pan-resistente (PDR) ou totalmente resistente quando apresentar resistência a todos os antimicrobianos em todas as

classes (MAGIORAKOS et al., 2011). Em consequente, todo microorganismo PDR também será um XDR e MDR.

Esta definição, utilizada como referência em toda a revisão que se segue, possui algumas limitações, dentre elas: a vasta possibilidade de padrões de multirresistência para uma mesma bactéria. Por exemplo, dois isolados de *Acinetobacter*, um resistente a amicacina, ciprofloxacina e imipenem e o outro resistente a polimixina, meropenem e ampicilina-sulbactam podem ser classificados como multirresistentes, embora os antimicrobianos sejam diferentes. Por consequente, comparações entre diferentes países, regiões ou instituições de saúde podem tornar-se difíceis dadas as diferentes disponibilidades e padronizações de antimicrobianos e pontos de corte a serem utilizados pelos laboratórios. Por outro lado, com a criação e introdução de novos antimicrobianos potentes ao nosso arsenal, a classificação de um microorganismo pode mudar de PDR para XDR, o que implica na necessidade de atualização contínua dessas definições.

Tabela 4 - Agentes antimicrobianos usados para definir MDR, XDR e PDR para *Acinetobacter* spp.

(continua)

CLASSE DE ANTIMICROBIANO	AGENTE ANTIMICROBIANO
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Tobramicina
	Amicacina
	Netilmicina
Carbapenem anti-pseudomonas	Imipenem
	Meropenem
	Doripenem
Fluoroquinolonas anti-pseudomonas	Ciprofloxacina
	Levofloxacina
Penicilinas anti-pseudomonas + Inibidores de β -lactamase	Piperacilina-Tazobactam
	Ticarcilina-clavulanato
Cefalosporinas de espectro estendido	Cefotaxime
	Ceftriaxone
	Ceftazidime
	Cefepime
Sulfas	Sulfametoxazol- Trimetropim

Tabela 4 - Agentes antimicrobianos usados para definir MDR, XDR e PDR para *Acinetobacter* spp.
(continuação)

CLASSE DE ANTIMICROBIANO	AGENTE ANTIMICROBIANO
Penicilinas + Inibidores de β -lactamase	Ampicilina-sulbactam
Polimixinas	Polimixina E
	Polimixina B
Tetraciclina	Tetraciclina
	Doxiciclina
	Minociclina

Fonte: MAGIORAKOS et al., 2011

7. EPIDEMIOLOGIA DOS SURTOS

A epidemiologia da infecção e colonização por *A. baumannii* é complexa, com a coexistência de situações epidêmicas e endêmicas. A manutenção dessas cepas no ambiente hospitalar deve-se, entre outros fatores, a presença de pacientes susceptíveis, a presença de pacientes previamente colonizados ou infectados por esse agente e a pressão seletiva decorrente do uso de antimicrobianos. Além disso, a transmissão desse patógeno a vários pacientes é favorecida por sua sobrevivência prolongada em superfícies secas e mãos de profissionais.

No ambiente hospitalar este gênero geralmente causa surtos tipicamente a partir de um mesmo clone, embora surtos policlonais sejam reportados (CHOI et al., 2010). Métodos de tipagem molecular são imprescindíveis para o entendimento da epidemiologia dos surtos, visto que estabelecem o grau de similaridade entre diferentes isolados clínicos auxiliando na identificação da transmissão cruzada e no subsequente monitoramento e controle da infecção hospitalar. Nos dias atuais, os métodos baseados na Técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE) são os mais utilizados para a tipagem molecular do *Acinetobacter* spp.

A maneira como o *A. baumannii* acumula mecanismos de resistência a múltiplas drogas além de sua boa tolerância à dessecação e diversidade de habitat contribuem para sua manutenção no ambiente hospitalar e fazem-no um patógeno em potencial para ocasionar surtos de infecção. Adicionado a isto, há a preocupação da permanência deste patógeno no ambiente hospitalar quando os biocidas não são devidamente utilizados, com diluições inadequadas, tempo de exposição insuficientes ou presença de resíduos biológicos.

As principais topografias de infecções hospitalares causadas pelo *Acinetobacter* são o trato respiratório, particularmente a pneumonia associada à ventilação mecânica, corrente sanguínea (muitas vezes relacionada a cateter), trato urinário, sistema nervoso central (após cirurgias) e pele e partes moles. No entanto, como seu isolamento em amostras clínicas como urina e secreção respiratória pode refletir colonização ao invés de infecção, a verdadeira frequência de infecções nosocomiais causadas por *Acinetobacter* MDR pode ser superestimada.

A prevalência do *Acinetobacter* em isolados clínicos varia um pouco em diferentes países, mas se observa que ela tem aumentado mundialmente durante as últimas duas décadas. O Sistema Nacional de Vigilância para Infecções Nosocomiais (NHSN) do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) reportou o *Acinetobacter* como causa de 2,4% das infecções da corrente sanguínea nosocomiais, na unidade de terapia intensiva (UTI), 2,1% das infecções de sítio cirúrgico, 1,6% das infecções hospitalares do trato urinário, e 6,9% (3% em 1975) das pneumonias nosocomiais em hospitais sentinela dos EUA em 2003. Entretanto, embora o *Acinetobacter* seja o patógeno com maior aumento na prevalência em infecções do trato respiratório desde 1975, ele ainda permanece atrás de outros agentes como a *Pseudomonas*, a *Klebsiella* e o *Enterobacter* (GAYNES, EDWARDS, NNISS, 2005).

Nas pneumonias associadas à ventilação mecânica em todo o mundo, é o terceiro agente mais frequente, sendo isolado em 14,3% dos casos; segundo dados do SENTRY (2004-2008). Porém, nos EUA, é isolado em aproximadamente 5,3% das PAV (JONES, 2010).

No Brasil, o primeiro surto de infecção/colonização por *Acinetobacter* MDR foi descrito no Hospital das Clínicas, em São Paulo, que compreendeu o período de dezembro de 1992 a março de 1993. Foram 71 casos confirmados de *Acinetobacter baumannii* sensível apenas à polimixina B, destes, 46 devidamente estudados, compreendendo 34 (74%) casos de colonização e 12 (26%) de infecção (03 infecções de corrente sanguínea, 02 pneumonias, 02 peritonites, 02 infecções de sítio cirúrgico, 01 otite média, 01 ITU e 01 pioartrose), distribuídas em diversas unidades dentro do hospital (LEVIN et al., 1996).

Choi e outros (2010), em uma investigação de surto por *A. baumannii* em um Hospital Universitário na Coreia, mostraram que, de 204 culturas positivas de 57 pacientes, a grande maioria provinha de materiais provenientes do trato respiratório (76%), seguida por sangue (10,3%), feridas (3,4%) e urina (1,5%). Neste surto a incidência de colonização ou infecção por esse patógeno foi de 38,6 casos/1000 pacientes de UTI, os quais ocorreram, em sua maioria (73,6%) nos pacientes da UTI não cirúrgica.

O *Acinetobacter* no ambiente hospitalar pode ser proveniente de reservatórios ambientais ou mesmo de um paciente. A fim de verificar a importância da colonização de diferentes regiões do corpo na disseminação desse patógeno no ambiente hospitalar, Ayats e outros (1997) realizaram um estudo prospectivo com duração de cinco meses onde analisaram culturas da região axilar, retal e faríngea de pacientes internados em UTI. Em 48 (66%) dos 73 pacientes analisados, pelo menos um sítio revelou-se positivo e as taxas de colonização foram igualmente elevadas (em torno de 76%) independentemente do sítio analisado, o que corrobora a baixa significância na descolonização seletiva do trato digestivo. As taxas de colonização foram substancialmente maiores (96%) quando realizada a combinação faríngeo-retal, embora a relação custo-benefício não tenha sido analisada.

Por outro lado, em um estudo realizado por Marchaim e outros (2007), as culturas de vigilância obtidas de sítios diferentes (nasal, retal, oral e pele) apresentaram sensibilidade considerada baixa, de 13,5% a 23%, considerando cada sítio individualmente. Quando a coleta foi realizada em múltiplos sítios a sensibilidade chegou a 55%.

A distribuição e os tipos de infecções causadas pelo *Acinetobacter* podem também mostrar variações por localização e sazonalidade. Alguns estudos têm sugerido uma associação entre umidade do ambiente, sistema de ventilação ou estações do ano com surtos de infecção por esse agente (MCDONALD et al., 1998; JAWAD et al., 1996; WILKS et al., 2006).

7.1A Importância do Ambiente

Como um organismo que vive no ambiente, é facilmente compreensível que a sua transmissão hospitalar envolva algum componente do meio, fato já confirmado através do seu isolamento em cabeceiras, torneiras de água, ventiladores, laringoscópios, dispensadores de sabão, traveseiros, dentre outros (Tabela 5). As mãos dos profissionais de saúde, as quais freqüentemente tocam esses objetos são importantes carreadores e revelam taxas de colonização em torno de 11% principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (CHOI et al., 2010).

