ALINE CARRALAS QUEIROZ DE LEÃO

**Impacto das bacteremias por *Acinetobacter* spp. em
relação a bacteremias causadas por outras bactérias
na sobrevida de pacientes internados em unidade de
terapia intensiva**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Anna Sara Shafferman
Levin

**SÃO PAULO
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Leão, Aline Carralas Queiroz de

Impacto das bacteremias por *Acinetobacter* spp. em relação a bacteremias causadas por outras bactérias na sobrevida de pacientes internados em unidade de terapia intensiva / Aline Carralas Queiroz de Leão. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Anna Sara Shafferman Levin.

Descritores: 1.Acinetobacter 2.Bacteremia 3.Análise de sobrevida 4.Unidades de terapia intensiva

USP/FM/DBD-032/15

A persistência é o caminho do êxito

Charles Chaplin

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Bela e Leão, pelo incentivo incondicional aos estudos e por me fazerem compreender o valor dessas conquistas.

Ao meu marido, Angelo, pelo amor, paciência e cumplicidade.

À minha irmã, Alessandra, pela amizade e companheirismo.

Aos meus familiares e amigos, que abriram mão do nosso tempo de convívio.

AGRADECIMENTOS

À Profa Dra^a Anna Sara Shafferman Levin, exemplo de profissionalismo, por aceitar ser minha orientadora e por tantos ensinamentos compartilhados.

Aos membros da banca de qualificação, que contribuíram com sugestões e críticas construtivas que possibilitaram melhor aperfeiçoamento da dissertação.

Aos amigos do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do HC-FMUSP, pela acolhida e participação fundamental, sem os quais este trabalho não teria se concretizado.

Aos amigos da enfermaria do 5º Andar do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pelo apoio e por possibilitarem que eu me ausentasse em alguns momentos para concluir os créditos do mestrado.

À minha amiga de residência médica e pós-graduação, Claudia Mello, pelo companheirismo e colaboração durante o período do mestrado.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1 <i>Acinetobacter</i>	8
3.2 <i>Acinetobacter</i> Multirresistente	11
3.3 Importância Clínica de <i>Acinetobacter</i>	16
3.4 Bacteremia por <i>Acinetobacter</i>	16
3.5 Letalidade de Bacteremia por <i>Acinetobacter</i>	17
3.6 Bacteremia por <i>Acinetobacter</i> versus Bacteremia por Outras Bactérias	20
4 MÉTODOS	23
4.1 Tipo de Estudo	24
4.2 Local do Estudo	24
4.3 Pacientes	25
4.4 Critérios de Definição de Casos	25
4.5 Critérios de Inclusão e Exclusão	26
4.6 Laboratório	26
4.7 Fonte de Dados	27
4.8 Instrumento de compilação de variáveis do estudo	27
4.9 Variáveis do Estudo	27
4.9.1 Antes do diagnóstico de bacteremia	28
4.9.2 No momento do diagnóstico de bacteremia	29
4.9.3 Após o diagnóstico de bacteremia	31
4.10 Processos de Preparo do Banco de Dados	32
4.11 Análise de Dados	33
4.12 Softwares Utilizados no Estudo	33
4.13 Considerações Éticas sobre o Estudo	34
5 RESULTADOS	35
6 DISCUSSÃO	47
7 CONCLUSÕES	53
8 ANEXOS	55
9 REFERÊNCIAS	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II	- <i>Acute Physiological and Chronic Health Evaluation</i>
CDC	- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLSI	- <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DM	- <i>Diabetes mellitus</i>
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCMED	Sistema de Informação de Exames Laboratoriais do HC-FMUSP
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
IRAS	- Infecções relacionadas à assistência à saúde
IRC	- Insuficiência renal crônica
MRSA	- <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
NHSN	- <i>National Healthcare Safety Network</i>
OMP	- Proteína de membrana externa
OXA	- Oxacilinase
SAME	- Serviço de Arquivo Médico
SCIH	- Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar
SIGH	Sistema Integrado de Gestão Hospitalar
SUS	- Sistema Único de Saúde
TAAI	- Tratamento antimicrobiano adequado inicial
TAII	- Tratamento antimicrobiano inadequado inicial
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VRE	- <i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos selecionados que avaliaram o impacto clínico das IRAS por <i>Acinetobacter</i> spp. utilizando grupos comparadores de IRAS causadas por outras bactérias	21
Quadro 2 - Índice de comorbidade de Charlson	29
Quadro 3 - Score de bacteremia de Pitt	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, por grupos de pacientes com bacteremia por <i>Acinetobacter</i> spp. e com bacteremia causada por outras bactérias, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011	37
Tabela 2 - Susceptibilidade aos antimicrobianos testados <i>in vitro</i> para as bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.....	38
Tabela 3 - Susceptibilidade aos antimicrobianos testados <i>in vitro</i> para as bactérias Gram-positivas isoladas de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.....	39
Tabela 4 - Análise bivariada dos potenciais fatores prognósticos associados a óbito em 30 dias de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.....	41
Tabela 5 - Análise multivariada (Modelo A) dos potenciais fatores prognósticos associados a óbito em 30 dias de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011	45
Tabela 6 - Análise multivariada (Modelo B) dos potenciais fatores prognósticos associados a óbito em 30 dias de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011	45

RESUMO

Leão ACQ. *Impacto das bacteremias por Acinetobacter spp. em relação a bacteremias causadas por outras bactérias na sobrevida de pacientes internados em unidade de terapia intensiva* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: Tem sido um desafio determinar o verdadeiro impacto clínico do *Acinetobacter* spp., devido a predileção desse microrganismo em colonizar e infectar pacientes críticos, os quais apresentam prognóstico ruim independente de complicações infecciosas secundárias. **Objetivo:** Avaliar se a sobrevida de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. é menor em relação a de pacientes com bacteremia causada por outras bactérias prevalentes em unidade de terapia intensiva. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes internados nas unidades de terapia intensiva do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que desenvolveram bacteremia no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2011. Pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. foram comparados a pacientes com bacteremia causada por outros patógenos (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*). Foi realizada análise de sobrevida em 30 dias. O método de Kaplan-Meier e teste de log-rank foram usados para determinar a sobrevida global. Fatores prognósticos potenciais foram identificados por análise bivariada e regressão multivariada de Cox. **Resultados:** 141 pacientes foram avaliados. Não houve diferenças entre os pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. e outros patógenos com relação à idade, sexo, APACHE II, índice de comorbidade de Charlson e tipo de infecção. A análise bivariada mostrou que idade > 60 anos, diabetes *mellitus*, infecção por *Acinetobacter* spp., tratamento inadequado, score de Pitt > 3, presença

de choque séptico, uso de ventilação mecânica, uso de acesso central e número de falência de órgãos > 2 foram significativamente associados a pior prognóstico. Foram realizados dois modelos de análise de regressão logística. O modelo A mostrou que tratamento inadequado e score de Pitt > 3 pontos foram estatisticamente associados com letalidade. No modelo B, infecção por *Acinetobacter* spp. (HR = 1,93 IC 95%: 1,25-2,97) e idade > 60 anos foram fatores prognósticos independentes. **Conclusão:** Pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. apresentaram menor sobrevida em relação a pacientes com bacteremia causada por outras bactérias prevalentes em unidade de terapia intensiva.

Descritores: *Acinetobacter*. Bacteremia. Análise de sobrevida. Unidades de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Leão ACQ. *Impact of Acinetobacter spp. bacteremia compared with bacteremia caused by other pathogens on the survival of intensive care patients* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introduction: It has been challenging to determine the true clinical impact of *Acinetobacter* spp., given the predilection of this pathogen to colonize and infect critically ill patients, who often have a poor prognosis irrespective of secondary infective complications. **Objective:** The aim of this study was to assess whether the survival of patients with *Acinetobacter* spp. bacteremia is lower than that of patients with bacteremia caused by other bacteria prevalent in intensive care unit. **Setting:** A retrospective review of medical records was conducted for all patients admitted to the ICUs who developed bacteremia from January 2010 through December 2011. Patients with *Acinetobacter* spp. were compared with those with other pathogens (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). We did a 30-day survival analysis. The Kaplan-Meier method and log-rank test were used to determine the overall survival. Potential prognostic factors were identified by bivariate and multivariate Cox regression analysis. **Results:** 141 patients were evaluated. No differences between patients with *Acinetobacter* spp. and other pathogens were observed with regard to age, sex, APACHE II score, Charlson Comorbidity Score and type of infection. Bivariate analysis showed that age > 60 years, diabetes mellitus, *Acinetobacter* spp. infection, inappropriate treatment, Pitt Bacteremia score > 3, presence of septic shock, mechanical ventilation, use of central line and number of organ failures > 2 were significantly associated with a poor prognosis. We did two models of logistic regression analysis. Model A showed that inappropriate treatment

and Pitt score > 3 points were statistically associated with mortality. In model B, *Acinetobacter* spp. infection (HR= 1.93, 95%CI: 1.25-2.97) and age > 60 years were independent prognostic factors. **Conclusion:** Patients with *Acinetobacter* spp. bacteremia had lower survival compared with patients with bacteremia caused by other bacteria prevalent in intensive care unit.

Descriptors: *Acinetobacter*. Bacteremia. Survival analysis. Intensive Care Units.

1 INTRODUÇÃO

Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) por *Acinetobacter* spp., com resistência praticamente a todas as classes de antimicrobianos testados *in vitro*, têm sido relatadas com frequência crescente nos últimos anos (Hsueh *et al.*, 2002; Mera *et al.*, 2010; Choi *et al.*, 2010).

De acordo com estudo de vigilância brasileiro (Marra *et al.*, 2011), *Acinetobacter* spp. foi a principal bactéria Gram-negativa causadora de bacteremia em unidades de terapia intensiva (UTIs). Essas infecções estão associadas a altas taxas de letalidade em pacientes internados em UTIs: 65,5% no Brasil (Marra *et al.*, 2011), 61,6% em Israel (Robenshtok *et al.*, 2006) e 43,4% nos Estados Unidos (Wisplinghoff *et al.*, 2004).

Tem sido um desafio determinar se *Acinetobacter* spp. apenas acomete pacientes com maior predição de letalidade no hospital; ou se a infecção por *Acinetobacter* spp. é fator de risco independente para o aumento da letalidade (Lortholary *et al.*, 1995; Garrouste-Orgeas *et al.*, 1996; Kaul *et al.*, 1996; Blot *et al.*, 2003; Garnacho *et al.*, 2003; Zaragoza *et al.*, 2003; Rello e Diaz, 2003).

A patogenicidade e a virulência de *Acinetobacter* spp. vêm sendo discutidas, uma vez que até as décadas de 1960 e 1970 eram considerados microrganismos comensais e, quando patogênicos, de baixa virulência e desacreditados como causadores de infecção. No entanto, com o advento

das UTIs e aumento da sobrevida de pacientes graves, esse panorama mudou e colocou-se em dúvida o papel apenas comensal e a baixa virulência de *Acinetobacter* spp. (Joly-Guillou, 2005).

Acreditava-se que a maioria das espécies de *Acinetobacter* eram bactérias saprofíticas não virulentas do ambiente. A habilidade em sobreviver em superfícies inanimadas e a resistência a múltiplos antimicrobianos parecem favorecer a hipótese de que *Acinetobacter* spp. pode tornar-se um patógeno oportunista para pacientes com maior risco em hospitais (Bergobne-Bérézin e Towner, 1996).

Por outro lado, em estudos comparativos, a letalidade observada em pacientes com bacteremias por *Acinetobacter* spp. tem sido maior que em pacientes com bacteremias causadas por outras bactérias (Gkrania-Klotsas e Hershow, 2006; Robenshtok *et al.*, 2006). Entretanto, nenhum desses estudos utilizou métodos padronizados para ajustar a gravidade das doenças de base ou comorbidades.

Além do *Acinetobacter* spp., outras bactérias Gram-positivas e Gram-negativas causadoras de IRAS apresentaram resistência crescente. Rice (2008) descreveu tais bactérias como grupo “ESKAPE”, sendo incluídas: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (Rice, 2008; Giske *et al.*, 2008; Spellberg *et al.*, 2008; Boucher *et al.*, 2009). Esses patógenos são responsáveis por aumento no número de IRAS com significativa morbidade e mortalidade, os quais são frequentemente associados à admissão em UTI (Jung *et al.*, 2010; Muro *et al.*, 2012).

Portanto, o presente estudo visa comparar a sobrevida de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. em relação a de pacientes com bacteremia causada por outros agentes bacterianos prevalentes em UTI.

2 OBJETIVO

Avaliar se a sobrevida de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. é menor em relação a de pacientes com bacteremia causada por outras bactérias prevalentes em unidade de terapia intensiva.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 *Acinetobacter*

O gênero *Acinetobacter* é caracterizado por bactérias que apresentam a forma de bacilo durante a fase de crescimento rápido e de cocobacilo na fase final de desenvolvimento. São Gram-negativos, encapsulados, não fermentadores, imóveis, aeróbios estritos, oxidase-negativos, catalase-positivos e indol-negativos (Bouvet e Joly-Guillou, 2000; Vallenet *et al.*, 2008; Doughari *et al.*, 2011).

O nome *Acinetobacter* se origina da palavra grega *akinetos*, que significa “incapaz de se mover”, visto que essas bactérias são imóveis (Doughari *et al.*, 2011).

A primeira cepa de *Acinetobacter* spp. foi isolada a partir do solo e identificada como *Micrococcus calcoaceticus* por Beijerinck em 1911 (Bouvet e Joly-Guillou, 2000; Barbe *et al.*, 2004). O grupo *Acinetobacter* ficou definido de forma insuficiente por um longo período e classificado em vários gêneros diferentes (*Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Cytophaga*, *Diplococcus*, *Bacterium*, *Herellea*, *Lingelsheimia*, *Mima*, *Micrococcus*, *Moraxella* e *Neisseria*) (De Bord, 1939; Piéchaud *et al.*, 1956; Brisou, 1957; Rossau *et al.*, 1991; Barbe *et al.*, 2004; Doughari *et al.*, 2011).

Bouvet e Grimont (1986) identificaram mais de 15 espécies genômicas, incluindo *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter johnsonii* e *Acinetobacter radioresistens*.

Os nomes das espécies sofreram mudanças consideráveis na taxonomia ao longo dos anos por conta dos avanços dos métodos moleculares, o que permitiu o melhor entendimento das características genéticas desse grupo de microrganismos (Urban *et al.*, 2003).

Classificações recentes reconheceram esse grupo heterogêneo de bactérias como *gamma proteobacteria*, classificada na Ordem Pseudomonadales e na Família Moraxellaceae (Bouvet e Joly-Guillou, 2000). Dessa forma, a classificação taxonômica atual é apresentada como: Domínio Bacteria, Filo Proteobacteria, Classe Gammaproteobacteria, Ordem Pseudomonadales, Família Moraxellaceae, Gênero *Acinetobacter* e diferentes espécies.

A partir de estudos de hibridização de DNA, 32 espécies de *Acinetobacter* têm sido reconhecidas, com 22 nomes validados e o restante denominado por números e descritos como grupo genômico (Prashanth e Badrinath, 2005; Gerischer, 2008). Entre as espécies identificadas, *Acinetobacter baumannii* é a principal associada a infecções clínicas, seguido das espécies *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter johnsonii* e *Acinetobacter lowfii* (Guardabassi *et al.*, 1999; Barbe *et al.*, 2004). Recentemente, tem sido reportada a emergência de outras espécies de importância clínica como *Acinetobacter ursingii* e *Acinetobacter schindleri* (Robinson *et al.*, 2010).

Há semelhanças entre *Acinetobacter baumannii* e *Acinetobacter calcoaceticus*, e genoespécies 3 e 13. Como é difícil separar estas genoespécies por meio de testes fenotípicos, a terminologia “complexo

Acinetobacter baumannii - *Acinetobacter calcoaceticus*” (que corresponde as genoespécies 1, 2, 3 e 13) é bastante utilizada para a prática clínica (Allen e Hartman, 2010).

As bactérias do gênero *Acinetobacter* ganharam mais atenção nos últimos anos, principalmente pelo potencial em causar IRAS grave (Bergobne-Bérézin e Towner, 1996; Weinstein, 1998; Vanbroekhoven, 2004; Knapp *et al.*, 2006; Towner, 2006; Peleg *et al.*, 2008) e pela capacidade de desenvolvimento de resistência a múltiplas drogas (Bergobne-Bérézin, 1995; Vila *et al.*, 2002; Jain e Danziger, 2004; Prashanth e Badrinath, 2005; Peleg *et al.*, 2007).

No passado, as espécies de *Acinetobacter* eram consideradas saprófitas com pouco significado clínico (Bergobne-Bérézin e Towner, 1996), porém com a introdução de novos antibióticos na prática clínica e o uso de procedimentos invasivos em UTI, infecções por *Acinetobacter* com resistência bacteriana a múltiplos antimicrobianos têm surgido com frequência crescente (Guardabassi *et al.*, 1999).

A colonização do trato digestivo de pacientes em UTIs é mais frequente e intensa que em outras populações, e muitas vezes são seguidas de infecção (Cisneros e Rodriguez-Bano, 2002). Uma via de infecção estudada é pelo crescimento bacteriano gástrico, que ocorre em pacientes com produção ácida diminuída no estômago, como acontece em pacientes de UTI (Joly-Guillou, 2005).

A bactéria pode ainda colonizar pele e trato respiratório sem causar infecção. A infecção ocorre quando a primeira linha de defesa do hospedeiro é comprometida. Estudos têm demonstrado aumento na colonização de pacientes hospitalizados (Doughari *et al.*, 2011). Apesar de colonização

ocorrer mais frequentemente que infecção, estudo experimental revelou que infecções letais resultam de cepas patogênicas em animais imunodeprimidos com taxas de mortalidade entre 75 e 100% (Rossau *et al.*, 1991).

Os mecanismos patogênicos de *Acinetobacter* spp. são pouco conhecidos ou estudados (Peleg *et al.*, 2009). Não é conhecido se o agente produz toxinas ou citolisinas, e alguns fatores de virulência têm sido descobertos (Gordon e Wareham, 2010). Análises genômicas e fenotípicas levaram à identificação de vários fatores de virulência, incluindo componentes extracelulares com atividade hemolítica, fosfolipases, proteases e quelantes de ferro, formação de biofilme, motilidade de superfície, e de resistência ao estresse (Antunes *et al.*, 2011).

3.2 *Acinetobacter* Multirresistente

O principal problema em relação ao *Acinetobacter* é a resistência aos antimicrobianos (Landman *et al.*, 2002; Landman *et al.*, 2008). Savov *et al.* (2002) relataram que esses organismos são comumente resistentes a: ampicilina, cefalotina, carbenicilina, gentamicina, amicacina, cloranfenicol, tetraciclina, cotrimoxazol, ciprofloxacino e cefoperazona. Anteriormente, alguns antimicrobianos eram utilizados no tratamento de infecções por *Acinetobacter*, tais como ampicilina, cefalosporinas de segunda geração, quinolonas, minociclina, colistina, aminoglicosídeos, imipenem, sulbactam e gentamicina. A resistência a estes antimicrobianos tem dificultado o manejo terapêutico, gerando grande preocupação mundialmente (Vila *et al.*, 2002; Perez *et al.*, 2007; Prashanth e Badrinath, 2005).

Scerpella *et al.* (1995) e Villers *et al.* (1998) descreveram surtos de *Acinetobacter baumannii* resistente a diversos antimicrobianos. Ambos os estudos sugerem uma relação causal entre uso de antimicrobianos e aquisição de *Acinetobacter baumannii* resistente.

Os primeiros relatos de aparecimento de cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos, em São Paulo, foram na década de 1990 (Levin *et al.*, 1996; Sader *et al.*, 1996).

Levin *et al.* (1996) descreveram um surto de *Acinetobacter baumannii*, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), que teve início em 1992. As cepas eram resistentes a aminoglicosídeos, cotrimoxazol, quinolonas, aztreonam, cefalosporinas de terceira geração, penicilinas anti-pseudomonas e imipenem, e sensíveis apenas à colistina. Nesse estudo, a letalidade observada em pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* multirresistente foi mais alta que a observada em pacientes colonizados (83% *versus* 47%).

Durante o período de 1992-1994, cepas de três hospitais localizados na cidade de São Paulo foram analisadas genotipicamente por análise de macrorrestrição de DNA. A identificação de cepas com perfil genotípico semelhante em hospitais diferentes sugeria a existência de transmissão inter-hospitalar de *Acinetobacter baumannii* na cidade de São Paulo (Sader *et al.*, 1996).

Na América Latina, as taxas de resistência a meropenem, imipenem, ceftazidima, piperacilina-tazobactam e gentamicina apresentam-se como as maiores no mundo. Por exemplo, apenas 71% dos isolados eram

susceptíveis a meropenem ou imipenem, de acordo com dados de um programa de vigilância no período de 2002 a 2004 (Unal e Garcia-Rodriguez, 2005).

Acinetobacter baumannii tem desenvolvido resistência a todos os antimicrobianos utilizados para o tratamento de suas infecções. Atualmente, grande parte das cepas de *Acinetobacter baumannii* é resistente a aminoglicosídeos, tetraciclinas, cefalosporinas, ampicilina, cefotaxima, cloranfenicol, gentamicina e tobramicina (Prashanth e Badrinath, 2005). A atividade dos carbapenêmicos é ainda comprometida pela emergência de mecanismos de resistência enzimáticos e mecanismos relacionados à membrana (Peleg *et al.*, 2008).

Os mecanismos de resistência conhecidos incluem a produção de beta-lactamases de amplo espectro, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, bombas de efluxo, e alterações em porinas e proteínas ligadoras de penicilina. Esses mecanismos podem estar determinados em genes presentes em cromossomos, transposons ou plasmídios (Cisneros e Rodriguez-Bano, 2002; Bonomo e Szabo, 2006).

O principal mecanismo de resistência do *Acinetobacter* aos beta-lactâmicos consiste na produção de beta-lactamases (Peleg *et al.*, 2008). Essas podem ser classificadas de acordo com a sua estrutura e substratos em quatro classes (A, B, C, D) (Perez *et al.*, 2007) ou de acordo com a sua origem, sendo intrínsecas ou adquiridas (Peleg *et al.*, 2008).

O *Acinetobacter*, como outros bacilos Gram-negativos, apresenta intrinsecamente beta-lactamases da classe C, que são cefalosporinases

codificadas cromossomicamente (AmpC), também conhecidas como cefalosporinases derivadas do *Acinetobacter* (Perez *et al.*, 2007, Peleg *et al.*, 2008).

A maioria das beta-lactamases das classes A, B e D são adquiridas. As da classe A são beta-lactamases de largo espectro (TEM, SHV, VEB, PER e CTX-M), as da classe B são metalo-beta-lactamases (IMP, VIM e SIM) e por fim, as oxacilinases (OXA) são beta-lactamases da classe D. Outros mecanismos de resistência descritos aos beta-lactâmicos incluem: alterações nas proteínas de membrana externa (OMPs); bombas de efluxo; e alterações nas proteínas de ligação a penicilinas (Perez *et al.*, 2007, Peleg *et al.*, 2008).

Recentemente, sequenciamentos de genoma completo têm sido realizados para elucidar a base genética da resistência do *Acinetobacter baumannii*, especialmente no que diz respeito a determinantes de variabilidade, aquisição e transferência de resistência entre cepas diferentes (Lin e Lan, 2014). Zhu *et al.* (2013) descreveram análise de genoma completo de três amostras clínicas de *Acinetobacter baumannii* na China para avaliar a diversificação de elementos de resistência a drogas. Revelou-se que as três cepas compartilhavam elementos de resistência em comum, incluindo resistência a carbapenêmicos blaOXA-23 e ilhas de resistência a tetraciclina (tet), entretanto as estruturas genômicas eram diversas entre as cepas. Essa análise comparativa revelou organizações genômicas extensas e dinâmicas, as quais podem facilitar que a bactéria adquira elementos de resistência a drogas para dentro de seus genomas.