A transmissão tanto pelo ambiente quanto pelo corpo clínico é importante para a manutenção dos surtos. Equipamentos médicos contaminados que são reutilizados para mais de um paciente sucessivamente, tais como monitores de pressão arterial, termômetros, ultrassons, eletrocardiogramas e ventiladores além de uma ampla variedade de objetos de uso do paciente tais como traveseiros e cama podem servir como reservatórios durante um surto (CHOI et al., 2010).

Ray e outros (2010) encontraram 7 (7,5%) das 92 amostras de ambiente coletadas positivas para *A. baumannii* MDR, isolados em grades da cama, mesa de cabeceira e dispositivos de chamada. Confirmando a importância do ambiente e das mãos dos profissionais de saúde em surtos de infecção ou colonização por *Acinetobacter* MDR, Choi e outros (2010) identificaram 24 (17,9%) das amostras coletadas de diversos sítios do ambiente positivas para este patógeno durante um surto num Hospital Universitário da Coreia. O painel de controle do ventilador e os condensados apresentaram as maiores taxas (37,5%). As mãos de sete dos 65 profissionais de saúde testados (10,8%), sendo 5 enfermeiras e 02 técnicas de enfermagem) também foram positivas para esse agente.

Tabela 5 - Itens envolvidos na contaminação do ambiente em surtos por *A. baumannii*

Equipamento de Aspiração
Lavatório
Grade da cama
Cabeceira da cama
Mesa
Ventilador
Bomba de Infusão
Pia
Curativo
Cadeira de Rodas
Travesseiro
Colchão
Equipamento de Ressuscitação
Carrinho de Aço Inoxidável

FONTE: Fournier, Richet, 2006

Por outro lado, Paavilainen, citado por Fournier e Richet (2006, p. 696) encontrou resultados inferiores e inversamente proporcionais acerca da colonização do ambiente e de profissionais de saúde por *Acinetobacter* MDR após a admissão e cuidados com um paciente com queimaduras severas. Os resultados mostraram taxas de colonização do ambiente de 0,7% (n= 425) e dos profissionais de 4% (n= 1907). Entretanto, neste Estudo, foi adotada precaução de contato e o paciente permaneceu em quarto individual, o que dificulta a comparação com o anterior e poderia ser considerada uma estratégia para redução de contaminação ambiental.

Estudos sobre a persistência de patógenos hospitalares em superfícies mostraram que o *Acinetobacter* pode sobreviver em objetos inanimados secos durante meses, comparável ao *Staphylococcus aureus* e revelam que cepas isoladas de fontes seca têm melhor taxa de sobrevivência do que cepas isoladas a partir de fontes úmidas (JAWAD et al., 1996).

Além disso, cepas específicas do *Acinetobacter* podem aderir-se às células epiteliais humanas através das fímbrias ou cadeias laterais de polissacarídeos, unirem-se a mucinas salivares e em contato com plásticos ou superfícies desenvolver biofilmes (KARAGEORGOPOULOS, FALAGAS, 2008).

Certos tipos de procedimentos têm sido relacionados com a transmissão cruzada do *Acinetobacter* durante surtos devido à contaminação de materiais específicos, como

equipamentos de cuidado respiratório e fontes de água (umidificadores) além das mãos dos profissionais de saúde, freqüentemente envolvidas na transmissão cruzada (KARAGEORGOPOULOS, FALAGAS, 2008).

A aspiração traqueal é um procedimento freqüentemente envolvido na contaminação do ar, entretanto, a propagação de patógenos MDR por via aérea entre pacientes é considerada bastante improvável. Por outro lado, a aerossolização gerada por sistema de sucção abertos é fonte de contaminação por via indireta, uma vez que contaminam o ambiente até 1 metro a partir do ponto de sucção, sugerindo fortemente que roupas de cama, vestimentas dos profissionais de saúde e equipamentos podem permanecer como potenciais fontes de infecção por horas e até dias. Por conseguinte, embora ambos os sistemas estejam associados a um aumento na contagem de colônias presentes no ar após a sucção, os sistemas de sucção fechados revelam valores inferiores (6,7 vs 25,3, respectivamente) de colônias, sugerindo fortemente uma maior contaminação ambiental quando o sistema aberto é utilizado (COBLEY, ATKINS, JONES, 1991).

Em 2003, o Hospital John Hopkins reportou o primeiro caso de surto nosocomial por *Acinetobacter baumannii* MDR associado à lavagem pulsátil de feridas. Resultados da investigação confirmaram que a lavagem pulsátil foi um fator de risco para a aquisição de *A. baumannii* MDR (risco atribuído de 12,4%) e que sua disseminação e transmissão hospitalar decorreu da contaminação do ambiente. Diante disso, recomenda-se que a lavagem pulsátil de feridas seja realizada em quarto individual e que limpeza e desinfecção do ambiente sejam realizadas imediatamente após o procedimento. Aos profissionais de saúde, recomenda-se a utilização de equipamentos de proteção individual (máscaras, gorros, capotes, protetor ocular) e aos pacientes, o uso de máscaras cirúrgicas e a proteção de punções e outras feridas durante a realização do procedimento (MARAGAKIS et al., 2004).

McDonald e outros (1998), em investigação de surto de infecção de corrente sanguínea por *A. baumannii* em um berçário encontraram amostras positivas para *Acinetobacter* spp. a partir de grades do ar condicionado e de sua superfície externa superiores aos demais setores do hospital e excluíram outras fontes comuns através da análise das mãos dos profissionais, pias, incubadoras, umidificadores, água das

torneiras e conteúdo das vias multidoses. A presença de *Acinetobacter* spp. no ar do berçário mas não em amostras de ar de outros locais do hospital sugere que a disseminação aérea desempenhou um papel importante neste surto. Por outro lado, como a maioria das crianças era atendida em incubadoras cobertas e não apresentava colonização para esse patógeno, acreditou-se que, no cenário de aerossóis contaminados, as mãos dos profissionais de saúde bem como os frascos multidose tinham sido contaminados transitoriamente, gerando o surto.

Das infecções confirmadas por *A. baumannii*, acima de 90% são de origem hospitalar, confirmando tratar-se de um agente raramente envolvido em infecções comunitárias (FOURNIER, RICHET, 2006). Todavia, há relato de soldados provenientes do Iraque e Afeganistão com feridas de guerra infectadas e osteomielites causadas por *Acinetobacter* multirresistente. Por outro lado, apesar do *A. baumannii* ter sido o bacilo gram-negativo mais encontrado em feridas traumáticas de extremidades durante a Guerra do Vietnã, sugerindo uma contaminação do ambiente como fonte em potencial, não foi possível encontrar uma associação direta com o ambiente e a transmissão foi atribuída aos hospitais contaminados e aos materiais utilizados nos cuidados imediatos (DAVIS et al., 2005).

Embora raras, as pneumonias comunitárias por espécies de *Acinetobacter* já foram descritas em estações chuvosas na Austrália e na Ásia, tipicamente em pacientes com excessivo consumo de álcool o que se atribui ao encontro deste patógeno na orofaringe de aproximadamente 10% dessa população (ANSTEY, apud PATERSON, 2006 p.44).

Adicionalmente, fatores de risco como alcoolismo, tabagismo, doença pulmonar crônica, diabetes mellitus e residência em uma comunidade em desenvolvimento também já foram descritos. (FALAGAS et al. apud KARAGEORGOPOULOS, FALAGAS, 2008, p. 751)

8. FATORES DE RISCO PARA EMERGÊNCIA DE ACINETOBACTER MULTIRRESISTENTE

Infecção ou colonização por espécies de *Acinetobacter* resistentes a múltiplos antibióticos têm sido associadas a uma variedade de fatores, incluindo exposição a determinados antimicrobianos, circunstâncias da hospitalização (internação hospitalar prolongada, elevada carga de trabalho dos profissionais de saúde, presença de outros pacientes colonizados ou infectados por *Acinetobacter*), uso de procedimentos invasivos (cateteres e ventilação mecânica) e sua duração, cirurgia recente, internação em UTI ou Unidade de Tratamento de Queimados (UTQ), estadia prolongada em UTI e violação dos protocolos de controle de infecção hospitalar. Dentre os fatores relacionados aos pacientes, severidade da doença de base, escore APACHE II elevado, prematuridade, necessidade de uso de hemoderivados, dieta enteral e nutrição parenteral têm se destacado (MARAGAKIS, PERL, 2008; FOURNIER, RICHET, 2006). O Quadro 1 lista os principais fatores de risco para emergência de *Acinetobacter* MDR.

ROMANELLI e outros (2009), através de um estudo caso-controle realizado em UTI adulto de um Hospital Universitário de Belo Horizonte durante três anos, em uma análise univariada, identificou como fatores de risco relacionados à colonização ou infecção por *Acinetobacter* MDR: infecção prévia, uso de assistência ventilatória mecânica (AVM), uso prévio de carbapenem e escore de gravidade elevado. O uso de cefalosporinas de terceira geração e de outros dispositivos invasivos como cateter venoso central (CVC) e sonda vesical de demora (SVD) também foram atribuídos como fatores de risco, embora com resultados não comprovados estatisticamente.