Acinetobacter tem se tornado um problema para diversos hospitais por conta de sua resistência intrínseca a vários antimicrobianos e acúmulo de mecanismos de resistência (Zarilli *et al.*, 2007; Bratu *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2009; Higgins *et al.*, 2010). Comparado a outras regiões do mundo, *Acinetobacter* spp. multirresistente parece ser mais importante no Brasil e outros países da América Latina. No Brasil, oxacilinases OXA-23-like e MBLIMP-1 eram as carbapenemases mais frequentemente descritas (Carvalho *et al.*, 2009; Gales *et al.*, 2004; Sader *et al.*, 2005). Entretanto, estudo brasileiro recente, realizado no HC-FMUSP, mostrou alta prevalência de OXA-143 e alteração em proteínas de membrana em isolados de infecções de corrente sanguínea por *Acinetobacter* resistente a carbapenêmicos (Mostachio *et al.*, 2012).

Um estudo de vigilância avaliou epidemiologia e microbiologia das infecções de corrente sanguínea hospitalares em 16 hospitais brasileiros, no período de 2007 a 2010. As taxas de resistência de *Acinetobacter* spp. foram elevadas, sendo que mais de 50% dos isolados testados eram resistentes a cefalosporinas, aminoglicosídeos, fluorquinolonas e carbapenêmicos. Foi realizada análise molecular em 112 isolados resistentes a carbapenêmicos, com detecção do gene blaOXA-23 em 85 isolados (75,9%) (Marra *et al.*, 2011).

3.3 Importância Clínica de *Acinetobacter*

Acinetobacter spp. são as bactérias Gram-negativas não fermentadoras isoladas mais comumente isoladas em infecções em humanos, após a *Pseudomonas aeruginosa*. As taxas de incidência e letalidade são elevadas (Wisplinghoff *et al.*, 2004; Jain e Danziger, 2004; Vallenet *et al.*, 2008).

Acinetobacter baumannii é um patógeno emergente em IRAS por todo o mundo, seguido por *Acinetobacter lwoffii* e *Acinetobacter haemolyticus*. As condições clínicas atribuíveis a *Acinetobacter* spp. incluem: infecções de corrente sanguínea, pneumonia associada à ventilação mecânica, meningites, infecções do trato urinário, colangites, peritonites, infecções de pele e partes moles, ventriculites e endocardites infecciosas (Weinstein, 1998; Berlau *et al.*, 1999, Jain e Danziger, 2004).

3.4 Bacteremia por *Acinetobacter*

As bacteremias por *Acinetobacter* spp. apresentam importante morbidade, sendo que a maioria dos pacientes descritos se apresentam gravemente enfermos (Smego, 1985; Seifert *et al.*, 1995). A característica oportunista do *Acinetobacter* spp. torna-se evidente ao observar que grande percentual dos pacientes com bacteremia apresentavam dispositivos invasivos no momento da infecção (Seifert *et al.*, 1995; Cisneros *et al.*, 1996), além de já terem recebido diversos antimicrobianos de amplo espectro (Seifert *et al.*, 1995; Cisneros *et al.*, 1996; Gomez *et al.*, 1999).

Seifert *et al.* (1995) descreveram uma série de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii*, na qual todos os 87 pacientes

avaliados apresentavam sepse e 26 (30%) apresentavam choque séptico. No momento da infecção, 72 (91%) pacientes estavam internados em UTI e 55 (70%) estavam em uso de ventilação mecânica.

Em um estudo brasileiro (Toscano, 2001), realizado no HC-FMUSP, foram avaliados 85 pacientes com infecção de corrente sanguínea hospitalar por *Acinetobacter baumannii*, sendo que 24 pacientes apresentavam infecção de corrente sanguínea polimicrobiana. Foi observada letalidade de 46% e prevalência de multirresistência de 27%.

3.5 Letalidade de Bacteremia por *Acinetobacter*

Bacteremias por *Acinetobacter* spp. são associadas à alta letalidade. Em estudo brasileiro, a taxa global de letalidade de bacteremia por *Acinetobacter* spp. foi de 52,1% e, quando avaliados apenas os pacientes internados em UTI, a taxa de letalidade foi de 65,5% (Marra *et al.*, 2011).

Fatores independentes associados a óbito em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* são diagnóstico de choque séptico no momento da infecção, ventilação mecânica (Seifert *et al.*, 1995), coagulação intravascular disseminada e terapia antimicrobiana inadequada (Cisneros *et al.*, 1996; Falagas *et al.*, 2006a, 2006b; Sunenshine *et al.*, 2007).

Toscano (2001) identificou que a gravidade da doença de base medida por pontuação de APACHE II (*Acute Physiological and Chronic Health Evaluation*) e instituição de terapia antimicrobiana inadequada para o tratamento foram fatores independentes associados à letalidade de bacteremia por *Acinetobacter baumannii*.

Estudo de coorte retrospectivo realizado em Chicago, no período de 2005 a 2008, avaliou 79 episódios de bacteremia por *Acinetobacter baumannii*, sendo 37 cepas resistentes a carbapenêmicos e 42 sensíveis a carbapenêmicos. A letalidade foi significativamente maior no grupo com resistência a carbapenêmicos (56,8% versus 23,8%, $p < 0,01$), entretanto essa diferença não foi confirmada pela análise multivariada. Os pacientes que receberam tratamento antimicrobiano adequado sobreviveram mais, independentemente da classificação de susceptibilidade aos carbapenêmicos, e esse resultado foi encontrado também na análise multivariada (Esterly *et al.*, 2011).

De acordo com esse estudo, no que diz respeito aos desfechos clínicos, a terapia antimicrobiana inadequada foi mais importante do que a susceptibilidade aos carbapenêmicos. A inadequação da terapia foi um forte fator associado à letalidade, entretanto é potencialmente modificável (Esterly *et al.*, 2011).

Em relação à importância da identificação da genoespécie de *Acinetobacter*, um estudo comparativo foi realizado entre bacteremias causadas por *Acinetobacter baumannii* e *Acinetobacter nosocomialis*, sendo ambos os grupos com resistência a carbapenêmicos. A letalidade em 14 dias foi significativamente maior nos pacientes com *Acinetobacter baumannii* (40,8% versus 14,1%), e a aquisição de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos foi identificado como fator independente associado a óbito (Yang *et al.*, 2013).

Outro estudo retrospectivo coreano avaliou 180 pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. no período de 2003 a 2010, sendo 90

bacteremias por *Acinetobacter baumannii* e 90 por outras espécies de *Acinetobacter* (60 *Acinetobacter nosocomialis*, 17 espécies de *Acinetobacter* “próximas a 13 TU”, 11 *Acinetobacter pittii*, e dois *Acinetobacter calcoaceticus*). A letalidade em 30 dias foi maior para *Acinetobacter baumannii* (39% versus 16%). A análise multivariada mostrou como fatores independentes associados à letalidade: genoespécie *Acinetobacter baumannii*, idade, pneumonia e pontuação de APACHE elevada (Park *et al.*, 2013a).

Lim *et al.* (2011) avaliaram o impacto do tratamento com colistina para bacteremia por *Acinetobacter* spp. multirresistente. A letalidade em 30 dias ocorreu em 35,5% dos pacientes do grupo tratado com colistina, e em 38,5% dos pacientes do grupo não tratado com colistina. Na análise multivariada, apenas pontuação de APACHE II ≥ 21 foi associado a óbito em 30 dias. Esse resultado sugeriu que a administração de colistina não influenciou na letalidade em 30 dias de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* sp. multirresistente.

Estudos recentes sobre preditores de mortalidade em bacteremia por *Acinetobacter* spp. revelam taxas elevadas de resistência a carbapenêmicos e de letalidade (Lee *et al.*, 2014; Shorr *et al.*, 2014). Em ambos os estudos, o tratamento antimicrobiano inadequado inicial (TAII) foi considerado fator de pior prognóstico, e esteve relacionado à resistência a carbapenêmicos.

3.6 Bacteremia por *Acinetobacter* versus Bacteremia por Outras Bactérias

Por conta da predileção de *Acinetobacter* spp. em colonizar e infectar pacientes criticamente enfermos, os quais apresentam prognóstico desfavorável para complicações infecciosas secundárias, trata-se de um desafio determinar o verdadeiro impacto clínico do *Acinetobacter* e esse debate ainda existe na literatura (Peleg *et al.*, 2008).

Em estudo de levantamento (Jerassy *et al.*, 2006), a taxa de letalidade de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* foi significativamente maior que a de pacientes com bacteremia por outros agentes Gram-negativos.

Poucos estudos apresentaram delineamento específico para comparar os desfechos clínicos de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. em relação a pacientes com bacteremia por outros agentes bacterianos. O Quadro 1 apresenta as principais características e resultados desses estudos.

Quadro 1 - Estudos selecionados que avaliaram o impacto clínico das IRAS por *Acinetobacter* spp. utilizando grupos comparadores de IRAS causadas por outras bactérias

Autor/Ano	País	Delineamento do estudo	Tempo de estudo	Amostra	Método para padronizar gravidade de doença e comorbidade	Tipo de infecção/Topografia	Letalidade
Robenshtok et al. (2006)	Israel	Coorte retrospectiva	3 anos	112 <i>Acinetobacter baumannii</i> versus 90 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Nenhum	Infecção hospitalar/ Apenas bacteremia	61,6% <i>Acinetobacter baumannii</i> versus 38,9% <i>Klebsiella pneumoniae</i> (p=0,001)
Gkrania-Klotsas e Hershov (2006)	Estados Unidos	Caso-controle retrospectivo	1 ano	78 <i>Acinetobacter baumannii</i> versus 112 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nenhum	Infecção hospitalar/ Colonização e infecção (diversas topografias)	Maior no grupo <i>Acinetobacter</i> (p=0,002)
Eberle et al. (2010)	Estados Unidos	Coorte retrospectiva	2 anos	31 <i>Acinetobacter baumannii</i> versus 62 controle (bactérias Gram-negativas e Gram-positivas)	Nenhum	Infecção hospitalar/Diversas topografias	Não houve diferença entre os grupos. 16% <i>Acinetobacter baumannii</i> versus 13% controle (p=0,67)

Em estudo de Robenshtok *et al.* (2006), a letalidade de bacteremia por *Acinetobacter baumannii* foi maior comparada a bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* (61,6% versus 38,9%). Como limitações do estudo, a maior parte das bacteremias não foi adquirida em UTI e não foi avaliado escalas de prognóstico para os pacientes. Além disso, não foram feitas análises moleculares para identificação da espécie de *Acinetobacter*.

Outro estudo mostrou aumento significativo na letalidade em pacientes com infecção ou colonização por *Acinetobacter baumannii* multirresistente quando comparados com pacientes colonizados ou infectados por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, utilizando análise de Kaplan-Meier (Gkrania-Klotsas e Hershow, 2006).

Por outro lado, um estudo com pacientes vítimas de trauma mostrou não haver diferenças na letalidade quando comparado infecções por *Acinetobacter* spp. com infecções por outros patógenos (Eberle *et al.*, 2010).

Entretanto, nenhum desses estudos utilizou escalas padronizadas para ajustar gravidade da doença e comorbidades, tais como APACHE, McCabe e escala de Charlson.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Estudo de coorte retrospectivo.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), hospital público universitário, de referência terciária, conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Esse Instituto faz parte do Complexo HC-FMUSP, formado por seis institutos especializados, dois hospitais auxiliares, que somam cerca de 2.220 leitos, uma divisão de reabilitação e um hospital associado de atenção secundária.

O Instituto Central dispõe de 24 enfermarias clínicas de várias especialidades, 12 enfermarias cirúrgicas e 12 UTIs, totalizando 800 leitos instalados. Desses, 112 são de UTI. As 12 UTIs são compostas por: cinco unidades de clínica médica (emergência clínica, nefrologia, doenças infecciosas e pneumologia); três unidades cirúrgicas (cirurgia geral e transplante hepático); uma unidade de emergência para atendimento de trauma; uma unidade de queimados; uma unidade de neurocirurgia; e uma unidade de pós-operatório.

4.3 Pacientes

Foram avaliados todos os pacientes internados nas unidades de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP com bacteremia confirmada laboratorialmente, no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2011.

Pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. foram comparados com pacientes com bacteremia causada por outras bactérias (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*).

Os agentes infecciosos do grupo comparador foram selecionados por: serem patógenos nosocomiais de grande importância epidemiológica; apresentarem taxas elevadas de resistência antimicrobiana; e consistirem em bactérias predominantes como causadoras de infecção no hospital do estudo.

4.4 Critérios de Definição de Casos

Pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp.: todos os pacientes hospitalizados em UTI com resultado de hemocultura positiva para *Acinetobacter* spp. obtida após 48 horas de admissão na UTI e que tivessem critérios para definição de infecção hospitalar, com base nos critérios do Center for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN) (Horan *et al.*, 2008).