Muitos estudos caso-controle têm revelado que a exposição a antibióticos, principalmente aos carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração - seguidos das fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e metronidazol – é o principal fator de risco envolvido na colonização ou infecção por tal agente. A ventilação mecânica é o segundo fator de risco mais comumente identificado (FALAGAS; KOPTERIDES 2006).

Adicionalmente, o tempo médio para a colonização e infecção por *A. baumannii* MDR após admissão em UTI é de aproximadamente 7 dias e, segundo alguns estudos, a permanência de internação após estes eventos aumenta em até 4 vezes (5,76 dias – 23,64 dias) (WILKS et al., 2006).

- Internação hospitalar prolongada,
- Internação em UTI,
- Uso de Assistência Ventilatória Mecânica,
- Pressão de colonização,
- Exposição a agentes antimicrobianos como carbapenens e cefalosporinas 3ª geração
- Cirurgia recente,
- Procedimentos invasivos,
- Gravidade da doença de base.

Quadro 1 – Principais fatores de risco para colonização/infecção por espécies de *Acinetobacter* multirresistentes.

FONTE: MANCHANDA, SANCHAITA, SINGH, 2010

Num estudo caso controle realizado em Ohio, a presença de traqueostomia, o uso de antimicrobianos endovenosos, a internação prolongada e a presença de escaras foram os fatores de risco associados à colonização por *A. baumannii*, entretanto, apenas esse último apresentando relevância estatística. Embora as escaras fossem manejadas por uma equipe específica de profissionais, o carrinho de curativo mostrou-se colonizado por esse agente, confirmando a presença de um reservatório no ambiente e sugerindo fortemente a transmissão horizontal através das mãos dos profissionais de saúde (RAY et al., 2010).

Durante os surtos, a colonização do ambiente (maçanetas, pias, teclado de computador), de equipamentos médicos (laringoscópio, manguito de pressão, oxímetro de pulso, equipamentos de aspiração) ou objetos próximos ao paciente como travesseiros, colchões, cortinas, bombas de infusão, roupas de cama, mesas de cabeceira e dispositivos de gás atrás das camas além da água usada em sonda nasogástrica e nos umidificadores do ventilador são de grande importância na transmissão e propagação do agente envolvido. A colonização pode ser facilitada pela propagação de gotículas através da abertura do circuito respiratório dos ventiladores ou pelas mãos dos profissionais de saúde. Estudos revelaram taxas de colonização das mãos dos profissionais de saúde (médicos e enfermeiras) em torno

de 3-23%, as quais são freqüentemente transitórias, salvo em caso de pele danificada (FOURNIER, RICHET, 2006).

As principais unidades envolvidas são UTI e UTQ. A Tabela 6 descreve os principais locais de ocorrência de surtos por *Acinetobacter* MDR obtidos a partir da análise de 86 surtos publicados em língua inglesa no período de outubro de 1990 a outubro de 2004. As UTIs representaram 26 (59%) de todos os locais envolvidos (FOURNIER, RICHET, 2006).

Tabela 6 - Surtos por *A. baumannii* em locais de assistência à saúde

Localização	Número de surtos
Enfermarias	2
Múltiplos serviços e/ou departamento de assistência à saúde	2
UTI adulto	26
UTI neonatal	3
Unidade de Queimados	4
Unidade de Neurocirurgia.	3
Unidade Cirúrgica.	2
Unidade de Medicina Interna.	1
Unidade de Oncologia.	1

FORTE: FOURNIER, RICHET, 2006

Os fatores de risco para colonização/infecção por *Acinetobacter* MDR em crianças tende a ser similar aos adultos. Prolongada exposição antimicrobiana, presença de dispositivos invasivos e condições subjacentes do hospedeiro são fatores comumente presentes, daí os surtos serem descritos em sua maioria em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso ao nascimento (APIC, 2010).

9. MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE EM SITUAÇÕES DE SURTO

As recomendações para a prevenção, o controle e o manejo de infecções por microorganismos multirresistentes em serviços de saúde baseiam-se em quatro

estratégias gerais básicas: prevenção da transmissão, uso prudente de antimicrobianos, diagnóstico e tratamento imediatos e prevenção da infecção. Em surtos institucionais causados por *Acinetobacter* MDR, além das medidas habituais de controle, é imprescindível a identificação de prováveis fontes comuns de transmissão.

A inadequada higiene das mãos continua sendo um fator significativo na transmissão de patógenos em instituições de saúde, sobretudo do *Acinetobacter* spp. dada sua capacidade de sobreviver por longos períodos no ambiente e cuja transmissão cruzada decorre freqüentemente do contato direto das mãos e luvas dos profissionais de saúde com pacientes, ambiente e superfícies. Por conseguinte, a interrupção da transmissão desse agente no meio hospitalar tem sido descrita, em vários surtos, através de simples medidas, como:

1. Identificação da fonte do surto

Culturas de vigilância de ambiente, obtidas a partir de equipamentos hospitalares e de superfícies do ambiente podem auxiliar na identificação da fonte e na implementação de medidas específicas de controle em situações de surto. Devem ser pesquisados fatores ou fontes comuns entre pacientes (medidores de urina,ambu, ventilômetros, colchões, travesseiros, máquinas de hemodiálise, dentre outros). Cabe ressaltar que não há benefício na utilização desse tipo de cultura rotineiramente. (WILKS et al., 2006).

Culturas de vigilância (swab nasais ou cultura da ponta dos dedos) entre profissionais de saúde também podem ser úteis em investigação de surtos, embora seu real papel permaneça controverso.

2. Culturas de Vigilância de paciente

Coletas de swab são realizadas rotineiramente para identificação de possível colonização por *Acinetobacter* MDR em pacientes provenientes de outros hospitais, serviços de hemodiálises, clínicas geriátricas ou com história de internação recente (últimos 90 dias), semelhante ao utilizado para outros microorganismos MDR.

Durante surtos, culturas de vigilância dos pacientes do serviço, obtidas através de swabs axilares, retais, periretais, orofaríngeos, inguinais, de feridas, escaras ou mesmo de secreções ou lavados traqueais têm sido utilizadas como parte dos esforços para detecção precoce do paciente colonizado com conseqüente sucesso no controle de surtos por bacilos gram-negativos multirresistentes, embora alguns estudos não confirmem redução dos casos endêmicos (AYATS et al., 1997).

Em 2007, Marchaim e outros avaliaram a sensibilidade da cultura de vigilância para detectar pacientes colonizados por *Acinetobacter baumannii* MDR. Diferentemente do que é observado para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) e para *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (VRE), a sensibilidade da cultura de vigilância foi muito baixa (<30%). A ausência de padronização nos meios de triagem para a pesquisa de alguns bacilos gram-negativos, o prolongado tempo necessário até a obtenção do resultado e a ocupação em diferentes sítios do corpo, muitas vezes em baixas concentrações são fatores que dificultam o seu isolamento e tornam o processo dispendioso.

Por outro lado, alguns estudos reportaram utilizar as culturas de vigilância como uma das medidas empregadas em controle de surtos por *A. baumannii* em instituições de saúde (ROMANELLI et al., 2009). Dentre os sítios utilizados no rastreo, a cultura a partir de swab da orofaringe e de secreções respiratórias em pacientes em AVM são freqüentemente usados, o que se justifica pela habilidade do *Acinetobacter* em colonizar rapidamente as traqueostomias e por ser a pneumonia uma das síndromes clínicas mais prevalentes.

Por conseguinte, tendo em vista a baixa sensibilidade desse método, o não entendimento acerca de qual sítio deve ser pesquisado e qual o número necessário de amostras, a realização de culturas de vigilância é recomendada apenas em situações de surtos para definir a pressão de colonização e para fins de pesquisa.

3. Intensificação das medidas de Precaução Padrão

A Precaução Padrão deve ser realizada ao assistir a todo e qualquer paciente, independentemente de patologia ou local da internação. Suas medidas visam

prevenir infecções cruzadas ao reduzir o risco de transmissão de microorganismos que podem estar presentes em fluidos corporais e pele não íntegra. Incluem-se a higienização das mãos, o cuidado no descarte de artigos perfurocortantes, cuidados com artigos, equipamentos e superfícies e o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) (luvas, capotes e óculos) conforme risco de contato com material biológico.

O uso de soluções degermantes como a clorexina a 2% ou polivinilpirrolidona-iodo (PVPI)-10% são recomendados na higienização das mãos de profissionais de saúde que assistem a pacientes portadores de microorganismos multirresistentes (ANVISA, 2007). Por conseguinte, disponibilizá-los a todos os profissionais de saúde, através de almotolias de uso individuais ou de bolso ou a colocação de dispenser em locais próximos a assistência revelam uma melhor adesão à higienização das mãos. O monitoramento da higienização das mãos através de pacotes de medidas pode ser útil.

Equipamentos e artigos sujos com matéria orgânica devem ser manuseados cuidadosamente a fim de se evitar contaminação da roupa e do ambiente e a transferência do microorganismo para outro paciente. Artigos de uso único devem ser descartados em local apropriado e artigos reutilizáveis devem ser limpos, desinfetados ou esterilizados entre pacientes.

4. Adoção de Precaução de Contato

Pacientes colonizados ou infectados com *Acinetobacter* MDR devem ser mantidos em precaução de contato durante toda a internação ou reinternação (quarto privativo com banheiro, uso de luvas e avental para manipulação do paciente, equipamentos médicos e de enfermagem individuais (termômetros, estetoscópios, esfigmomanômetros). Na indisponibilidade de quarto individual, os pacientes colonizados ou infectados devem ser mantidos em uma mesma enfermaria (coorte). Luvas limpas, não estéreis, devem ser utilizadas por qualquer pessoa que for entrar em contato com o paciente, principalmente por aquelas que forem prestar atendimento ao mesmo. Devem ser colocadas imediatamente após a entrada no quarto e retirada antes de deixar o aposento.

O uso de avental único, limpo, individual e de manga longa também se faz necessário no atendimento ao paciente, devendo ser retirado com a devida técnica ainda no quarto; não sendo permitido transitar com o mesmo em outras dependências.

Os equipamentos (estetoscópio, termômetro) devem ser desinfetados com álcool 70% antes e após o uso. Na impossibilidade de desinfecção do manguito do aparelho de pressão, este não deve entrar em contato com a pele do paciente, devendo ser protegido por um tecido limpo e fino. Itens potencialmente contaminados devem ser desinfetados diariamente ou desprezados.

Usar barreiras (curativos fechados) para a contenção de drenagens, caso presentes. Roupas de cama devem ser manuseadas cuidadosamente a fim de evitar disseminação de microorganismos para superfícies do ambiente. Devem ser acondicionadas devidamente em hampers, respeitando o limite do mesmo.

Em caso de procedimento cirúrgico, após sua realização deve-se proceder a limpeza terminal da sala (ANVISA, 2007).

As visitas e o número de acompanhantes devem ser reduzidos. Eles devem ser instruídos acerca do uso de avental e luvas, semelhante a paramentação indicada aos profissionais de saúde e incentivados a higienizar as mãos com frequência.

A duração da colonização por um patógeno multirresistente é bastante variável, dependente de vários fatores, como o uso de antimicrobianos e comorbidades, e pode se prolongar por diversos meses. Um estudo demonstrou colonização por *A. baumannii* permanecendo por até 42 meses e os fatores de risco atribuídos foram desorientação à admissão, realização de bypass coronariano, uso de imunossuppressores e ser acamado (MARCHAIM et al., 2007).

Dentre todos os estudos utilizados nessa revisão apenas um estudo refere ter retirado os pacientes da precaução de contato após duas amostras negativas, coletadas com uma semana de intervalo (CHOI et al., 2010). Em sua maioria, as

instituições mantêm os pacientes em precauções de contato até a alta, óbito ou transferência do mesmo.

5. Coorte de profissionais de saúde

Sempre que possível, designar profissionais para cuidados exclusivos a pacientes infectados e/ou colonizados.

6. Uso de antibióticos efetivos para o tratamento da infecção

A prevenção da resistência microbiana depende de práticas clínicas adequadas que devem ser incorporadas em todos os cuidados prestados aos pacientes. Desta forma, incluem-se utilização criteriosa de antimicrobianos, diagnóstico e tratamento precisos de doenças infecciosas, manejo adequado de dispositivos invasivos (cateteres vasculares, urinários), prevenção de pneumonia em pacientes em AVM, prevenção da transmissão cruzada, dentre outros.

O uso prudente de antimicrobianos inclui a educação do prescritor, o descalonamento do antibiótico sempre que possível, o uso de formulários ou outros métodos de restrição à prescrição desta classe e protocolos clínicos de tratamento os quais visam uniformizar doses e duração da terapêutica. A rotação de antimicrobianos não é recomendada, pois se trata de prática ineficaz, podendo inclusive aumentar a resistência microbiana.

7. Educação continuada de toda a equipe

A fim de se obter um adequado controle do surto é essencial a cooperação de profissionais de todos os níveis de assistência ao paciente: funcionários da higienização, da nutrição, fisioterapeutas, médicos e enfermeiros. Treinamento, educação, revisão freqüente das medidas de controle, feedback de informações sobre o surto e, sobretudo, ênfase nas medidas de limpeza do ambiente são fundamentais para um bem sucedido controle de surto.

8. Fechamento de setores por períodos determinados ou redução das admissões

Embora pareça uma medida simples, eficaz e com resultado rápido, a restrição de internações é prática de difícil implementação dada a escassez cada vez mais freqüente de leitos, principalmente em UTIs e o impacto econômico que tal medida impõe. Além disso, essa prática, se usada de forma isolada, reduz apenas momentaneamente a incidência de patógenos MDR, com aumento de casos logo após a reabertura da unidade.

9. Revisão do Reprocessamento dos Equipamentos de Assistência Respiratória

Alguns surtos envolvendo equipamentos de assistência ventilatória já foram relatados. Todos os processos de reprocessamento devem ser revisados para verificar se as normas de limpeza e desinfecção dos equipamentos estão sendo seguidas. Outras medidas mais específicas incluem:

a) Utilização de sistemas de sucção fechados

Muito embora não se confirme seu real benefício na prevenção de pneumonia por *Acinetobacter* spp.; sabidamente reduzem os aerossóis gerados durante a aspiração traqueal e, conseqüentemente, a contaminação do ambiente e das mãos e vestimentas dos profissionais de saúde (COBLEY, ATKINS, JONES, 1991).

b) Descolonização

Não há qualquer evidência de que algum processo de descolonização seja efetivo.

c) Cuidados com roupas

Todo material proveniente de pacientes em isolamento que segue para a lavanderia deve ser transportado em saco plástico, independente do tipo. O transporte até a lavanderia deve ser o mais rápido possível e a roupa deve ser colocada diretamente na lavadora, não sendo recomendada sua separação e classificação. Estes

cuidados são indispensáveis para que não ocorra contaminação de ambientes no percurso.

Não é necessário adotar um ciclo de lavagem especial para as roupas provenientes desses pacientes, podendo ser seguido o mesmo processo estabelecido para as roupas em geral, uma vez que, todas as roupas de serviços de saúde são consideradas como contaminadas.

d) Gerenciamento de Resíduos

Não é necessário nenhum cuidado especial com o lixo. Os princípios básicos devem ser seguidos como para qualquer resíduo que possua contaminação biológica.

e) Serviço de Nutrição e Dietética

Na entrega e recolhimento da dieta, as quais devem ser preferencialmente por último, não é necessário o uso de avental e luvas, desde que o funcionário não toque nas superfícies ao redor do paciente. A higienização das mãos deve ser incentivada, principalmente após o recolhimento.

Não é necessária a utilização de utensílios de alimentação descartáveis. Os utensílios podem ser recolhidos em carro próprio e reprocessados conforme rotina de lavadoras com detergente e água quente. O carro de recolhimento deve ser limpo e desinfetado com álcool 70%.

f) Transporte Intra-Hospitalar do paciente

O transporte do paciente deve ser limitado. Quando indispensável, as precauções deverão ser cumpridas em todo o trajeto a ser percorrido. O setor que o receberá deve ser notificado acerca das medidas preventivas. Macas, cadeiras e outros locais onde o paciente teve contato devem ser desinfetados com solução alcoólica 70%.

Os profissionais que realizarem o transporte deverão seguir as precauções durante todo o trajeto, mantendo cuidado para não tocar superfícies com as mãos

enluvadas. Coletores de drenagens devem estar vazios e os curativos limpos externamente.

Adicionalmente, alguns cuidados devem ser tomados por diferentes setores intra e extra-hospitalares a fim de evitar a propagação do *Acinetobacter* MDR entre pacientes e entre instituições.

- g) Serviços Terceirizados: Hemodinâmica, Endoscopia, Radiologia, Eletrocardiografia e Medicina Nuclear