Pacientes com bacteremia causada por outras bactérias: todos os pacientes hospitalizados em UTI com resultado de hemocultura positiva para

agentes (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) obtida após 48 horas de admissão na UTI e que tivessem critérios para definição de infecção hospitalar, com base nos critérios do CDC/NHSN (Horan *et al.*, 2008).

4.5 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos os casos de pacientes com bacteremia pelos agentes selecionados internados em UTIs do Instituto Central do HC-FMUSP.

Foram excluídos os pacientes com bacteremia polimicrobiana e pacientes com hemocultura positiva nos 30 dias prévios ao diagnóstico de bacteremia na UTI (hemoculturas positivas para *Staphylococcus* coagulase negativo não foram consideradas).

Em pacientes com bacteremias recorrentes, apenas o primeiro episódio foi considerado.

4.6 Laboratório

As hemoculturas foram processadas no Laboratório de Microbiologia, utilizando o sistema Bactec[®]. A identificação e a susceptibilidade aos antimicrobianos eram testadas por método automatizado VITEK 2[®] (bioMérieux VITEK, Hazelwood, MO, USA). Os pontos de corte para a concentração inibitória mínima (MIC) e os protocolos de controle de qualidade utilizados estiveram de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (CLSI, 2010 e 2011).

4.7 Fonte de Dados

As fontes de dados utilizadas foram: o sistema integrado de gestão hospitalar (SIGH) do HC-FMUSP; o sistema de informação de exames laboratoriais (HCMED) do HC-FMUSP; e os prontuários médicos dos pacientes incluídos no estudo.

A identificação dos pacientes foi realizada a partir do levantamento das notificações de infecções hospitalares feitas pela Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Instituto Central do HC-FMUSP, com base nos critérios do CDC/NHSN (Horan *et al.*, 2008). O acesso às notificações de infecções foi realizado por meio do SIGH. Somente foram incluídas infecções em que houve isolamento do agente em hemocultura, sendo abrangidas bacteremias primárias e secundárias.

Os dados referentes às variáveis de interesse do estudo foram coletados a partir de revisão de prontuários médicos e consulta de exames laboratoriais no HCMED.

4.8 Instrumento de compilação de variáveis do estudo

Um instrumento foi elaborado para compilação das variáveis de interesse (Anexo A) e um banco de dados foi criado especificamente para armazenamento dessas variáveis em uma planilha eletrônica.

4.9 Variáveis do Estudo

Foram coletadas em prontuário variáveis referentes a três momentos: antes, no momento e após do diagnóstico de bacteremia na UTI.

4.9.1 Antes do diagnóstico de bacteremia

- Sexo: feminino ou masculino.
- Idade em anos completos.
- Unidade de terapia intensiva na qual o paciente foi internado.
- Gravidade da condição clínica de acordo com pontos obtidos no sistema de escore *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) realizado no dia da internação na unidade de terapia intensiva (Knaus *et al.*, 1985).
- Utilização de antimicrobianos antes do diagnóstico de bacteremia, definido como uso de antimicrobiano nos 30 dias prévios ao diagnóstico de bacteremia.
- Doenças de base registradas na admissão na UTI ou na evolução médica, categorizadas em: diabetes *mellitus* (DM), cirrose hepática, neoplasias de órgão sólido, neoplasias hematológicas, doenças hematológicas não neoplásicas, receptores de transplante de órgão sólido, receptores de transplante de células hematopoiéticas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), insuficiência renal crônica (IRC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), trauma e outros.
- Índice de comorbidade de Charlson (Murray *et al.*, 2006), de acordo com as morbidades registradas na admissão na UTI ou na evolução médica (Quadro 2).

Quadro 2 - Índice de comorbidade de Charlson

Comorbidades	Pontuação
Síndrome da imunodeficiência adquirida	6
Tumor sólido metastático	6
Doença hepática moderada ou severa	3
Diabetes com injúria orgânica terminal	2
Hemiplegia, paraplegia	2
Tumor sólido não metastático, leucemia, linfoma	2
Doença renal	2
Acidente cerebrovascular	1
Doença pulmonar crônica	1
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Doença do tecido conjuntivo	1
Demência	1
Diabetes sem injúria orgânica	1
Doença hepática leve	1
Infarto miocárdico	1
Úlcera péptica	1
Doença vascular periférica	1

Fonte: Murray *et al.* (2006)

4.9.2 No momento do diagnóstico de bacteremia

- Score de bacteremia de Pitt (Rhee *et al.*, 2009): foi adaptado o dado de temperatura oral para axilar, diminuindo 0,5 °C da temperatura oral. Foi considerada a temperatura axilar registrada em prontuário médico. Todos os critérios foram graduados durante as 48 horas anteriores ou no dia da primeira hemocultura positiva. A maior pontuação durante esse período foi computada (Quadro 3).

Quadro 3 - Score de bacteremia de Pitt

Critérios	Pontos
Febre (Temperatura Axilar)	
≤ 34,5°C ou ≥ 39,5°C	2
34,6-35,5°C ou 38,5-39,4°C	1
35,6-38,4°C	0
Hipotensão	
Evento hipotensivo agudo com diminuição da pressão arterial sistólica > 30 mm Hg e da pressão arterial diastólica > 20 mm Hg ou Necessidade de uso de droga vasoativa ou Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg	2
Ventilação mecânica	2
Parada cardíaca	4
Status mental	
Alerta	0
Desorientado	1
Torporoso	2
Comatoso	4

Fonte: Adaptado de Rhee *et al.* (2009)

- Topografia da infecção baseada nos critérios do CDC/NHSN (Horan *et al.*, 2008).
- Agente infeccioso identificado: *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.
- Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para os agentes Gram-negativos (*Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*): cotrimoxazol, ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam, ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefalotina, cefotaxima, cefoxitina, ceftazidima, cefepima, amicacina, gentamicina, imipenem, meropenem, ertapenem, colistina, aztreonam e tigeciclina.

- Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para os agentes Gram-positivos (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp.): oxacilina, vancomicina, teicoplanina, linezolida, rifampicina, cotrimoxazol, ciprofloxacino, clindamicina, penicilina, cefoxitina, eritromicina, gentamicina, tetraciclina, tigeciclina, moxifloxacino, ampicilina e estreptomicina.

4.9.3 Após o diagnóstico de bacteremia

- Utilização de antimicrobianos após bacteremia: cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, vancomicina, teicoplanina, linezolida, quinolonas (ciprofloxacino ou levofloxacino), meropenem, imipenem, ertapenem, tigeciclina, polimixina, oxacilina e piperacilina-tazobactam.
- Tratamento antimicrobiano adequado inicial (TAAI): definido como tratamento com antimicrobiano ao qual o agente infeccioso isolado é sensível pelo antibiograma, iniciado em até 48 horas do diagnóstico de bacteremia (data da coleta da hemocultura).
- Número de falências agudas de órgãos (por exemplo: cardiovascular, respiratória, renal, hematológica ou sistema nervoso central) definida por Zimmerman *et al.* (1996), a partir dos dados coletados das 24 horas após o diagnóstico de bacteremia.
- Choque séptico: definido como hipotensão induzida por sepse, que persiste apesar de ressuscitação volêmica adequada (Dellinger *et al.*, 2008).

- Tempo de permanência na UTI após bacteremia em dias.
- Retirada ou não de cateter venoso central após bacteremia, e intervalo de tempo em dias da bacteremia até a retirada do cateter.
- Uso de cateter venoso central. O dado foi referente aos 30 dias posteriores ao diagnóstico de bacteremia.
- Uso de ventilação mecânica. O dado foi referente aos 30 dias posteriores ao diagnóstico de bacteremia.

4.10 Processos de Preparo do Banco de Dados

De um total de 349 pacientes com diagnóstico de bacteremia pelos patógenos selecionados durante o período do estudo (128 *Acinetobacter* spp.; 55 *Klebsiella pneumoniae*; 40 *Pseudomonas aeruginosa*; 33 *Enterobacter* spp.; 49 *Staphylococcus aureus*; 44 *Enterococcus* spp.), 208 foram excluídos (99 apresentavam hemocultura positiva nos 30 dias prévios, 68 apresentavam bacteremia polimicrobiana, 27 apresentavam hemoculturas positivas obtidas em período ≤ 48 horas após a admissão na UTI, nove não apresentavam dados completos e cinco não tiveram os prontuários disponibilizados). Dessa forma, foram avaliados 141 pacientes.

A data do diagnóstico de bacteremia (data da coleta da hemocultura positiva) foi definida como data de início para a análise de sobrevida, a partir do qual foi calculado o tempo de sobrevida. A data do fim do acompanhamento foi considerada como o 30º dia de internação na UTI. As perdas de acompanhamento médico por conta de alta da UTI foram consideradas como censuras.

4.11 Análise de Dados

Foi realizada, inicialmente, a análise descritiva, comparando pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. e pacientes com bacteremia causada por outras bactérias. Foram descritas as características pessoais e clínicas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas e frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas (Kirkwood e Sterne, 2006).

Para o tempo de sobrevida global foram estimados os tempos medianos de sobrevida segundo as características de interesse com uso da função Kaplan-Meier (Kleinbaum e Klein, 1996) e comparadas as sobrevidas entre as categorias com uso de testes *log-rank* (Kleinbaum e Klein, 1996). A regressão de Cox bivariada foi escolhida para calcular o *hazard ratio* (HR) na análise de sobrevida, com intervalo de confiança de 95%.

Foi estimado o modelo de regressão de Cox múltipla (Kleinbaum e Klein, 1996) com as variáveis que apresentaram nível descritivo nos testes bivariados inferior a 0,10 ($p < 0,10$) e consideradas com plausibilidade biológica. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Em caso de variáveis colineares, apenas uma das variáveis foi inserida no modelo.

4.12 Softwares Utilizados no Estudo

Foram utilizados os programas de computador Microsoft Excel 2013 e SPSS versão 19.0.

4.13 Considerações Éticas sobre o Estudo

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HC-FMUSP, com o número de protocolo 0796/11 (Anexo B).

Todos os dados foram avaliados de maneira agregada. A identidade dos pacientes e seus dados foram sigilosos.

5 RESULTADOS

Um total de 141 pacientes foi incluído no estudo (59 com bacteremia por *Acinetobacter* spp. e 82 com bacteremia causada por outras bactérias). Os outros patógenos eram *K. pneumoniae* (n = 24), *S. aureus* (n = 21), *Enterobacter* spp. (n = 15), *Enterococcus* spp. (n = 12) e *P. aeruginosa* (n: 10).