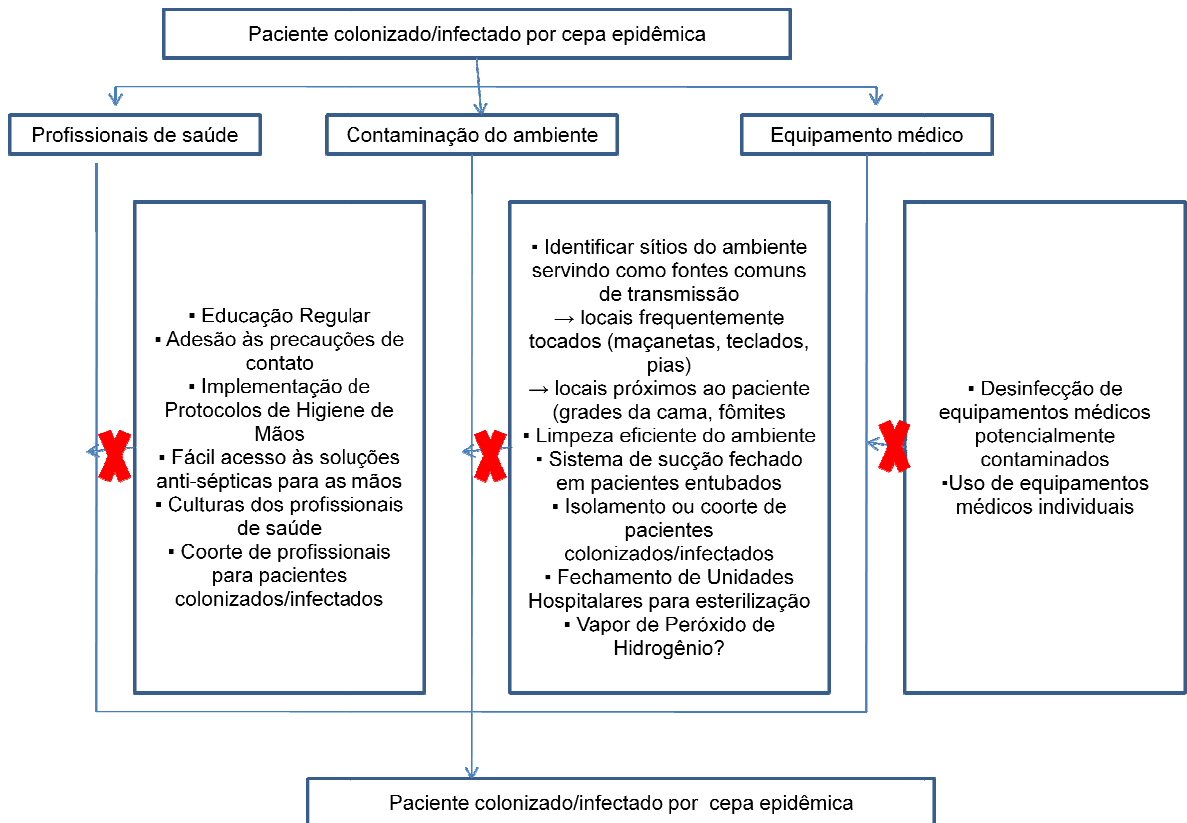
Os exames, sempre que possível, devem ser realizados em horários de pouco fluxo de pacientes. Os funcionários dos serviços terceirizados devem seguir as rotinas de Prevenção de Contato.

Após a realização do exame, deve-se proceder à desinfecção de todas as superfícies e aparelhos que entraram em contato com o paciente, similarmente àqueles colonizados por outros patógenos MDR.

- h) Reinternações no mesmo hospital

Cada instituição costuma criar um sistema próprio para apontar pacientes previamente identificados como colonizados/infectados por patógenos MDR e que estão reinternando. Certamente, uma lista atualizada, fornecida pelas Secretarias Estaduais de Saúde poderia auxiliar na adoção de adequadas medidas de bloqueio epidemiológico em diferentes instituições, dado o freqüente intercâmbio dos pacientes.

As principais medidas a serem seguidas a fim de reduzir a transmissão de *Acinetobacter* MDR entre pacientes estão resumidas no Fluxograma 1.



Fluxograma 1 – Medidas para controlar a transmissão do *Acinetobacter* MDR entre pacientes
 Fonte: KARAGEORGOPOULOS, FALAGAS, 2008

i) Transferências para outros serviços de saúde

O enfermeiro da unidade de origem deve registrar na guia de transferência a condição do paciente colonizado/infestado com *Acinetobacter* spp MDR e comunicar a CCIH sobre a transferência do mesmo. O transporte (ambulância) deve seguir as rotinas de Precaução de Contato.

j) Assistência domiciliar e Instituições de Longa Permanência

Idealmente, pacientes colonizados ou infestados por *Acinetobacter* MDR que permanecem em instituições de longa permanência, principalmente aqueles que mantenham procedimentos invasivos, devem permanecer em precaução de contato. Eventualmente podem ser necessários coortes e, sendo necessário compartilhar o mesmo quarto com outro morador não colonizado/infestado, opta-se por aquele com menor fator de risco para aquisição desse patógeno (ausência de dispositivos invasivos, escaras ou uso de antibióticos).

Em muitos casos opta-se pela Precaução Padrão e rigorosa higienização das mãos, pois a adoção da precaução de contato pode reduzir a qualidade de vida dos pacientes uma vez que tendem a restringí-los a participar de atividades de grupo.

k) Assistência Ambulatorial

A Precaução Padrão deve ser utilizada no atendimento a todo e qualquer paciente. Idealmente, deveriam existir sistemas gerais que fornecessem dados acerca da colonização prévia de pacientes por patógenos MDR. Na impossibilidade destes, funcionários devem ser orientados acerca da higienização de mãos e adequada limpeza do ambiente.

l) Pediatria

Crianças interagem de perto com o ambiente e equipamentos ali presentes, por exemplo, chão, brinquedos e balança. Além disso, são freqüentemente tocados por familiares e profissionais de saúde. Logo, similarmente as medidas empregadas em outros setores, são essenciais enfatizar a limpeza do ambiente e a higienização das mãos dos cuidadores.

m) Transplantes

No caso em que se efetivar um transplante onde o doador do órgão ou tecido tenha sido identificado como colonizado ou infectado por *Acinetobacter* MDR, o receptor deverá ser mantido em precaução de contato (MANUAL DE ORIENTAÇÃO PARA CONTROLE DA DISSEMINAÇÃO DE *ACINETOBACTER* SP RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS NO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE - VIGILÂNCIA EM SAÚDE).

n) Limpeza e Desinfecção adequadas do ambiente

Reservatórios ambientais provavelmente desempenham um papel relevante em cenários de surto. Por conseguinte, desinfetantes, como hipoclorito de sódio devem ser usados a fim de alcançar adequada descontaminação do ambiente,

principalmente na presença de matéria orgânica. A desinfecção dos equipamentos médicos potencialmente contaminados e de locais próximos ao paciente, os quais são freqüentemente tocados, devem ser realizados cuidadosamente com álcool 70% ou quaternário de amônia, a cada plantão (RAY et al., 2010). É importante restringir ao mínimo a quantidade de equipamentos na unidade do paciente e priorizar o uso de equipamentos descartáveis ou de uso único.

Protocolos específicos acerca da limpeza de pisos, cortinas e superfícies, produtos a serem utilizados e freqüência de realização da mesma devem ser criados pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). As cortinas devem ser limpas pelo menos uma vez por mês (internações prolongadas) e em limpezas terminais (WILKS et. al, 2006).

A limpeza concorrente dos quartos/enfermarias ocupados por pacientes colonizados ou infectados por *Acinetobacter* MDR deve ser realizada por último, por funcionário da Higienização devidamente trajado (uso de avental e luvas de borracha as quais devem ser desinfetadas com álcool a 70% após seu uso). Materiais (baldes, rodos) utilizados na limpeza concorrente e terminal devem sofrer desinfecção (fricção com álcool a 70%) e, preferencialmente, ser utilizados exclusivamente nessas unidades. Os panos podem ser descartados ou encaminhados à lavanderia, conforme rotina da instituição.

Em um controle de surto realizado num Hospital Universitário na Coréia, o desinfetante utilizado na limpeza do ambiente foi o dicloroisocianurato de sódio em elevadas concentrações (100ppm- 200ppm), o qual se trata de um cloro orgânico contendo de 55-60% de cloro disponível. Embora utilizado solução clorada em maior concentração, não houve qualquer justificativa ou comparabilidade de eficácia desta solução neste estudo (CHOI et al., 2010).

É sabido que o ambiente tem um papel importante no controle do *Acinetobacter* visto que está freqüentemente contaminado na presença de pacientes infectados ou colonizados, sendo este agente capaz de sobreviver sob as mais diversas condições de temperatura e umidade, o que corrobora a relevância de uma limpeza e desinfecção adequadas, principalmente em situações de surto. Para tanto, listas de

verificação de desinfecção dos lugares mais tocados, como luzes de chamada de enfermeiras, carrinhos, maçanetas, alças de torneiras, grade das camas e mesas de cabeceira, podem ser implementadas. Adicionalmente, culturas ambientais e monitoramento do ambiente através do uso de gel fluorescente podem ser utilizados para assegurar eficiência nas práticas de limpeza empregadas (APIC, 2010).

9.1 Introdução de Novas Tecnologias

Visando aperfeiçoar a limpeza hospitalar, a associação do vapor de peróxido de hidrogênio (VPH) nas limpezas terminais vem sendo utilizada em alguns serviços, em situações de surto por *A. baumannii* MDR. Esta nova prática trata-se de medida adicional, visando eliminar sítios que permanecem contaminados mesmo após a limpeza manual com desinfetantes (aproximadamente 10%) (RAY et al., 2010).

Outras tecnologias ainda sob investigação, por exemplo, a nebulização com radicais hidroxila ativados derivados do peróxido de hidrogênio, a nebulização da combinação de ácido peracético e peróxido de hidrogênio em baixas concentrações e a exposição de superfícies à luz ultravioleta intensa prometem maior eficácia na descontaminação dos quartos (APIC, 2010).