As características dos pacientes, por grupo de patógeno, estão detalhadas na Tabela 1. Não foram encontradas diferenças entre *Acinetobacter* spp. e outras bactérias, no que diz respeito a idade, sexo, pontuação de APACHE II, índice de comorbidades de Charlson, tempo de hospitalização em UTI antes do diagnóstico de bacteremia e topografia da infecção. Uma análise detalhada das doenças de base demonstrou não haver diferença entre os dois grupos avaliados. Doenças crônicas foram frequentes na população do estudo, incluindo hipertensão arterial sistêmica, neoplasia, doença renal crônica, diabetes *mellitus*, receptores de transplante de órgão sólido, cirrose hepática, trauma, doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção pelo HIV e receptores de transplante de células hematopoiéticas.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, por grupos de pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. e com bacteremia causada por outras bactérias, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

	<i>Acinetobacter</i> spp.	Outras bactérias*	Total
Número de pacientes (%)	59 (42)	82 (58)	141 (100)
Idade			
Média (DP)	52 (18)	56 (16)	54 (17)
Mediana (intervalo)	51 (17-92)	57 (18-85)	56 (17-92)
Sexo masculino (%)	42 (71)	45 (55)	87 (62)
Pontuação de APACHE II			
Média (DP)	20 (7)	20 (9)	20 (8)
Mediana (intervalo)	20 (7-40)	19 (0-41)	19 (0-41)
Pontuação de CHARLSON			
Média (DP)	3 (3)	3 (3)	3 (3)
Mediana (intervalo)	2 (0-10)	3 (0-11)	3 (0-11)
Doenças de base (%)			
Diabetes <i>mellitus</i>	14 (24)	17 (21)	31 (22)
Cirrose hepática	18 (31)	10 (12)	28 (20)
Neoplasia	12 (20)	21 (26)	33 (23)
Receptores de transplante de órgão sólido	17 (29)	13 (16)	30 (21)
Transplante hepático	14 (24)	10 (12)	24 (17)
Transplante de rim	3 (5)	3 (4)	6 (4)
Receptores de transplante de células hematopoéticas	0 (0)	2 (2)	2 (1)
Infecção pelo HIV	3 (5)	6 (7)	9 (6)
Insuficiência renal crônica	15 (25)	16 (20)	31 (22)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	4 (7)	8 (10)	12 (9)
Trauma	8 (14)	7 (9)	15 (11)
Hipertensão arterial sistêmica	19 (32)	37 (45)	56 (40)
Tempo de internação em UTI prévio a bacteremia (dias)			
Média (DP)	11 (14)	17 (36)	15 (29)
Mediana (intervalo)	7 (2-82)	9 (2-314)	8 (2-314)
Topografia da infecção			
Corrente sanguínea	43 (73)	58 (71)	101 (72)
Pneumonia	3 (5)	11 (13)	14 (10)
Sítio cirúrgico	5 (8)	6 (7)	11 (8)
Trato urinário	1 (2)	2 (2)	3 (2)
Pele e partes moles	3 (5)	0 (0)	3 (2)
Outros	4 (7)	5 (7)	9 (6)
Tratamento antimicrobiano inadequado inicial	52 (88)	42 (51)	94 (67)
Pontuação de Score Pitt			
Média (DP)	7 (4)	4 (3)	5 (4)
Mediana (intervalo)	6 (0-14)	4 (0-12)	5 (0-14)
Choque séptico	48 (81)	43 (52)	91 (65)
Ventilação mecânica	52 (88)	54 (66)	106 (75)
Uso de cateter venoso central	57 (97)	70 (85)	127 (90)
Número de falência de órgãos			
Média (DP)	2,1 (1,2)	1,67 (1,3)	1,85 (1,2)
Mediana (intervalo)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)

DP: desvio padrão; UTI: unidade de terapia intensiva

* inclui *Klebsiella pneumoniae* (n: 24), *Staphylococcus aureus* (n: 21), *Enterobacter* spp. (n: 15), *Enterococcus* spp. (n: 12), *Pseudomonas aeruginosa* (n: 10)

Ambos os grupos de patógenos apresentaram taxas elevadas de resistência a antimicrobianos. A maioria do grupo *Acinetobacter* spp. era resistente a carbapenêmicos (92%) e susceptível a colistina (95%). Dentre o grupo de outros patógenos, 71% dos *Staphylococcus aureus* eram resistentes à meticilina (MRSA); 83% dos *Enterococcus* spp. eram resistentes à vancomicina (VRE); e a resistência a carbapenêmicos foi presente em 30% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, 27% de *Klebsiella pneumoniae* (23% resistente a meropenem e 35% resistente a imipenem), e 7% de *Enterobacter* spp. (Tabelas 2 e 3, Anexo C).

Tabela 2 - Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para as bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Antimicrobiano	Número de susceptíveis/número de isolados (%)			
	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
Cotrimoxazol	1/6 (17)	Não testado	Não testado	Não testado
Ciprofloxacino	2/59 (3)	8/24 (33)	6/10 (60)	11/15 (73)
Piperacilina-tazobactam	0/5 (0)	6/18 (33)	7/10 (70)	7/15 (47)
Ampicilina	Não testado	0/21 (0)	Não testado	0/15 (0)
Ampicilina-sulbactam	8/59 (14)	Não testado	Não testado	Não testado
Cefalotina	Não testado	7/19 (37)	Não testado	0/10 (0)
Cefotaxima	Não testado	5/20 (25)	Não testado	Não testado
Cefoxitina	Não testado	10/20 (50)	Não testado	1/12 (8)
Ceftazidima	1/59 (2)	6/24 (25)	7/10 (70)	10/15 (67)
Cefepima	1/59 (2)	6/24 (25)	6/10 (60)	10/15 (67)
Amicacina	38/59 (64)	22/23 (96)	9/10 (90)	13/15 (87)
Gentamicina	46/59 (8)	12/17 (71)	6/7 (86)	12/15 (80)
Imipenem	5/59 (8)	15/23 (65)	5/10 (50)	14/15 (93)
Meropenem	5/59 (8)	17/22 (77)	6/10 (60)	14/15 (93)
Ertapenem	Não testado	14/22 (64)	Não testado	14/15 (93)
Colistina	52/55 (95)	1/3 (33)	9/9 (100)	2/2 (100)
Aztreonam	Não testado	6/21 (29)	3/7 (43)	8/15 (53)
Tigeciclina	23/37 (62)	15/17 (88)	Não testado	11/12 (92)

Tabela 3 - Susceptibilidade aos antimicrobianos testados in vitro para as bactérias Gram-positivas isoladas de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Antimicrobiano	Número de susceptíveis / número de isolados (%)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus</i> spp.
Oxacilina	6/21 (29)	Não testado
Vancomicina	21/21 (100)	2/12 (17)
Teicoplanina	21/21 (100)	3/12 (25)
Linezolida	21/21 (100)	11/11 (100)
Rifampicina	19/20 (95)	Não testado
Cotrimoxazol	20/21 (95)	Não testado
Ciprofloxacino	7/21 (33)	Não testado
Clindamicina	6/21 (29)	Não testado
Penicilina	3/21 (14)	3/12 (25)
Eritromicina	6/21 (29)	Não testado
Gentamicina	19/21 (90)	9/11 (82)
Tetraciclina	1/1 (100)	Não testado
Tigeciclina	13/13 (100)	9/12 (75)
Moxifloxacino	5/16 (31)	Não testado
Ampicilina	Não testado	3/11 (27)
Estreptomicina	Não testado	5/12 (42)

Tratamento antimicrobiano inadequado foi administrado para 69% dos pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. e 51% dos pacientes com bacteremia por outras bactérias ($p < 0,001$). A maioria dos pacientes com *Acinetobacter* spp. desenvolveu choque séptico e necessitaram de ventilação mecânica nas 24 horas após o diagnóstico de bacteremia. (Tabela 1). Ademais, pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. tiveram maior letalidade comparados a pacientes com bacteremia causada por outras bactérias (73% *versus* 50%). As curvas de sobrevida dos pacientes de acordo com grupo de bactérias foram demonstradas no Gráfico 1. A comparação das curvas de sobrevida, considerando grupos de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas encontram-se detalhadas no Anexo D.

Gráfico 1 - Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir da data do diagnóstico de bacteremia e por grupos de bacteremia por *Acinetobacter* spp. e bacteremia causada por outras bactérias, de pacientes internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. (Teste de log-rank, $p = 0,005$)

A análise bivariada mostrou que idade > 60 anos, diabetes *mellitus*, infecção por *Acinetobacter* spp., tratamento inadequado, Score de Bacteremia de Pitt > 3, presença de choque séptico, ventilação mecânica, uso de cateter central e número de falência de órgãos > 2 estiveram significativamente associados a pior prognóstico (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise bivariada dos potenciais fatores prognósticos associados a óbito em 30 dias de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Variáveis	Tempo mediano (dias)	IC 95%	HR	IC 95%	Óbito/Total (%)	P
Idade > 60 anos						
Sim	5	0,00-10,82	1,67	1,08-2,58	37/53 (70)	0,02
Não	20	11,07-28,93	0,60	0,39-0,92	47/88 (53)	
Gênero						
Masculino	9	4,32-13,69	1,49	0,95-2,35	56/87 (64)	0,08
Feminino	25	9,67-40,34	0,67	0,43-1,06	28/54 (52)	
Pontuação de APACHE II > 20						
Sim	10	3,48-16,52	1,11	0,72-1,70	39/60 (65)	0,64
Não	15	5,10-24,9	0,90	0,59-1,39	45/81 (56)	
Pontuação de CHARLSON > 3						
Sim	15	1,78-28,22	1,18	0,76-1,84	31/48 (65)	0,46
Não	11	5,32-16,68	0,85	0,54-1,32	53/93 (57)	
Doenças de base						
Diabetes mellitus						
Sim	7	*	1,67	1,03-2,70	23/31 (74)	0,03
Não	16	6,86-25,14	0,60	0,37-0,97	61/110 (55)	
Cirrose hepática						
Sim	5	0,01-9,99	1,58	0,96-2,59	21/28 (75)	0,07
Não	16	4,30-27,70	0,63	0,38-1,04	63/113 (56)	
Neoplasia						
Sim	18	0,00-39,72	0,87	0,52-1,46	18/33 (55)	0,59
Não	10	5,01-14,99	1,15	0,68-1,94	66/108 (61)	
Receptores de transplante de órgão sólido						
Sim	5	0,98-9,02	1,31	0,80-2,15	21/30 (70)	0,28
Não	16	7,22-24,78	0,76	0,46-1,25	63/111 (57)	
Receptores de transplante de células hematopoiéticas						
Sim	7	*	0,87	0,12-6,26	1/2 (50)	0,89
Não	11	4,21-17,79	1,15	0,16-8,30	83/139 (60)	

Continua

Continuação											
Variáveis		Tempo mediano (dias)	IC 95%	HR	IC 95%	Óbito/Total (%)	P				
Infecção pelo HIV											
Sim		*	*	0,61	0,22-1,66	4/9 (44)	0,33				
Não		10	4,12-15,88	1,64	0,60-4,49	80/132 (61)					
Insuficiência renal crônica											
Sim		10	0,56-19,45	1,30	0,79-2,14	21/31 (68)	0,29				
Não		13	3,92-22,08	0,77	0,47-1,26	63/110 (57)					
Doença pulmonar obstrutiva crônica											
Sim		8	0,00-21,58	1,73	0,92-3,26	11/12 (92)	0,09				
Não		12	3,85-20,15	0,58	0,31-1,09	73/129 (57)					
Trauma											
Sim		*	*	0,57	0,25-1,30	6/15 (40)	0,18				
Não		10	3,27-16,73	1,77	0,77-4,05	78/126 (62)					
Hipertensão arterial sistêmica											
Sim		8	2,39-13,61	1,16	0,75-1,80	33/56 (59)	0,51				
Não		15	6,39-23,61	0,86	0,56-1,34	51/85 (60)					
Tempo de internação em UTI prévio a bacteremia > 8											
Sim		20	8,90-31,10	0,78	0,51-1,21	37/65 (57)	0,27				
Não		9	5,20-12,80	1,28	0,83-1,97	47/76 (62)					
Topografia da Infecção											
Corrente sanguínea											
Sim		13	4,71-21,29	1,01	0,63-1,62	60/101 (59)	0,97				
Não		9	2,98-15,02	0,99	0,62-1,59	24/40 (60)					
Pneumonia											
Sim		8	0,67-15,33	1,32	0,68-2,56	10/14 (71)	0,41				
Não		13	4,88-21,13	0,76	0,39-1,47	74/127 (58)					
Sítio cirúrgico											
Sim		13	4,22-21,78	1,22	0,58-2,52	76/130 (58)	0,60				
Não		9	3,53-14,47	0,82	0,40-1,71	8/11 (73)					
Continua											

Continuação						
Variáveis	Tempo mediano (dias)	IC 95%	HR	IC 95%	Óbito/Total (%)	P
Trato urinário						
Sim	*	*	0,05	0,00-10,63	0/3 (0)	0,27
Não	*	*	21,25	0,09-4797,82	84/138 (61)	
Pele e partes moles						
Sim	1	*	1,40	0,34-5,71	2/3 (67)	0,64
Não	12	5,27-18,73	0,71	0,18-2,91	82/138 (59)	
Acinetobacter spp.						
Sim	2	0,00-4,51	1,85	1,21-2,85	43/59 (73)	0,005
Não	24	19,42-28,58	0,54	0,35-0,83	41/82 (50)	
TAII						
Sim	9	4,46-13,54	1,53	0,98-2,36	50/73 (68)	0,057
Não	24	7,06-40,95	0,66	0,42-1,01	34/68 (50)	
Pontuação de Score Pitt > 3						
Sim	3	0,72-5,28	3,67	2,14-6,27	67/87 (77)	< 0,001
Não	*	*	0,27	0,16-0,47	17/54 (31)	
Choque séptico						
Sim	3	0,92-5,07	4,82	2,65-8,74	71/91 (78)	< 0,001
Não	*	*	0,21	0,11-0,38	13/50 (26)	
Ventilação mecânica						
Sim	5	1,67-8,33	6,93	2,80-17,15	79/106 (75)	< 0,001
Não	*	*	0,14	0,06-0,36	5/35 (14)	
Uso de cateter central						
Sim	9	4,18-13,83	3,09	0,97-9,77	81/127 (64)	< 0,001
Não	*	*	0,32	0,10-1,03	3/14 (21)	
Número de falência de órgãos > 2						
Sim	2	*	3,01	1,95-4,66	45/52 (87)	< 0,001
Não	27	*	0,33	0,22-0,51	39/89 (44)	

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; TAI: tratamento antimicrobiano inadequado inicial
* Não foi possível calcular tempo mediano e intervalo de confiança

As variáveis associadas a maior letalidade em todos os pacientes foram inseridas em um modelo multivariado. A variável “número de falência de órgãos” foi excluída da análise multivariada porque foi considerada intrinsecamente correlacionada com evento óbito. O score de bacteremia de Pitt, um método padronizado que inclui presença de choque séptico, ventilação mecânica e uso de cateter central, foi incluído no modelo. Quando comparado com outros patógenos, *Acinetobacter* spp. foi significativamente associado a tratamento inadequado e score de bacteremia de Pitt > 3. Por serem variáveis colineares, foram colocadas em modelos diferentes. A variável “idade” foi colinear à variável “diabetes *mellitus*”. Portanto, “diabetes *mellitus*” foi removida dos modelos.