Ray e outros (2010) utilizaram o VPH por 8 horas adicionalmente a limpeza terminal em sete quartos que mantinham amostras do ambiente positivas para *Acinetobacter* MDR. As amostras do ambiente foram coletadas imediatamente após o uso do VPH e em outros 4 momentos (24h, e 1, 2, e 3 semanas após o uso do VPH). Imediatamente após o uso do VPH e até 1 semana após sua utilização não foram encontradas amostras de *Acinetobacter* no ambiente, confirmando sua eficácia na desinfecção do ambiente. Por outro lado, 02 semanas após a liberação dos quartos e conseqüente admissão de novos pacientes (03 semanas após o uso do VPH) foram observadas amostras positivas do ambiente em três quartos, sendo apenas um sabidamente ocupado por paciente colonizado por *Acinetobacter*. Este estudo limita-se ao não justificar a recontaminação do ambiente a qual poderia decorrer de práticas inadequadas de limpeza ou de precauções e isolamento.

A fim de confirmar a importância de uma limpeza e desinfecção adequadas do ambiente, particularmente em situações de surtos, Manian e outros (2011) realizaram um estudo longitudinal com duração aproximada de 41 meses (divididos em quatro períodos), onde foram realizadas culturas do ambiente. O objetivo do estudo foi comparar a frequência do isolamento do Complexo *Acinetobacter baumannii* (ABC) e do MRSA a partir de superfícies de quartos, previamente ocupados por pacientes com tais patógenos, que sofreram limpeza e desinfecção terminal com alvejante ou que foram submetidos à limpeza e desinfecção (L/D) com alvejante seguido do tratamento com vapor de peróxido de hidrogênio (TVPH).

O estudo consistiu em 04 períodos (A, B, C e D), totalizando 527 quartos pesquisados; com um número de sítios cultivados por quarto variando de 9-30 nos primeiros dois períodos e de 20 sítios nos dois últimos períodos. O número de sítios pesquisados variou devido ao número de itens ou equipamentos presentes em cada quarto. Nos períodos C e D priorizaram-se superfícies de maior contato com os pacientes e com os profissionais de saúde.

Os quartos pertenciam a UTQ, UTI e enfermarias em geral. Os períodos, descritos na Tabela 7, variaram quanto ao método utilizado (limpeza e desinfecção (L/D) e/ou tratamento com vapor de peróxido de hidrogênio - TVPH), a frequência da limpeza e desinfecção (2-4 vezes) e o momento de coleta das amostras do ambiente (antes ou após o método utilizado).

Procedimentos de limpeza e desinfecção terminal consistiram na limpeza de superfícies visivelmente sujas com quaternário de amônio seguido de desinfecção com hipoclorito de sódio (diluição 1:10). Baldes e panos diferentes foram utilizados para limpeza do piso e as cortinas eram removidas. Todo o processo durava aproximadamente 30-60 minutos. A limpeza concorrente nos quartos com pacientes com ABC MDR também empregava o uso do hipoclorito de sódio e, somente na Unidade de Queimados, era realizada 02 vezes ao dia. O tratamento com vapor de peróxido de hidrogênio era monitorado por indicadores biológicos e seu ciclo durava aproximadamente 3-4 horas por quarto.

Tabela 7 - Características dos quatro períodos do estudo

PERÍODO DO ESTUDO	QUARTOS	TOTAL DE SÍTIOS	MÉDIA SÍTIOS/QUARTO	MÉTODO UTILIZADO
A MAR/2005	9	140	15.6	Após 2 X L/D
B (Jan 2006- Dez 2008)	312	5.705	18.3	Após 4X L/D
C Dez/2008- Mar/2009	37	740	20	Após L/D, antes e após TVPH
C Dez/2008- Mar/2009	35	700	20	Antes e após L/D
D Mar/2009- Abr/2010	134	2680	20	Após L/D associado ao TVPH

FONTE: Adaptado de MANIAN et al., 2011

Culturas do ambiente eram obtidas quando os quartos eram considerados limpos e secos através da inspeção visual. Quartos persistentemente positivos para ABC eram submetidos a outros 04 ciclos de L/D quando não havia o TVPH disponível ou repetidos ciclos de L/D associado ao TVPH. Os quartos só eram liberados quando todas as culturas eram negativas para o ABC.

Durante o período A e B observou-se 12,1% (17) e 1,8% (102) dos sítios coletados positivos para ABC respectivamente, e, para o MRSA, houve crescimento de 3,6% e 1,9%, respectivamente. Os sítios positivos para ABC freqüentemente encontrados foram: grades da cama, travesseiros, porta do banheiro, televisão, bancada da medicação, monitor cardíaco, pia, bomba de infusão, mesa e cadeira do paciente e porta-agulha; entretanto, os sítios positivos para MRSA foram elevador, travesseiro, peitoril de janela, esmagador de comprimidos, grades da cama, piso, televisão, bancadas, teclado e mouse do computador.

Durante os períodos C e D, amostras do ambiente foram coletadas antes e após a L/D e o TVPH. De doze sítios previamente positivos para ABC, após a L/D, 08 tornaram-se negativos; todavia, 03 sítios previamente negativos para ABC, em três quartos, tornaram-se positivos após a L/D. O mesmo não pôde ser observado em

relação ao TVPH onde sítios previamente negativos permaneceram negativos, conferindo maior segurança ao método.

O ABC foi isolado mais freqüentemente em gavetas de medicação, cadeira de rodas, travesseiros, porta do banheiro, carrinho de curativos e interiores de armários, porém, em ventiladores, dispensadores de sabão e álcool e quadro de avisos não foram encontradas amostras positivas para tal agente. Observou-se um crescimento similar em locais próximos e distantes do contato do paciente, entretanto, uma alta taxa de amostras positivas em locais habitualmente em contato com as mãos dos profissionais de saúde.

A conclusão desse estudo foi que a eliminação do MRSA e do ABC de superfícies hospitalares permanece um desafio, com 25% dos quartos mantendo sítios com culturas positivas mesmo após quatro ciclos de limpeza e desinfecção com alvejante, o que se atribui à inadequada limpeza dos mesmos. Apenas 01 ciclo de limpeza e desinfecção reduziu significativamente o número de isolados de ABC, diferentemente do MRSA, entretanto, ambos obtiveram importante redução no número de sítios positivos (< 5%) quando o TVPH foi adicionado a um ciclo de L/D. Somado a isso, retificou-se a importância da higienização das mãos e desinfecção dos equipamentos dado o alto índice de isolamento de patógenos em locais freqüentemente tocados pelos profissionais de saúde.

Estudos acerca do controle do *Acinetobacter* MDR em cenários de endemia são pouco relatados na literatura. Freqüentemente tratam-se de cepas policlonais cujas medidas de intervenção são similares àquelas relatadas nos surtos visto que os pacientes colonizados e a contaminação do ambiente também se destacam como potenciais reservatórios. Em situações endêmicas, algumas intervenções mostraram-se úteis uma vez que reduziram não apenas as taxas de colonização e infecção, com mortalidade atribuída de 26% e 47% respectivamente, mas também as taxas de bacteremia por esse agente; contribuindo substancialmente na sobrevivência dos pacientes (RODRÍGUEZ-BAÑO et al., 2009).

10. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii* permanece um desafio na prática clínica dada sua resistência natural a várias drogas, seu imprevisível padrão de susceptibilidade antimicrobiana e a escassez de ensaios clínicos randomizados controlados que possam auxiliar o médico na escolha terapêutica em diferentes sítios de infecção.

Este agente encontra-se cada vez mais prevalente no meio hospitalar e é responsável por altas taxas de mortalidade. Falagas, Bliziotis e Siempos (2006), em uma extensa revisão sistemática encontraram uma taxa de mortalidade atribuída à infecção por *A. baumannii* variando de 7,8-23% em pacientes hospitalizados e em torno de 10-43% em pacientes admitidos em UTI.

Historicamente, os carbapenêmicos são a melhor opção terapêutica para infecções causadas por *Acinetobacter* multirresistente. São antibióticos β -lactâmicos com atividade e espectro ampliado, pois são estáveis às β -lactamases. O núcleo central dos carbapenêmicos difere das penicilinas pela substituição do metileno por enxofre e uma dupla ligação no quinto membro do anel. Apresentam atividade contra microorganismos Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios, por conseguinte, são amplamente utilizados em uma grande variedade de infecções nosocomiais incluindo sepse intra-abdominal, pneumonia, infecções complicadas do trato urinário, bacteremia, infecções ósseas, ginecológicas e obstétricas.

Eles permanecem como a opção de escolha em isolados que mantêm susceptibilidade a essa classe. Atualmente, existem quatro carbapenêmicos aprovados para uso clínico nos EUA – ertapenem, doripenem, imipenem e meropenem. O panipenem está aprovado para uso apenas no Japão, China e Coreia do Sul. Todos os carbapenens atualmente disponíveis possuem espectro similar, embora existam significantes diferenças em sua atividade antimicrobiana, a qual sinaliza a indicação de cada um. Não há consenso quanto ao agente mais potente. Todavia, dados os diferentes mecanismos de resistência que podem ser

observados (bombas de efluxo e beta-lactamases) todas as drogas devem ser testadas quanto à susceptibilidade.

Dentre os carbapenêmicos, o imipenem possui atividade inferior contra as Enterobacteriaceas e o espectro do ertapenem não inclui patógenos eminentemente hospitalares como a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter* spp. Por outro lado, o doripenem mostra excelente atividade intrínseca em comparação aos demais no que concerne as enterobactérias β -lactamases de espectro ampliado (ESBL) positivas, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* Amp C e outros microorganismos não fermentadores e anaeróbios. Assim, esta classe de drogas, exceto o ertapenem, é considerada como primeira escolha no tratamento de infecções causadas por cepas de *Acinetobacter baumannii* multiresistentes. Entretanto, seu uso vem sendo comprometido pela emergência de β -lactamases pertencentes à classe molecular B ou D que hidrolizam carbapenêmicos – as carbapenemases, além de mecanismos de resistência associados às alterações estruturais dos microorganismos que alteram sua capacidade de penetração celular e outras que ocasionam seu efluxo.

As taxas de susceptibilidade a carbapenem variam de 32% a até valores superiores a 90%, dependendo da região geográfica e do carbapenem testado. Logo, é importante conhecer a susceptibilidade dos isolados locais, principalmente na escolha por imipenem ou meropenem cujos estudos vêm mostrando susceptibilidades divergentes e distintas (FISHBAIN, PELEG, 2010).

Tigeciclina, uma glicilciclina parenteral de amplo espectro, criada para superar os principais mecanismos de resistência das tetraciclinas, tem sido usada para infecções causadas por bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, atípicos e anaeróbios incluindo muitos organismos multiresistentes, dentre esses; espécies de *Acinetobacter* amplamente resistentes, VRE e MRSA.

Aprovada pelo FDA em 2005 para tratamento de infecções complicadas de pele e partes moles e infecções intra-abdominais causadas por organismos susceptíveis; é bem tolerada e é bacteriostática. Em um estudo, a Concentração Inibitória Mínima necessária para inibir o crescimento de 90% dos *Acinetobacter* spp. *in vitro*, obtido a

partir de 739 isolados coletados em 35 países, foi de 2.0ug/mL, indicando a efetividade dessa droga (FISHBAIN, PELEG, 2010). Por outro lado, muito embora respostas clínicas positivas tenham sido reportadas em várias infecções graves, o CLSI não definiu os pontos de corte para interpretação de susceptibilidade a mesma, acreditando serem necessários maiores dados clínicos.

Dentre suas limitações encontram-se a possibilidade de emergência de resistência durante o seu uso, uma atividade pulmonar ruim e péssima ação em infecções de corrente sanguínea devido ao seu grande volume de distribuição para os tecidos após a administração endovenosa. Por isso, em bacteremias onde seu uso se faz necessário, recomenda-se terapia combinada.

A dosagem recomendada é de 50mg por via endovenosa a cada 12 horas, com uma dose de ataque inicial de 100mg. O único efeito adverso significativo é a náusea, que é geralmente contornada com infusão lenta da droga. Possui ótimo perfil de segurança hepática e renal.

O Sulbactam, um inibidor de beta-lactamase, possui a melhor atividade bactericida intrínseca contra isolados de *A. baumannii*. Não é comumente testada por testes automatizados e está disponível em combinação com a ampicilina. Em uma retrospectiva de mais de 8 anos de estudo, pacientes que receberam ampicilina/sulbactam foram comparados com aqueles tratados com polimixina. Os melhores resultados foram obtidos nos pacientes que receberam ampicilina/sulbactam, em termos de cura clínica (29 vs 18%), óbito durante o tratamento (33 vs 50%) e óbito durante a hospitalização (64 vs 77%) (OLIVEIRA et al., 2008).

A dose ideal do sulbactam para tratamento de infecções graves por *A. baumannii* é desconhecida, mas muitos autores recomendam pelo menos seis gramas por dia em pacientes com função renal normal (PELEG, HOOPER, 2010). Muitos estudos devem ser feitos acerca da maior eficácia do tratamento com combinações com outras drogas.

A amicacina e a tobramicina são os aminoglicosídeos que ainda mantêm alguma atividade contra o *A. baumannii*, embora haja bastante divergência quanto às taxas

de susceptibilidade em vários estudos e existam restrições ao seu uso devido a toxicidade e a ineficácia quando usados em monoterapia. A eficácia do uso de aminoglicosídeos inalados ainda não está devidamente comprovada dada a escassez de ensaios clínicos até o momento.

As polimixinas (colistina ou polimixina E e polimixina B) constituem importante classe de antimicrobianos utilizada no tratamento de infecções por bactérias gram-negativas amplamente resistentes, embora sua posologia mais adequada ainda permaneça um desafio. Trata-se de uma classe descoberta por volta de 1940 e cujo uso vem ressurgindo nos últimos anos (PELEG, HOOPER, 2010). Possui atividade bactericida e baixas taxas de resistência em todo o mundo (0,8%), entretanto sua neurotoxicidade e nefrotoxicidade, principalmente em idosos; constituem importantes desvantagens dessa classe (GALES, JONES, SADER, 2011).

Dados promissores estão disponíveis acerca do uso de colistina inalada como tratamento adjuvante em pneumonia por *A. baumannii* extensivamente resistente, embora existam preocupações quanto à toxicidade pulmonar, distribuição da droga, penetração alveolar e o surgimento de resistência. A grande limitação destes estudos está na população envolvida; em sua maioria, pacientes com fibrose cística. A toxicidade respiratória, por exemplo, o broncoespasmo pode ser minimizado com o uso de broncodilatadores antes das doses; além disso, o FDA recomenda o uso de colestimetato de sódio aerossolizado imediatamente após sua preparação a fim de evitar possível toxicidade pulmonar com a forma ativa da colistina (PELEG, HOOPER, 2010). Em meningites, a polimixina é usada via parenteral em associação à via intratecal ou intraventricular dada sua baixa penetração na barreira hematoencefálica.

As tetraciclinas, minociclina e doxiciclina possuem boa atividade antimicrobiana contra o *A. baumannii*, entretanto, há poucos estudos clínicos que comprovem sua efetividade e redução de mortalidade.

Na tentativa de otimizar a terapêutica em infecções por gram-negativos MDR têm-se incentivado a infusão prolongada (três a quatro horas) de beta-lactâmicos e as terapias combinadas. Uma vantagem da infusão prolongada de beta-lactâmicos é a

capacidade de atingir concentrações de drogas acima da CIM por um maior tempo, principalmente em microorganismos susceptíveis com CIM entre 4 e 16 (PELEG, HOOPER, 2010).

Agentes pouco ou não eficazes quando usados sozinhos podem ser usados em combinação a outros antibióticos gerando um efeito sinérgico; o que passa a ser uma estratégia para superar a resistência antimicrobiana. Uma série de estudos *in vitro* e em animais têm avaliado a atividade de polimixinas combinado com outros antimicrobianos e os dados mais significantes até agora são da colistina combinada com rifampicina ou um carbapenem.

11. CONCLUSÃO

Microorganismos do gênero *Acinetobacter* são bacilos gram-negativos não fermentadores da glicose que podem se desenvolver em superfícies, necessitando de poucas condições para seu crescimento, já que utiliza uma ampla variedade de substratos como fonte de carbono. Habitualmente encontrado no solo e na água, podem, eventualmente, colonizar a pele, cavidade oral, trato gastrointestinal, respiratório ou genital de adultos imunocompetentes.

É representado por mais de 30 espécies, sendo o Complexo *Acinetobacter baumannii* o de maior significado clínico, responsável por mais de 80% das infecções em humanos. Nas últimas décadas, infecções por *A. baumannii* multirresistente ou panresistente vêm aumentando paulatinamente, principalmente em pacientes hospitalizados, tendo sido responsável por surtos em Unidades de Terapia Intensiva, o que nos remete à reflexão e definição de atitudes a serem tomadas e executadas em todos os ambientes de assistência à saúde ou a eles relacionados.

O tratamento dessas infecções permanece um desafio em função da emergência de uma ampla resistência, observada mesmo aos mais novos antimicrobianos. Felizmente, as taxas de resistência às polimixinas, opção comumente utilizada em

infecções por *Acinetobacter* spp resistente a carbapenem, permanecem baixas, porém, maiores ensaios clínicos são necessários acerca da resposta clínica e de combinações terapêuticas ótimas. Clones similares isolados em hospitais de diferentes continentes, por exemplo, Ásia, América e Europa sugerem que o reservatório desses patógenos, frequentemente os próprios pacientes, e os fatores de risco associados a sua colonização e infecção são equivalentes.

Em se tratando de bacilos gram-negativos, sabe-se que o uso indiscriminado de antimicrobianos é o fator de risco de maior importância responsável pelo aumento da prevalência destes no ambiente hospitalar bem como de sua resistência ao longo dos anos. Associadamente, o uso de dispositivos invasivos, principalmente a AVM, internação prolongada, cirurgia recente e pressão de colonização colaboram sobremaneira para aumentar o risco de infecção por tais patógenos.

A eliminação do *Acinetobacter* spp resistente a carbapenêmicos no ambiente hospitalar, em situações de surtos, requer velhas e novas intervenções. É essencial a implementação e o monitoramento de um uso racional de antimicrobianos assim como intervenções educativas que visem um aumento na adesão à higienização das mãos e às medidas básicas de prevenção como a Precaução Padrão e a Precaução de Contato.