Dessa forma, foram realizados dois modelos multivariados de análise de regressão de Cox: o modelo A incluiu tratamento antimicrobiano inadequado inicial (TAII), score de bacteremia de Pitt dividido nas categorias ≤ 3 ou > 3 , e idade dividida nas categorias ≤ 60 anos ou > 60 anos (Tabela 5); e o modelo B incluiu bacteremia por *Acinetobacter* spp. e idade dividida nas categorias citadas acima (Tabela 6).

Tabela 5 - Análise multivariada (Modelo A) dos potenciais fatores prognósticos associados a óbito em 30 dias de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

	HR não ajustado	IC 95%	HR ajustado	IC 95%	P
TAII					0,016
Não	1		1		
Sim	1,53	0,98-2,36	1,72	1,11-2,67	
Pontuação de Score Pitt					< 0,001
≤ 3 pontos	1		1		
> 3 pontos	3,67	2,14-6,27	3,71	2,15-6,39	
Idade					0,100
≤ 60 anos	1		1		
> 60 anos	1,67	1,08-2,58	1,44	0,93-2,24	

IC: intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; TAI: tratamento antimicrobiano inadequado inicial

Tabela 6 - Análise multivariada (Modelo B) dos potenciais fatores prognósticos associados a óbito em 30 dias de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

	HR não ajustado	IC 95%	HR ajustado	IC 95%	P
<i>Acinetobacter</i> spp.					0,003
Não	1		1		
Sim	1,85	1,21-2,85	1,93	1,25-2,97	
Idade					0,012
≤ 60 anos	1		1		
> 60 anos	1,67	1,08-2,58	1,75	1,13-2,70	

IC: intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio

No modelo A, os fatores prognósticos independentes significativos foram: TAAI e score de bacteremia de Pitt > 3. Não administrar tratamento antimicrobiano adequado inicial representou aumento de 72% no risco de óbito. O modelo B mostrou que infecção pelo *Acinetobacter* spp. (HR=1,93,

IC 95% 1,25-2,97) e idade > 60 anos foram estatisticamente associados com maior letalidade. O agente infeccioso *Acinetobacter* spp. contribui para aumento de 93% no risco de óbito.

6 DISCUSSÃO

O aumento no número de infecções causadas por bactérias multirresistentes, principalmente bacilos Gram-negativos, é um dos aspectos mais importantes no cenário atual de controle de infecção (Peleg e Hooper, 2010). Dentre os diversos bacilos Gram-negativos, os microrganismos não fermentadores tais como *Acinetobacter* spp. são os mais problemáticos, por conta da incidência elevada e resistência a antimicrobianos de largo espectro. Tais características levam a limitados recursos terapêuticos contra esses patógenos (Tam *et al.*, 2010; Karageorgopoulos e Falagas, 2008).

Administrar terapia antimicrobiana inicial adequada é essencial para tratamento de pacientes com sepse (Kumar *et al.*, 2006) e está associado a menor taxa de letalidade em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* (Falagas *et al.*, 2006c; Kwon *et al.*, 2007; Falagas e Rafailidis, 2007).

O presente estudo encontrou 92% de resistência a carbapenêmicos nos isolados de *Acinetobacter* spp. e, em grande parte dos casos, colistina foi o único antimicrobiano disponível para tratar essas infecções. O tempo médio necessário para identificação do *Acinetobacter* spp. por cultura e definição de resistência a carbapenêmicos era menor que o tempo máximo (48 horas) definido no presente estudo para início de terapia adequada.

Sem informação microbiológica como guia, apenas 31% dos pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. receberam antimicrobianos efetivos em

até 48 horas, presumidamente resultando em maior taxa de letalidade nesses pacientes. Tratamento antimicrobiano inadequado inicial foi considerado como fator de pior prognóstico na análise multivariada no primeiro modelo (Modelo A) e, no segundo modelo (Modelo B), bacteremia por *Acinetobacter* spp. foi associada a pior prognóstico. O tratamento antimicrobiano inadequado inicial deve contribuir em parte para explicar porque os casos de *Acinetobacter* spp. tiveram prognóstico ruim.

Park *et al.* (2013b) mostraram em estudo que a resistência a carbapenêmicos estava presente em 42,3% das bacteremias por *Acinetobacter baumannii*, e resistência a carbapenêmicos foi identificada como fator de risco independente para letalidade. Outro estudo (Kim *et al.*, 2012) investigou fatores preditores de letalidade em 14 dias, e enfocou principalmente o impacto do tratamento antimicrobiano adequado em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos. A análise multivariada desse estudo mostrou que choque séptico, resistência a carbapenêmicos e terapia antimicrobiana inadequada foram fatores de risco independentes para letalidade.

Alguns estudos sugerem que *Acinetobacter* spp. são patógenos oportunistas que afetam pacientes que apresentam maior risco de óbito por conta da gravidade de suas doenças de base (Kaul *et al.*, 1996; Garnacho *et al.*, 2003; Zaragoza *et al.*, 2003). Em estudo realizado em um único centro (Eberle *et al.*, 2010), infecção por *Acinetobacter baumannii*, incluindo isolados multirresistentes, teve impacto inconclusivo na letalidade de uma coorte de pacientes com trauma. Entretanto, infecção por *Acinetobacter*

baumannii esteve associada a maior tempo de internação em UTI e alta taxa de falência de órgãos.

Em um estudo de revisão, Peleg *et al.* (2008) sugeriram que os estudos de prognóstico de infecções por *Acinetobacter* não avaliavam adequadamente a gravidade dos pacientes em relação a suas condições clínicas de base. Logo, no presente estudo, utilizaram-se métodos formais e padronizados para ajustar a gravidade da doença e comorbidades (APACHE II e índice de comorbidades de Charlson). Surpreendentemente, esses índices e as doenças de base isoladamente, com exceção de diabetes *mellitus*, não foram fatores prognósticos significativos. Tais achados suportam que a elevada letalidade em bacteremias por esse patógeno hospitalar não pode ser atribuída somente a comorbidades prévias do paciente e que as infecções por *Acinetobacter* spp. não são apenas marcadores de gravidade das condições clínicas do paciente.

A mediana de sobrevida do grupo *Acinetobacter* foi de apenas dois dias, ou seja, 50% dos pacientes morreram em até dois dias após a infecção sugerindo, portanto, a gravidade dessa infecção. Significativamente, mais pacientes com *Acinetobacter* spp. desenvolveram choque séptico (81% *versus* 52%) e necessitaram de ventilação mecânica (88% *versus* 66%) durante as 24 horas após o diagnóstico de bacteremia. Em outro estudo que comparou bacteremia por *Acinetobacter baumannii* e bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*, choque séptico (44,6% *versus* 30%), falência respiratória (26,8% *versus* 13,3%) e letalidade em 30 dias (61,6% *versus* 38,9%) foram maiores no grupo *Acinetobacter baumannii* (Robenshtok *et al.*, 2006). No presente estudo,

a mediana do score de bacteremia de Pitt foi elevada no grupo *Acinetobacter* spp. Rhee *et al.* (2009) sugeriram que o score de bacteremia de Pitt se apresenta como excelente ferramenta para estimar não apenas a letalidade global, mas também a letalidade atribuída à sepse em pacientes admitidos em UTI.

Alguns investigadores encontraram altas taxas de letalidade em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* (43,4% a 61,6%) (Wisplinghoff *et al.*, 2004; Robenshtok *et al.*, 2006; Marra *et al.*, 2011). Fatores de virulência e genótipos de *Acinetobacter* parecem representar um importante aspecto nas diferenças em letalidade. Existem poucos estudos disponíveis sobre a relação entre espécies genéticas e desfechos clínicos em pacientes com bacteremia por *Acinetobacter*.

Park *et al.* (2013a) compararam aspectos clínicos, resistência antimicrobiana, e desfechos de pacientes com bacteremia causada por *Acinetobacter baumannii* versus bacteremia causada por espécies não *baumannii* do complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (ACB). Esse estudo concluiu que a espécie, mais do que a resistência antimicrobiana, afetou a letalidade, em concordância com outros estudos (Chuang *et al.*, 2011; Wisplinghoff *et al.*, 2012). Peleg *et al.* (2012) sugeriram que as características de virulência *in vitro* e *in vivo* diferem entre isolados do complexo ACB, o que traz evidência adicional ao impacto das espécies genéticas nos desfechos de bacteremia por *Acinetobacter*. No presente estudo, não foi possível identificar esses fatores, entretanto a avaliação das espécies e dos fatores de virulência em futuros estudos clínicos e epidemiológicos parece ser importante.

Algumas limitações do presente estudo são dignas de nota. Por ser um estudo em um único centro, os achados podem ser atribuídos a variáveis específicas da instituição e podem não refletir a epidemiologia de outros centros e áreas geográficas. O presente estudo foi retrospectivo e alguns pacientes foram excluídos por conta de dados incompletos. A identificação molecular dos isolados não foi realizada para identificar as espécies genéticas de *Acinetobacter*.

Enfim, os resultados do presente estudo suportam que *Acinetobacter* está associado a maior letalidade comparado a outras bactérias em pacientes críticos com bacteremia, e não é apenas um marcador de gravidade de doença.

7 CONCLUSÕES

Pacientes com bacteremia por *Acinetobacter* spp. apresentaram menor sobrevida em relação a pacientes com bacteremia causada por outras bactérias prevalentes em unidade de terapia intensiva.

Anexo A - Instrumento para Coleta de Dados

PROTOCOLO BACTEREMIAS

Data: _____

Investigador: _____

COLAR ETIQUETA DO PACIENTE

1. Identificação

1.10 Número da Ordem	
1.11 Nome do paciente (Iniciais)	
1.12 Data do Nascimento (dd/mm/aaaa)	
1.13 RG HC	
1.14 Sexo: ☐ 1. Masculino ☐ 2. Feminino	
1.15 UTI a qual foi internado ☐ 1. U2CC ☐ 2. UARR ☐ 3. UPSC ☐ 4. UPNC ☐ 5. UPSM6° ☐ 6. UPSM4° ☐ 7. U1CC ☐ 8. UCNV9° ☐ 9. U1CH ☐ 10. U2MP ☐ 11. U1MR ☐ 12. UQUE ☐ 13. UMIN ☐ 14. UNEU ☐ 15. UPSN ☐ 16. Outra	
1.16 Data da internação hospitalar (dd/mm/aaaa)	
1.17 Data da internação na UTI (dd/mm/aaaa)	
1.18 Data da bacteremia (dd/mm/aaaa)	

2. Antes do diagnóstico de bacteremia

2.10 Score APACHE II	
2.11 Utilização de antimicrobianos nos 30 dias prévios ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.12 Doença de base ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.13 Diabetes <i>mellitus</i> ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.14 Cirrose hepática ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.15 Neoplasias de órgão sólido ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.16 Neoplasias hematológicas ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.17 Doenças hematológicas não neoplásicas ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.18 Receptores de transplante de órgão sólido ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.19 Receptores de transplante de medula óssea ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.20 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.21 Insuficiência renal crônica (IRC) dialítica ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.22 IRC não dialítica ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.23 Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.24 Trauma ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.25 Hipertensão arterial essencial ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.26 Outras doenças de base não classificadas ☐ 0. Não ☐ 1. Sim	
2.27 Índice de comorbidade de Charlson	

3. No momento do diagnóstico de bacteremia

3.10 Score de Pitt	
3.11 Topografia da infecção ☐ 1. Infecção da corrente sanguínea ☐ 2. Pneumonia ☐ ☐ 3. Infecção do sítio cirúrgico ☐ 4. Infecção do trato urinário ☐ 5. Infecção de pele e partes moles ☐ 6. Outras topografias	
3.12 Agente infeccioso ☐ 1. <i>Acinetobacter</i> sp. ☐ 2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> ☐ ☐ 3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ☐ 4. <i>Staphylococcus aureus</i>	
Sensibilidade aos antimicrobianos (gram negativos)	
3.13 Cotrimoxazol ☐ 1. S ☐ 2. I ☐ 3. R ☐ 4. Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.14 Ciprofloxacina ☐ 1. S ☐ 2. I ☐ 3. R ☐ 4. Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.15 Piperacilina-tazobactam ☐ 1. S ☐ 2. I ☐ 3. R ☐ 4. Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.16 Ampicilina-sulbactam ☐ 1. S ☐ 2. I ☐ 3. R ☐ 4. Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.17 Ceftazidima ☐ 1. S ☐ 2. I ☐ 3. R ☐ 4. Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.18 Cefepime ☐ 1. S ☐ 2. I ☐ 3. R ☐ 4. Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.19 Amicacina ☐ 1. S ☐ 2. I ☐ 3. R ☐ 4. Não testado ☐ 9. Não se aplica	

3.20 Imipenem ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.21 Meropenem ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.22 Colistina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
Sensibilidade aos antimicrobianos (gram positivos)	
3.23 Oxacilina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.24 Vancomicina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.25 Teicoplanina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.26 Linezolida ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.27 Rifampicina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.28 Cotrimoxazol ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.29 Ciprofloxacina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.30 Clindamicina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.31 Penicilina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.32 Cefoxitina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.33 Eritromicina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.34 Gentamicina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.35 Tetraciclina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.36 Tigeciclina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	
3.37 Moxifloxacina ☐ 1.S ☐ 2.I ☐ 3.R ☐ 4.Não testado ☐ 9. Não se aplica	

4. Após o diagnóstico de bacteremia

4.10 Utilização de antimicrobiano ☐ 0.Não ☐ 1.Sim	
4.11 Cefalosporina de 3ª geração ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.12 Cefalosporina de 4ª geração ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.13 Vancomicina ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.14 Teicoplanina ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.15 Linezolida ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.16 Quinolona (Ciprofloxacina ou Levofloxacina) ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.17 Meropenem ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.18 Imipenem ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.19 Ertapenem ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.20 Tigeciclina ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.21 Polimixina ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.22 Oxacilina ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.23 Piperacilina-Tazobactam ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.24 Outro antimicrobiano ☐ 0.Não ☐ 1.Sim ☐ 9.Não se aplica	
4.25 ΔT entre o diagnóstico de bacteremia e o início do antimicrobiano adequado (hh) ☐ 999.Não se aplica	
4.26 Duração do tratamento em dias (dd)	
4.27 Número de falência aguda de órgãos 24 horas após o diagnóstico (nn)	
4.28 Choque séptico ☐ 0.Não ☐ 1.Sim	
4.29 Tempo de permanência na UTI em dias (dd)	
4.30 Retirado CVC após o diagnóstico ☐ 0.Não ☐ 1.Sim	
4.31 Quanto tempo depois da bacteremia foi retirado o cateter? (dd)	
4.32 Quantos cateteres retirados? (nn)	
4.33 Uso de CVC após o diagnóstico ☐ 0.Não ☐ 1.Sim	
4.34 Uso de VM após o diagnóstico ☐ 0.Não ☐ 1.Sim	
4.35 Duração do uso de VM após o diagnóstico (dd) ☐ 99.Não se aplica	

5. Desfechos

5.10 Desfecho na UTI: ☐ 1.Altas ☐ 2. Óbito	
5.11 Data da alta da UTI (dd/mm/aaaa)	
5.12 Data do óbito (dd/mm/aaaa) ☐ 9.Não se aplica	
5.13 Intervalo entre o diagnóstico de bacteremia e o óbito (dd) ☐ 999.Não se aplica	
5.14 Desfecho final: ☐ 1.Altas ☐ 2. Óbito ☐ 3. Transferência para outro hospital	
5.15 Data da alta hospitalar (dd/mm/aaaa)	

Anexo B - Aprovação CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0796/11

Título: IMPACTO DAS BACTEREMIAS POR ACINETOBACTER SP. EM RELAÇÃO A OUTRAS BACTÉRIAS NA LETALIDADE DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Pesquisador Responsável: Anna Sara S. Levin

Pesquisador Executante: Aline Carralas Queiroz de Leão

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 23/11/2011, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 24 de Novembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo C - Perfil de susceptibilidade dos microrganismos estudados

Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para *Acinetobacter* spp. isolados de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Antimicrobiano	Susceptível	Resistente	Intermediário	Não testado
Cotrimoxazol	1	5	0	53
Ciprofloxacino	2	57	0	0
Piperacilina-tazobactam	0	5	0	54
Ampicilina-sulbactam	8	43	8	0
Ceftazidima	1	57	1	0
Cefepima	1	0	58	0
Amicacina	38	9	12	0
Gentamicina	46	0	7	6
Imipenem	5	0	54	0
Meropenem	5	0	54	0
Colistina	52	3	0	4
Tigeciclina	23	1	13	22

Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para *Klebsiella pneumoniae* isolados de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Antimicrobiano	Susceptível	Resistente	Intermediário	Não testado
Ciprofloxacino	8	16	0	0
Piperacilina-tazobactam	6	12	0	6
Ampicilina	0	21	0	3
Cefalotina	7	12	0	5
Cefotaxima	5	15	0	4
Cefoxitina	10	8	2	5
Ceftazidima	6	18	0	0
Cefepima	6	18	0	0
Amicacina	22	1	0	1
Gentamicina	12	5	0	7
Imipenem	15	6	1	0
Meropenem	17	4	1	2
Ertapenem	14	8	0	2
Colistina	1	2	0	21
Aztreonam	6	0	15	3
Tigeciclina	15	0	2	7

Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para *Pseudomonas* spp. isolados de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Antimicrobiano	Susceptível	Resistente	Intermediário	Não testado
Ciprofloxacino	6	4	0	0
Piperacilina-tazobactam	7	3	0	0
Ceftazidima	7	2	1	0
Cefepima	6	2	2	0
Amicacina	9	1	0	0
Gentamicina	6	1	0	3
Imipenem	5	3	2	0
Meropenem	6	4	0	0
Colistina	9	0	0	1
Aztreonam	3	3	1	3

Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para *Enterobacter* spp. isolados de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Antimicrobiano	Susceptível	Resistente	Intermediário	Não testado
Ciprofloxacino	11	4	0	0
Piperacilina-tazobactam	7	7	1	0
Ampicilina	0	15	0	0
Cefalotina	0	10	0	5
Cefoxitina	1	12	0	2
Ceftazidima	10	4	1	0
Cefepima	10	4	1	0
Amicacina	13	1	1	0
Gentamicina	12	3	0	0
Imipenem	14	1	0	0
Meropenem	14	1	0	0
Ertapenem	14	1	0	0
Colistina	2	0	0	13
Aztreonam	8	5	2	0
Tigeciclina	11	1	0	3

Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para *Staphylococcus aureus* isolados de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Antimicrobiano	Susceptível	Resistente	Intermediário	Não testado
Oxacilina	6	15	0	0
Vancomicina	21	0	0	0
Teicoplanina	21	0	0	0
Linezolida	21	0	0	0
Rifampicina	19	1	0	1
Cotrimoxazol	20	1	0	0
Ciprofloxacino	7	14	0	0
Clindamicina	6	15	0	0
Penicilina	3	18	0	0
Eritromicina	6	15	0	0
Gentamicina	19	2	0	0
Tetraciclina	1	0	0	20
Tigeciclina	13	0	0	8
Moxifloxacino	5	11	0	5

Susceptibilidade aos antimicrobianos testados *in vitro* para *Enterococcus* spp. isolados de pacientes com bacteremia confirmada laboratorialmente, internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011

Antimicrobiano	Susceptível	Resistente	Intermediário	Não testado
Vancomicina	2	10	0	0
Teicoplanina	3	9	0	0
Linezolida	11	0	0	1
Penicilina	3	9	0	0
Gentamicina	9	2	0	1
Tigeciclina	9	0	0	3
Ampicilina	3	8	0	1
Estreptomicina	5	7	0	0

Anexo D - Probabilidade acumulada de sobrevida

Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir da data do diagnóstico de bacteremia e por grupos de bacteremia por *Acinetobacter* spp. e bacteremia causada por outras bactérias Gram-negativas, de pacientes internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. (Teste de log-rank, $p = 0,033$)

Probabilidade acumulada de sobrevida, a partir da data do diagnóstico de bacteremia e por grupos de bacteremia por *Acinetobacter* spp. e bacteremia causada por bactérias Gram-positivas, de pacientes internados em unidade de terapia intensiva do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. (Teste de log-rank, $p = 0,003$)

9 REFERÊNCIAS

Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell D. *Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7. ed. New York: Churchill Livingstone, 2010. Cap. 222. p. 2881-2885.

Antunes LC, Imperi F, Carattoli A, Visca P. Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *Plos One*. 2011; 6:e22674.

Barbe V, Vallenet D, Fonknechten N, Kreimeyer A, Oztas S, Labarre L, Cruveiller S, Robert C, Duprat S, Wincker P, Ornston LN, Weissenbach J, Marlière P, Cohen GN, Médigue C.. Unique features revealed by the genome sequence of *Acinetobacter* sp. ADP1, aversatile and naturally transformation competent bacterium. *Nucleic Acids Res*. 2004; 32(19):5766-79.

Bergobne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9(2):148-65.

Bergobne-Bérézin, E. The increasing incidence of outbreaks of *Acinetobacter* spp.: the need for control and new agents. *J Hosp Infect*. 1995; 30(Suppl):441-52.

Berlau J, Aucken HM, Houang E, Pitt TL. Isolation of *Acinetobacter* spp. including *A. baumannii* from vegetables: Implications for hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*. 1999; 42(3):201-4.

Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2003; 29(3):471-5.

Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(Suppl. 2):S49-56.

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1-12.

Bouvet PJM, Grimont PAD. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and amended description of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwofii*. *Int J Syst Bacteriol.* 1986; 36:228-40.

Bouvet PJM, Joly-Guillou ML. *Acinetobacter* spp. In: Frenay J, Renaud F, Hansen W, Bollet C (Eds.). *Summary of clinical bacteriology*. Paris: Eska, 2000. p. 34-86.

Bratu S, Landman D, Martin DA, Georgescu C, Quale J. Correlation of antimicrobial resistance with beta-lactamases, the OmpA-like porin, and efflux pumps in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(9):2999-3005.

Brisou J. Contribution à l'étude des Pseudomonadaceae; précisions taxonomiques sur le genre *Acinetobacter*. *Ann Inst Pasteur*. 1957; 92(1):134-7.

Carvalho KR, Carvalho-Assef AP, Peirano G, Santos LC, Pereira MJ, Asensi MD. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying blaOXA-23 collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34(1):25-8.

Choi WS, Kim SH, Jeon EG, Son MH, Yoon YK, Kim JY, Kim MJ, Sohn JW, Park DW. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(7):999-1004.

Chuang YC, Sheng WH, Li SY, Lin YC, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):352-360.

Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, Becerril B, Caballero FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortiz C, Cobacho AR. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(6):1026-32.

Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8(11):687-93.

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement. Wayne, PA: *CLSI*, 2010. Document N° M100-S20.

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-First Informational Supplement. Wayne, PA: *CLSI*, 2011. Document No. M100-S21.