O monitoramento da pressão de colonização através da utilização de swabs de vigilância dos pacientes permanece útil em situações de surto embora identifique apenas a “ponta do iceberg” e seja custoso devido à necessidade de pesquisa em vários sítios do corpo. Culturas de profissionais de saúde e de superfícies e equipamentos podem identificar reservatórios do *Acinetobacter* MDR embora em 50% dos surtos descritos as fontes não tenham sido identificadas.

O uso de antimicrobianos não absorvíveis para descontaminação seletiva do trato digestivo tem sido sugerida, mas sem eficiência clínica confirmada. Por outro lado, o uso de sistemas de sucção fechados consiste em parte dos esforços para reduzir a contaminação do ambiente e conseqüentemente a transmissão cruzada. Pacotes de medidas para avaliar a adesão à higienização das mãos e a adequação da limpeza e desinfecção hospitalar parecem ser o presente. O uso de novas tecnologias como

a desinfecção do ambiente com o vapor de peróxido de hidrogênio ou radiação ultravioleta de superfícies parecem ser o futuro para instituições que não conseguem reduzir a incidência de *Acinetobacter* MDR a despeito de todas as outras medidas; muito embora o impacto dessas novas tecnologias esteja longe de ser mensurado.

Embora a maioria dos estudos não relacione a presença do *Acinetobacter* como um fator preditor de mortalidade, elevadas taxas de mortalidade (7- 43%) têm sido observadas em pacientes colonizados ou infectados por esse agente (KARAGEORGOPOULOS, FALAGAS, 2008). Oliveira e outros, citado por Rossi (2010, p.1140) demonstram como preditores independentes de mortalidade o tratamento com polimixinas, elevado escore APACHE II, choque séptico, falência renal e atraso na instituição de adequada terapia antimicrobiana. A taxa de letalidade atribuída à infecção por *A. baumannii* foi de 21,1% segundo estudo realizado na Coréia (CHOI et al, 2010).

A emergência de microorganismos multirresistentes nos remete a reflexão, pois embora o uso de antimicrobianos tenha proporcionado redução da mortalidade nos últimos anos, seu uso indiscriminado vem acarretando aumento da resistência bacteriana, a qual deve ser devidamente monitorada através de atitudes conjuntas entre instituições públicas e privadas de saúde e órgãos governamentais. Com tanta diversidade de resultados e controvérsias literárias a respeito do controle e do impacto das infecções por *Acinetobacter* nos desfechos de eventos em instituições hospitalares, faz-se cada vez mais necessária a realização de Estudos bem desenhados e controlados objetivando sistematização de estratégias com conseqüente melhora na qualidade de assistência à saúde.

12. REFERÊNCIAS

ALLEN, D. M.; HARTMAN B. J. *Acinetobacter* Species. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (Org). **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. v. 2, cap. 223, p. 2881-2885.

AYATS, J. et al. Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. **J. Hosp. Infect.**, v. 37, p. 287-295, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa, Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos (Gipea). Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). **Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes**. Brasília, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde. Equipe de Vigilância de Serviços e Produtos de Interesse à Saúde. **Manual de Orientação para o Controle da disseminação de *Acinetobacter sp* Resistente a Carbapenêmicos no Município de Porto Alegre**. Porto Alegre, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention. 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. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 29, n. 11, p. 996-1011, 2008.

CHOI, W. S. et al. Nosocomial Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units and Successful Outbreak Control Program. **J. Korean Med. Sci.**, v. 25, n. 7, p. 999-1004, 2010.

COBLEY, M.; ATKINS, M.; JONES, P. L. Environmental contamination during tracheal suction: A comparison of disposable conventional catheters with a multiple-use closed system device. **Anaesthesia**, v. 46, p. 957-961, 1991.

DAVIS, K. A. et al. Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Extremity Infections in Soldiers. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 11, n. 8, p. 1218-1224, 2005.

FALAGAS, M. E.; BLIZIOTIS, I. A.; SIEMPOS, I. I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. **Crit. Care**, v. 10, n. 2, p. 1-8, 2006.

FALAGAS, M. E.; KOPTERIDES, P. Risk factors for the isolation of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. **J. Hosp. Infect.**, v. 64, p. 1-15, 2006.

FISHBAIN, J.; PELEG, A.Y. Treatment of *Acinetobacter* Infections. **Clin. Infect. Dis.**, v. 51, n. 1, p. 79-84, 2010.

FOURNIER, P. E.; RICHEL, H. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. **Clin. Infect. Dis.**, v. 42, p. 692-699, 2006.

GALES, A. C.; JONES, R. N.; SADER, H. S. Contemporary activity of colistin and polymyxin b against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 66, p. 2070-2074, 2011.

GAYNES, R.; EDWARDS, J. R.; NNISS. Overview of nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. **Clin. Infect. Dis.**, v. 41, p. 848-854, 2005.

JAWAD, A. et al. Influence of Relative Humidity and Suspending Menstrua on Survival of *Acinetobacter* spp. on Dry Surfaces. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, n. 12, p. 2881-2887, 1996.

JONES, R. N. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. **Clin Infect Dis.**, v. 51 (Suppl 1), p. 81-87, 2010.

KARAGEORGOPOULOS, D. E; FALAGAS, M. E. Current Control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. **Lancet Infect Dis.**, v. 8, p. 751-762, 2008.

KIFFER, C. et al. Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Bacteria in Brazilian Hospitals: The MYSTIC Program Brazil 2003. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 9, n. 3, p. 216-224, 2005.

LEVIN, A. S. S. et al. An Outbreak of Multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a University Hospital in São Paulo, Brazil. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 17, n. 6, p. 366-368, 1996.

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pan-drug resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin. Microbiol. Infect.**, p.1-14, 2011.

MANCHANDA, V.; SANCHAITA, S.; SINGH, NP. Multidrug Resistant *Acinetobacter*. **J. Glob. Infect. Dis.**, v. 2, n. 3, p. 291-304, 2010.

MANIAN, F. A. et al. Isolation of *Acinetobacter baumannii* Complex and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Hospital Rooms following Terminal Cleaning

and Disinfection: Can We Do Better? **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 32, n. 7, p. 667-672, 2011.

MARAGAKIS, L. L.; PERL, T. M. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. **Clin. Infect. Dis.**, v. 46, p. 1254-1263, 2008.

MARAGAKIS, L. L. et al. An Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Associated With Pulsatile Lavage Wound Treatment. **JAMA.**, v. 292, n. 24, p. 3006-3011, 2004.

MARCHAIM, D. et al. Surveillance Cultures and Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. **J. Clin. Microbiol.**, v. 45, n. 5, p. 1551–1555, 2007.

MCDONALD, C. L. et al. Outbreak of *Acinetobacter* spp. bloodstream infections in a nursery associated with contaminated aerosols and air conditioners. **Ped. Infect. Dis J.** v. 17, n. 8, p. 716-722, 1998.

OLIVEIRA, M. S. et al. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 61, n. 6, p. 1369-1375, 2008.

PATERSON, D. L. The Epidemiological Profile of Infections with Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. **Clin. Infect. Dis.**, v. 43, (Suppl 2), p. 43-48, 2006.

PELEG, A. Y.; HOOPER, D. C. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. **N. Engl J. Med.**, v. 362, p.1804-1813, 2010.

PELEG, A. Y.; SEIFERT, H.; PATERSON, D. L. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 21, n. 3, p. 538-582, 2008.

PROFESSIONAL ASSOCIATION FOR INFECTION PREVENTIONISTS - APIC. Guide to the elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings, 2010. Disponível em: <<http://www.apic.org/Resource/EliminationGuideForm/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/File/APIC-AB-Guide.pdf>>. Acesso em: 05 de outubro de 2011.

RAY, A. et al. Use of Vaporized Hydrogen Peroxide Decontamination during an Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection at a Long-Term Acute Care Hospital. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 31, n. 12, p. 1236-1241, 2010.

RODRIGUEZ-BAÑO, J. et al. A. Long-term Control of Hospital-wide Endemic Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* through a Comprehensive "Bundle" Approach. **Am. J. Infect. Control.**, v. 37, n. 9, p. 715–722, 2009.

ROMANELLI, R. M. C. et al. Outbreak of Resistant *Acinetobacter baumannii* – Measures and Proposal for Prevention and Control. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 13, n. 5, p. 341-347, 2009.

ROSSI, F. the Challenges of antimicrobial Resistance in Brazil. **Clin. Infect. Dis.**, v. 52, n. 9, p. 1138-1143, 2011.

SOULI, M.; GALANI, I.; GIAMARELLOU, H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant gram-negative bacilli in Europe. **Eurosurveillance.**, v. 13, n. 47, 2008.

TURNER, P. J. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. **Diagnostic Microbiol. Infect. Dis.**, v. 63, p. 217-222, 2009.

WILKS, M. et al. Control of an Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Colonization and Infection in an Intensive Care Unit (ICU) Without Closing the ICU or Placing Patients in Isolation. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 27, n. 7, p. 654-658, 2006.