De Bord G. Organisms invalidating the diagnosis of gonorrhea by the smear method. *J Bacteriol.* 1939: 39:119.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL, International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee, American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, Canadian Critical Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36(1):296-327.

Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. *Microbes Environ.* 2011; 26(2):101-12.

Eberle BM, Schnüriger B, Putty B, Bamparas G, Kobayashi L, Inaba K, Belzberg H, Demetriades D. The impact of *Acinetobacter baumannii* infections on outcome in trauma patients: a matched cohort study. *Crit Care Med.* 2010; 38(11):2133-8.

Esterly JS, Griffith M, Qi C, Malczynski M, Postelnick MJ, Scheetz MH. Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(10):4844-9.

Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos, II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care.* 2006a; 10(2):R48.

Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI, Zouglakis G, Morfou P. Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. *J Antimicro Chemother.* 2006c; 57: 1251-1254.

Falagas ME, Kopterides P, Siempos, II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infection among critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2006b; 43(3):389.

Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care*. 2007; 11(3):134.

Gales AC, Pfaller MA, Sader HS, Hollis RJ, Jones RN. Genotypic characterization of carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter* spp. isolated in Latin America. *Microb Drug Resist*. 2004; 10(4): 286-91.

Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med*. 2003; 31(10):2478-82.

Garrouste-Orgeas M, Marie O, Rouveau M, Villiers D, Arlet G, Schlemmer B. Secondary carriage with multi-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumonia* in an adult ICU population: relationship with nosocomial infections and mortality. *J Hosp Infect*. 1996; 34(4):279-89.

Gerischer U. *Acinetobacter* spp. In: Gerischer UV, Mukua L, Mirgja K (eds.). *Acinetobacter molecular biology*. Norfolk: Caister Acad. Press, 2008. p. 101-108.

Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(3):813-21.

Gkrania-Klotsas E, Hershow RC. Colonization or infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* may be an independent risk factor for increased mortality. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(9):1224-5.

Gomez J, Simarro E, Banos V, Requena L, Ruiz J, Garcia F, et al. Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18(5):358-61.

Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35(3):219-26.

Guardabassi L, Dalsgaard A, Olsen JE. Phenotypic characterization and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. isolated from aquatic sources. *J Appl Microbiol*. 1999; 87(5):659-67.

Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(2): 233-8.

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36(5): 309-32.

Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, Luh KT. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8(8):827-32.

Jain R, Danziger LH. Multi-drug resistant *Acinetobacter* infections: An emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(9):1449-59.

Jerassy Z, Yinnon AM, Mazouz-Cohen S, Benenson S, Schlesinger Y, Rudensky B, Raveh D. Prospective hospital-wide studies of 505 patients with nosocomial bacteraemia in 1997 and 2002. *J Hosp Infect.* 2006; 62(2):230-6.

Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(11):868-73.

Jung JY, Park MS, Kim SE, Park BH, Son JY, Kim EY, Lim JE, Lee SK, Lee SH, Lee KJ, Kang YA, Kim SK, Chang J, Kim YS. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:228.

Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(12):751-62.

Kaul R, Burt JA, Cork L, Dedier H, Garcia M, Kennedy C, Brunton J, Krajden M, Conly J. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: risk factors and attributable mortality. *J Infect Dis.* 1996; 174(6):1279-87.

Kim YJ, Kim SII, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang M. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci.* 2012; 27(5): 471-475.

Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. Massachusetts: Blackwell, 2006.

Kleinbaum DG, Klein Mitchel. Survival analysis - a self-learning text. New York: Springer, 1996.

Knapp S, Wieland CW, Florquin S, Pantophlet R, Dijkshoorn L, Tshimbalanga N, Akira S, Van der Poll T. Differential roles of CD14 and toll-like receptors 4 and 2 in murine *Acinetobacter pneumonia*. *Am J Resp Critic Care Med*. 2006; 173(1):122-9.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10):818-29.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(6): 1589-96.

Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, Ryu SY, Heo ST, Jung DS, Rhee JY, Shin SY, Ko KS, Peck KR, Lee NY. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter bacteremia*. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59: 525-30.

Landman D, Quale JM, Mayonga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J. Citywide clonal outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn NY: the pre-antibiotic era has returned. *Arch Int Med*. 2002; 162(13):1515-20.

Landman DC, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymixins revisited. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(3):449-65.

Lee HY, Chen CL, Wu SR, Huang CW, Chiu CH. Risk factors and outcome analysis of *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia in critical patients. *Critical Care Medicine.* 2014; 42(5): 1081-8.

Levin AS, Mendes CM, Sinto SI, Sader HS, Scarpitta CR, Rodrigues E, Sauaia N, Boulos M. An outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in São Paulo, Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996; 17(6):366-8.

Lim SK, Lee SO, Choi SH, Choi JP, Kim SH, Jeong JY, Choi SH, Woo JH, Kim YS. The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter* species bloodstream infections. *J Korean Med Sci.* 2011; 26(3):325-31.

Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases.* 2014; 2(12):787-814.

Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P, Rosenzweig R, Gutmann L, Safar M, Acar J. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(4):790-6.

Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J, Girão E, Correa L, Guerra C, Brites C, Pereira CA, Carneiro I, Reis M, de Souza MA, Tranchesi R, Barata CU, Edmond MB; Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(5):1866-71.

Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist*. 2010; 16(3):209-15.

Mostachio AK, Levin AS, Rizek C, Rossi F, Zerbini J, Costa SF. High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. isolates in Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39(5):396-401.

Muro S, Garza-Gonzalez E, Camacho-Ortiz A, González GM, Llaca-Díaz JM, Bosques F, Rositas F. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae nosocomial bloodstream infections in a tertiary care hospital: a clinical and molecular analysis. *Chemotherapy*. 2012; 58(3):217-24.

Murray SB, Bates DW, Long Ngo MSc, Ufberg JW, Shapiro NI. Charlson Index is associated with one-year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med*. 2006; 13(5):530-6.

Park KH, Shin JH, Lee SY, Kim SH, Jang MO, Kang SJ, Jung SI, Chung EK, Ko KS, Jang HC. The clinical characteristics, carbapenem resistance, and outcome of *Acinetobacter* bacteremia according to genospecies. *PLoS One*. 2013a; 8(6):e65026.

Park SY, Choo JW, Kwon SH, Yu SN, Lee EJ, Kim TH, Choo EJ, Jeon MH. Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Chemother*. 2013b; 45(3):325-330.

Peleg AY, de Breijl A, Adams MD, Cerqueira GM, Mocali S, Galardini M, Nibbering PH, Earl AM, Ward DV, Paterson DL, Seifert H, Dijkshoorn L. The success of *Acinetobacter* species: genetic, metabolic and virulence attributes. *PLoS One* 2012; 7(10):e46984.

Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl Med*. 2010; 362(19):1804-13.

Peleg AY, Jara S, Monga D, Eliopoulos GM, Moellering Jr. RC, Mylonakis E. *Galleria mellonella* as a model system to study *Acinetobacter baumannii*. Pathogenesis and therapeutics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(6):2605-9.

Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, Husain S, Kwak EJ, Bhat SV, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59(1):128-31.

Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(3):538-82.

Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(10):3471-84.

Piéchaud D, Piéchaud M, Second L. Variétés protéolitiques de *Moraxella lwoffii* et de *Moraxella glucidolytica*. *Ann Inst Pastuer*. 1956; 90(4):517-22.

Prashanth K, Badrinath S. Epidemiological investigation of nosocomial *Acinetobacter* infections using arbitrarily primed PCR and pulse field gel electrophoresis. *Indian J Med Res*. 2005; 122(5):408-18.

Rello J, Diaz E. *Acinetobacter baumannii*: a threat for the ICU? *Intensive Care Med*. 2003; 29(3):350-1.

Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, Ha BC, Peck KR, Song JH. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock*. 2009; 31(2):146-50.

Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008; 197(8):1079-81.

Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitlik S, Ostfeld I, Samra Z, Perez S, Lev B, Weiberger M. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumonia* bacteraemia: risk factors and outcomes. *J Hosp Infect.* 2006; 64(3):282-7.

Robinson A, Brzoska AJ, Turner KM, Withers R, Harry EJ, Lewis PJ, Dixon NE. Essential biological processes of an emerging pathogen: DNA replication, transcription, and cell division in *Acinetobacter* spp. *Microbiol Mol Bio Rev.* 2010; 74(2):273-97.

Rossau R, Vanlandschoot M, Gillis M, Deey J. Taxonomy of Moraxellaceae fam. nov., a new bacterial family to accommodate the genera Moraxella, Acinetobacter, and Psychrobacter and related organisms. *Int J Syst Bacteriol.* 1991; 41(1):310-19.

Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Toleman M, Walsh TR, Jones RN. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 25(1):57-61.

Sader HS, Mendes CF, Pignatari AC, Pfaller MA. Use of macrorestriction analysis to demonstrate interhospital spread of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in Sao Paulo, Brazil. *Clin Infect Dis.* 1996; 23(3):631-4.

Savov E, Chankova D, Vatcheva R, Dinev N. In vitro investigation of the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens to ampicillin/sulbactam alone and in combination with amikacin. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 20(5):390-2.

Scerpella EG, Wanger AR, Armitage L, Anderlini P, Ericsson CD. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995; 16(2):92-7.

Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)*. 1995; 74(6):340-9.

Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Predictors of hospital mortality among septic ICU patients with *Acinetobacter* spp. bacteremia: a cohort study. *BMC Infectious Disease*. 2014; 14:572.

Smego RA Jr. Endemic nosocomial *Acinetobacter calcoaceticus* bacteremia. Clinical significance, treatment, and prognosis. *Arch Intern Med*. 1985; 145(12):2174-9.

Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr; Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(2):155-64.

Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, Cosgrove SE, Anderson A, Carnell J, Jernigan DB, Kleinbaum DG, Perl TM, Standiford HC, Srinivasan A. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(1):97-103.

Tam VH, Rogers CA, Chang KT, Weston JS, Caeiro JP, Garey JW. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(9): 3717-22.

Toscano CM. *Fatores associados à letalidade em adultos com infecção de corrente sanguínea por Acinetobacter baumannii de origem hospitalar* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2001.

Towner K. The genus *Acinetobacter*. *Prok*. 2006; 6:746-58.

Unal S, Garcia-Rodriguez JÁ. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. isolated in MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 53(4):265-71.

Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(10):1268-74.

Vallenet D, Nordmann P, Barbe V, Poirel L, Mangenot S, Bataille E, Dossat C, Gas S, Kreimeyer A, Lenoble P, Oztas S, Poulain J, Segurens B, Robert C, Abergel C, Claverie JM, Raoult D, Médigue C, Weissenbach J, Cruveiller S. Comparative analysis of *Acinetobacters*: Three genomes for three lifestyles. *PLoS One*. 2008; 3(3):1805e.

Vanbroekhoven K, Ryngaert A, Wattiau P, Mot RD, Springael D. *Acinetobacter* diversity in environmental samples assessed by 16S rRNA gene PCR-DGGE fingerprinting. *FEMS Microbiol Ecol*. 2004; 50(1):37-50.

Vila J, Ribera A, Marco F, Ruiz J, Mensa J, Chaves J, Hernandez G, Jimenez De Anta MT. Activity of clinafloxacin, compared with six other quinolones, against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49(3):471-7.

Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, Richet H. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med.* 1998; 129(3):182-9.

Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4(3):415-20.

Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective Nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(3):309-17.

Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, Edmond MB, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect.* 2012; 64(3):282-90.

Yang YS, Lee YT, Tsai WC, Kuo SC, Sun JR, Yang CH, Chen TL, Lin JC, Fung CP, Chang FY. Comparison between bacteremia caused by carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis*. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:311.

Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9(5):412-8.

Zarilli R, Casillo R, Di Popolo A, Tripodi MF, Bagattini M, Cuccurullo S, Crivaro V, Ragone E, Mattei A, Galdieri N, Triassi M, Utili R. Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(5):481-9.

Zhu L, Yan Z, Zhang Z, Zhou Q, Zhou J, Wakeland EK, Fang X, Xuan Z, Shen D, Li QZ. Complete genome analysis of three *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in China for insight into the diversification of drug resistance elements. *PLoS One.* 2013; 8(6):e66584.

Zimmerman JE, Knaus WA, Sun X, Wagner DP. Severity stratification and outcome prediction for multisystem organ failure and dysfunction. *World J Surg.* 1996; 20(4):401-5.